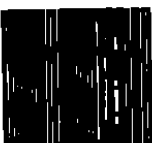


PETITORIO



Radicación : 02005740 00000000

Folios: 04

Fecha (AMB): 2002-01-25 17:18:20

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
"OPLEKILNOLIK" A

02 5740

0

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, Filadelfia, USA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: One Franklin Plaza, Filadelfia, USA

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NT



C.E.



Otro



Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección: Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Teléfono: 285-74-60

Fax: 285-9267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NT



C.E.



Otro



Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Katherine L. WIDDOWSON
Melvin C. RULLEDGE

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio King of Prussia, Pennsylvania, EUA
Thousand Oaks, California, EUA

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NT



C.E.



Otro



Número

⑤ Título (54)

RECEPTORES DE IL-8, DE BENZO-2-TRIAZOL Y
PREPARACION

Clasificación Internacional (51)

A61K31/4192

⑦

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



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. 6.187/02

Fecha 7-25/02

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

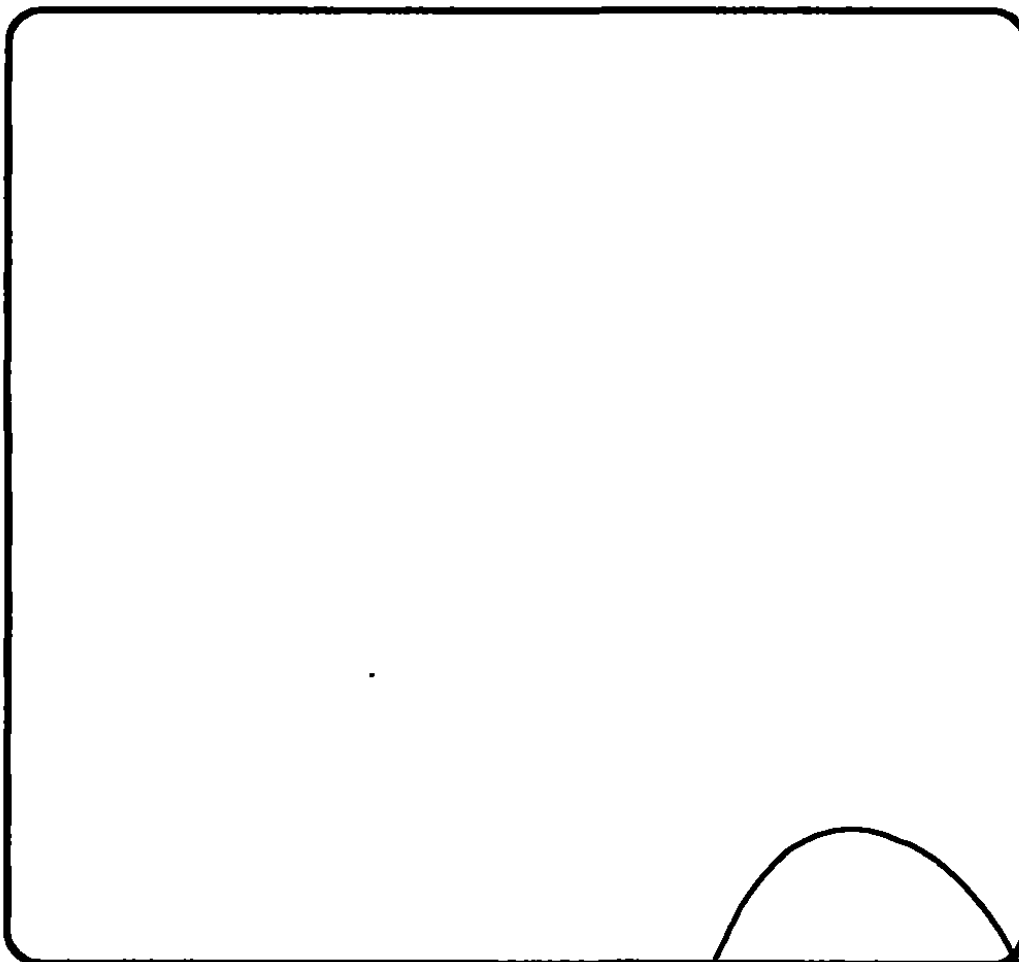
10

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.

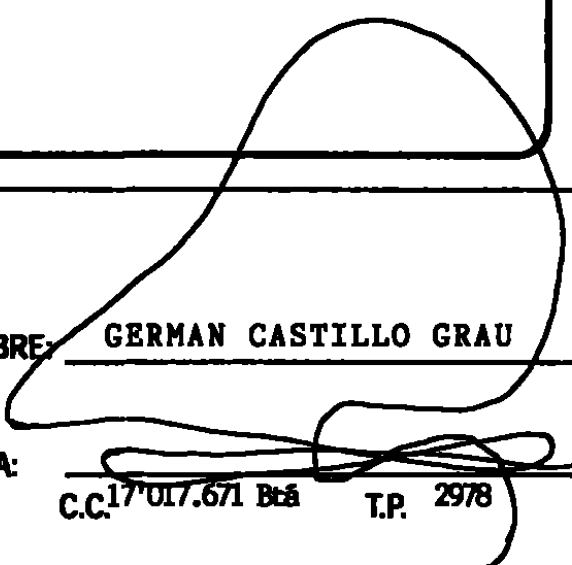
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA: 

C.C. 17.017.671 Btā T.P. 2978

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02005740 00000000

Folios: 04

Fecha (AMD): 2002-01-25 17:18:30

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 6.187
FECHA : ENERO 25 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ASTILLEROS Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-09110-6	9905863	25/01/2002	756.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378.000.00
		TOTAL :	378.000.00

MON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO 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

4

RECEPTORES DE IL-8, DE BENZO-2-TRIAZOL Y PREPARACION

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han aplicado muchos nombres diferentes a la interleuquina-8 (designada por las siglas IL-8), tales como
10 proteína-1 atractora/activante de neutrófilos (designada por las siglas NAP-1), factor quimiotáctico de neutrófilos producido por monocitos (designado por las siglas MDNCF), factor activante de neutrófilos (designado por las siglas NAF) y factor quimiotáctico de linfocitos de células T. La
15 interleuquina-8 es un agente quimioatractor para neutrófilos, basófilos y un subgrupo de células T. Se produce por una mayoría de células nucleadas incluyendo macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1a, IL-1b o LPS y por los mismos neutrófilos cuando se
20 exponen a LPS o factores quimiotácticos tales como FMLP. M. Baggiolini y col., J. Clin. Invest. 84, 1045 (1989); J. Schroder y col., J. Immunol. 139, 3474 (1987) y J. Immunol. 144, 2223 (1990); Strieter y col., Science 243, 1467 (1989) y J. Biol. Chem. 264, 10621 (1989); Cassatella y col., J.
25 Immunol. 148, 3216 (1992).

GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 también pertenecen a la familia de las quimioquinas-a. Al igual que IL-8, estas quimioquinas han recibido también diferentes nombres. Por ejemplo, GRO α , β y γ se han llamado MGSAa, b y g respectivamente (MGSA son
30 las siglas por las que se designa a la actividad estimuladora del crecimiento de melanomas), véase Richmond y col., J. Cell Physiology 129, 375 (1986) y Chang y col., J. Immunol 148, 451 (1992). Todas las quimioquinas de la familia-a que poseen la secuencia ELR directamente delante de la secuencia CXC se
35 unen al receptor B de IL-8.

IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan diversas funciones in vitro. Se ha observado que todos tienen

✓
12

Folio 4 al 11
Extracto de
Publicacion

5

propiedades quimioattractoras de neutrófilos, si bien IL-8 y GRO α han demostrado tener actividad quimiotáctica de linfocitos T y basófilos. Además IL-8 puede inducir liberación de histamina a partir de los basófilos, tanto de individuos normales como atópicos. GRO- α e IL-8 pueden además inducir liberación de enzimas lisosomiales y estallido respiratorio a partir de los neutrófilos. También se ha observado que IL-8 incrementa la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) sobre los neutrófilos, sin síntesis de proteínas de novo. Esto puede contribuir a la adhesión incrementada de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades conocidas se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos. Como IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 promueven la acumulación y activación de neutrófilos, estas quimioquinas han sido implicadas en una amplia gama de trastornos inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo psoriasis y artritis reumatoide. Baggiolini y col., FEBS Lett. **307**, 97 (1992); Miller y col., Crit. Rev. Immunol. **12**, 17 (1992); Oppenheim y col., Annu. Rev. Immunol. **9**, 617 (1991); Seitz y col., J. Clin. Invest. **87**, 463 (1991); Miller y col., Am. Rev. Respir. Dis. **146**, 427 (1992); Donnelly y col., Lancet **341**, 643 (1993). Además, las quimioquinas ELR (aquellas que contienen la secuencia de aminoácidos ELR justo delante de la secuencia CXC) han sido implicadas también en la angiostasis. Strieter y col., Science **258**, 1798 (1992).

In vitro, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 inducen cambio de forma, quimiotaxis, liberación de gránulos y estallido respiratorio de los neutrófilos, por unión a y activación de los receptores de la familia ligada a las siete proteínas G transmembranales, en particular por unión a los receptores de IL-8, lo más notablemente al receptor B. Thomas y col., J. Biol. Chem. **266**, 14839 (1991); y Holmes y col., Science **253**, 1278 (1991). El desarrollo de antagonistas de molécula pequeña no peptídica frente a los miembros de esta familia de receptores tiene un precedente. Para una revisión, véase R. Freidinger en: Progress in Drug Research, vol. **40**, pág. 33-98, Birkhauser, Verlag, Basel 1993. Por tanto, el receptor de

B

6

IL-8 representa una diana prometedora para el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios.

Se han caracterizado dos receptores de IL-8 humana, de alta afinidad (77% de homología): IL-8Ra, que se une sólo a
5 IL-8 con alta afinidad, e IL-8Rb, que tiene alta afinidad para IL-8 así como para GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes y col., supra; Murphy y col., Science 253, 1280 (1991); Lee y col., J. Biol. Chem. 267, 16283 (1992); LaRosa y col., J. Biol. Chem. 267, 25402 (1992); y Gayle y col., J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993).

Existe una necesidad de tratamiento, en este campo, con compuestos que sean capaces de unirse al receptor a ó b de IL-8. Por lo tanto, las condiciones asociadas con un incremento en la producción de IL-8 (que es responsable de la
15 quimiotaxis de los neutrófilos y subgrupos de células T al sitio de la inflamación) se beneficiarían de compuestos que son inhibidores de la unión al receptor de IL-8.

COMPENDIO DE LA INVENCION

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

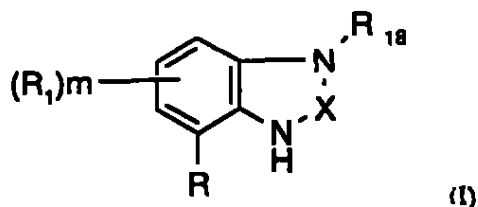
25 Esta invención también se refiere a un método para inhibir la unión de IL-8 a sus receptores en un mamífero con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (II).

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

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

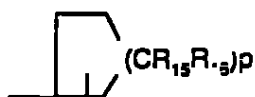
rf.

5



en la que:

10 R es -NH, -C(X₂)-NH-(CR₁₃R₁₄)_v-Z;



15 Z es W, HET, (Y)_n, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o un alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;

X es C(X₁)₂, C(O), C(S), S(O)₂, PO(OR₄) o C=N-R₁₉;

20 X₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, NR₄R₅, alquil C₁-C₁₀-NR₄R₅, C(O)NR₄R₅, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno, hidroxil, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, ariloxil, aril-alquiloxil C₁-C₄, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄ o heteroaril-alquiloxil C₁-C₄;

25 X₂ es =O ó =S;

R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano, alquilo C₁-C₁₀ sustituido con halógeno; alquilo C₁-C₁₀; alquenilo C₂-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno; azida; 30 (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄, hidroxil; hidroxialquilo C₁-C₄; arilo; aril-alquilo C₁-C₄; ariloxil; aril-alquiloxil C₁-C₄; heteroarilo; hetero-arilalquilo; heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄; heteroaril-alquiloxil C₁-C₄; aril-alquenilo C₂-C₁₀; heteroaril-alquenilo C₂-C₁₀; 35 heterociclil-alquenilo C₂-C₁₀; (CR₈R₈)_qNR₄R₅; alquenil C₂-C₁₀-C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀; S(O)₃R₈; (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁; alquenil C₂-C₁₀-C(O)R₁₁;

85

- alquenil $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)-NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{17}$; o $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden formar
- 5 $O-(CH_2)_sO$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
- n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- 10 m 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;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;
- 15 p es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- HET es un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido,
- 20 heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo o heterociclil-alquilo C_1-C_4 , o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede comprender opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S;
- 25 Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno; alquilo C_1-C_{10} ; alquenilo C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$,
- 30 hidroxil; hidroxialquilo C_1-C_4 ; arilo; aril-alquilo C_1-C_4 ; ariloxi; aril-alquiloxi C_1-C_4 ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquiloxi C_1-C_4 ; heterociclilo, heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; aril-alquenilo C_2-C_{10} ; heteroaril-alquenilo C_2-C_{10} ; heterociclil-alquenilo C_2-C_{10} ;
- 35 $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alquenil $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alquenil $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$; al-

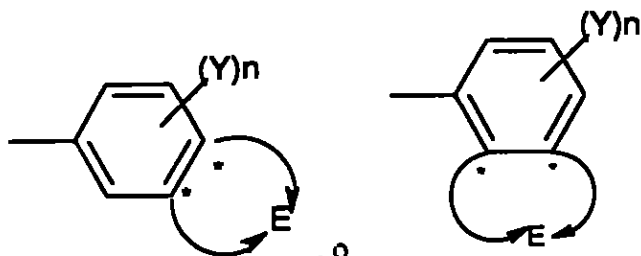
- 9
- quenil $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_a$; o $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos Y juntos pueden formar O-
- 5 $(CH_2)_5O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
- 10 R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, el cual puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional, heteroátomo que se selecciona entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 15 R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
 R_{10} es alquil $C_1-C_{10}-C(O)_2R_8$;
 R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo
- 20 C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclíl-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;
- R_{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;
- 25 R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, o uno de R_{13} y R_{14} puede ser arilo opcionalmente sustituido;
- R_{15} y R_{16} son independientemente hidrógeno, o un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;
- 30 R_{17} es alquilo C_1-C_4 , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heterociclilo o heterociclíl-alquilo C_1-C_4 , en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- 35 R_{18} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno, hidroxí, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alquénilo C_2-C_4 ,
- 17

10

heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-
alquenilo C_2-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo
 C_1-C_4 , en los cuales los restos que contienen arilo,
heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos ellos
5 opcionalmente sustituidos;
 R_{19} es ciano, nitro, $S(O)_2NR_4R_5$, $S(O)_2R_{17}$, alquilo, aril-
alquilo C_1-C_4 , aril-alquenilo C_2-C_4 , heteroarilo,
heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquenilo C_2-C_4 ,
heterociclilo o heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; y en los
10 cuales los restos que contienen alquilo, arilo, heteroa-
rilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente
sustituidos;
 R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alquenilo C_2 -
 C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-
15 alquenilo C_2-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo
 C_1-C_4 ; y en los cuales los restos que contienen arilo,
heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcional-
mente sustituidos;

20

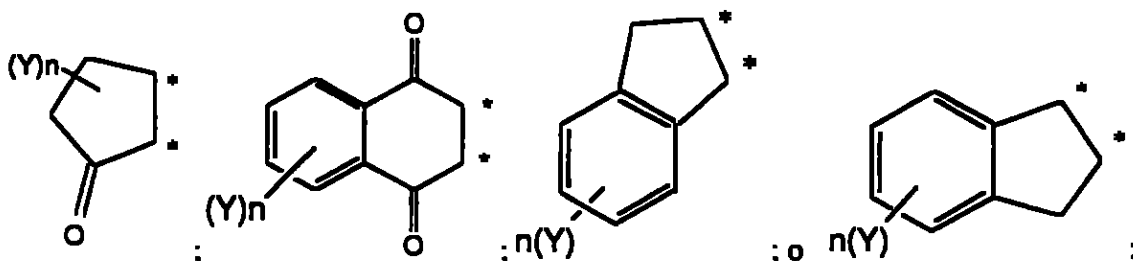
W es



25

el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente entre

30

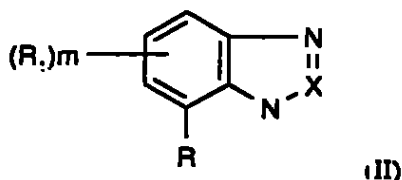


35

denotando el asterisco * el punto de unión del anillo;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

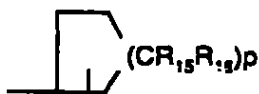
18



en la que:

R es -NH, -C(X₂)-NH-(CR₁₃R₁₄)_v-Z;

10



Z es W, HET, (Y)_n, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o un alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;

15

X es N, o C(X₁);

X₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, NR₄R₅, alquil C₁-C₁₀-NR₄R₅, C(O)NR₄R₅, alquil C₁-C₁₀-C(O)NR₄R₅, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, ariloxi, aril-alquiloxi C₁-C₄, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄ o heteroaril-alquiloxi C₁-C₄;

20

X₂ es =O o =S;

25

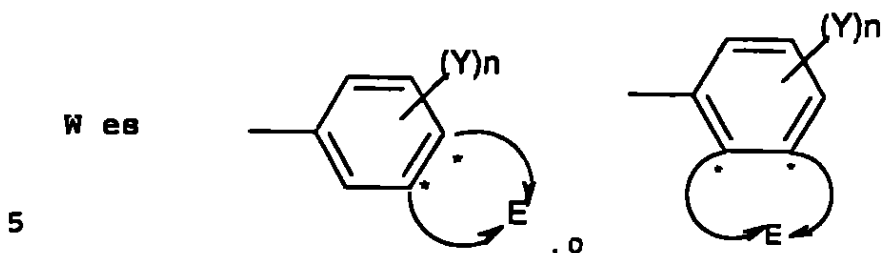
R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano, alquilo C₁-C₁₀ sustituido con halógeno; alquilo C₁-C₁₀; alquenilo C₂-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno; azida; (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄, hidroxilo; hidroxialquilo C₁-C₄; arilo; aril-alquilo C₁-C₄; ariloxi; aril-alquiloxi C₁-C₄; heteroarilo; hetero-arilalquilo; heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄; heteroaril-alquiloxi C₁-C₄; aril-alquenilo C₂-C₁₀; heteroaril-alquenilo C₂-C₁₀; heterociclil-alquenilo C₂-C₁₀; (CR₈R₈)_qNR₄R₅; alquenil C₂-C₁₀-C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀; S(O)₃R₈; (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁; alquenil C₂-C₁₀-C(O)R₁₁; alquenil C₂-C₁₀-C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₂; (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁; (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁; (CR₈R₈)_qC(NR₄)-

35

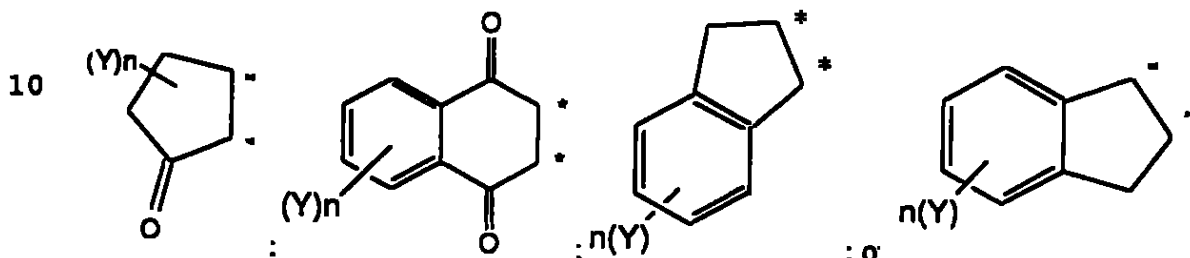
- NR_4R_5 ; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{17}$;
 $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden formar
 $O-(CH_2)_8O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6
 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo,
 heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcional-
 mente sustituidos;
- n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 m 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;
 v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;
 p es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 HET es un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 15 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4
 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustitui-
 do, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido,
 heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo
 C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo o
 20 heterociclil-alquilo C_1-C_4 , o R_4 y R_5 junto con el
 nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7
 miembros que puede comprender opcionalmente un heteroá-
 tomo adicional seleccionado entre O/N/S;
- Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno;
 25 nitro; ciano; alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno;
 alquilo C_1-C_{10} ; alquenilo C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi
 C_1-C_{10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$;
 hidroxil; hidroxialquilo C_1-C_4 ; arilo; aril-alquilo C_1-
 C_4 ; ariloxi; aril-alquiloxi C_1-C_4 ; heteroarilo; hetero-
 30 arilalquilo; heteroaril-alquiloxi C_1-C_4 ; heterociclilo,
 heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; aril-alquenilo C_2-C_{10} ;
 heteroaril-alquenilo C_2-C_{10} ; heterociclil-alquenilo C_2-
 C_{10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alquenil $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$;
 $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$;
 35 $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alquenil $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$; alquenil C_2-
 $C_{10}-C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$;
 $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q-$

- $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$; $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_a$; $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_5$; o dos restos Y juntos pueden formar $\text{O}-(\text{CH}_2)_8-\text{O}$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
- 5 R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, el cual puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional,
- 10 heteroátomo que se selecciona entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- R_{10} es alquil $\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_8$;
- 15 R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclil-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;
- 20 R_{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;
- R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, o uno de R_{13} y R_{14} puede ser arilo opcionalmente sustituido;
- 25 R_{15} y R_{16} son independientemente hidrógeno, o un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;
- R_{17} es alquilo C_1-C_4 , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_1-C_4 , en los cuales los restos que contienen
- 30 arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alqueno C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alqueno C_2-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo
- 35 C_1-C_4 ; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;

14



el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente entre



15 denotando el asterisco * el punto de unión del anillo;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de Fórmula (I) y (II) también se pueden utilizar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, aparte de los seres humanos, con necesidad de inhibición de IL-8 u otras quimioquinas que se unen a los receptores a y b de IL-8. Las enfermedades mediadas por quimioquinas para su tratamiento, de manera terapéutica o profiláctica, en animales incluyen estados de enfermedad como aquéllos enumerados aquí en la sección Métodos de Tratamiento.

Como se visualiza claramente, la diferencia entre los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) radica en la insaturación del anillo que contiene A, y por tanto en las sustituciones sobre el resto X. Los términos restantes, definidos más adelante, son los mismos para ambos compuestos de Fórmulas (I) y (II) salvo indicación en contrario.

En los compuestos de Fórmula (I), adecuadamente R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 ; alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, etilo, isopropilo, o n-propilo; alquenilo C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} , tal como

22

15

metoxi, o etoxi; alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno, tal como trifluorometoxi; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, en el que t es 0, 1 ó 2; hidroxil; hidroxil-alquilo C_1-C_4 , tal como metanol o etanol; arilo, tal como fenilo o naftilo; aril-alquilo C_1-C_4 , tal como bencilo; ariloxi, tal como fenoxi; aril-alquilo-
 5 xi C_1-C_4 , tal como benciloxi; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo C_1-C_4 ; aril-alqueno C_2-C_{10} ; heteroaril-alqueno C_2-C_{10} ; heterociclil-alqueno C_2-C_{10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$;
 10 $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNH-S(O)_2R_{17}$; $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden
 15 formar $O-(CH_2)_sO$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos como se define aquí más adelante.

Preferiblemente, R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$;
 20 $(CR_8R_8)_qC(O)R_4R_{10}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)OR_{12}$, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alqueno C_2-C_{10} , o $S(O)_2NR_4R_5$. Más preferiblemente, R_1 es halógeno, ciano o nitro. Para los compuestos de Fórmula (I) y (II), R_1 está
 25 preferiblemente en la posición 4.

Para uso aquí, la expresión "los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo" se refieren tanto al anillo como a los anillos de alquilo, o si están incluidos, de alqueno, tales como los anillos de arilo, arilalquilo y
 30 arilalqueno. Los términos "restos" y "anillos" se pueden utilizar indistintamente en la memoria.

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

Se reconoce que el resto R_1 puede estar ocupando
 35 cualquier posición del anillo de benceno o del anillo que contiene X, si es posible.

Cuando R_1 forma un puente dioxi, s es preferiblemente 1.

23

Cuando R_1 forma un anillo insaturado adicional, es preferiblemente de 6 miembros, dando como resultado un sistema cíclico naftilénico. Estos sistemas de anillos pueden estar sustituidos independientemente de 1 a 3 veces con los
5 otros restos R_1 que se han definido anteriormente.

Adecuadamente, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_1-
10 C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo o heterociclil-alquilo C_1-C_4 , o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, que puede comprender opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S.

15 Adecuadamente, R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional, el cual se selecciona entre oxígeno, nitrógeno o azufre.

20 Adecuadamente, R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

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

Adecuadamente, R_{10} es alquil $C_1-C_{10}-C(O)_2R_8$, tal como
25 $CH_2C(O)_2H$ o $CH_2C(O)_2CH_3$.

Adecuadamente, R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo C_1-C_4 .

Adecuadamente, R_{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo
30 opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Adecuadamente R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno, o un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido que puede ser lineal o ramificado, como se ha definido
35 anteriormente, o uno de R_{13} y R_{14} son un arilo opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, v es 0, o un número entero con un valor

rf

de 1 a 4.

Cuando R_{13} o R_{14} es un alquilo opcionalmente sustituido, el resto alquilo puede estar sustituido de una a tres veces independientemente con halógeno; alquilo C_1-C_4 sustituido con
 5 halógeno tal como trifluorometilo; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ; tal como metoxi o etoxi, alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno, $S(O)_tR_4$; arilo; NR_4R_5 ; $NHC(O)R_4$; $C(O)NR_4R_5$; o $C(O)OR_8$.

Adecuadamente, R_{17} es alquilo C_1-C_4 , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heterociclilo o
 10 heterociclicil-alquilo C_1-C_4 , en los cuales todos los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, Y se selecciona independientemente entre
 15 hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno; alquilo C_1-C_{10} ; alqueno C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_1-C_4 ; arilo; aril-alquilo C_1-C_4 ; ariloxi; aril-alquilo C_1-C_4 ; heteroarilo;
 20 heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo C_1-C_4 ; heterociclilo, heterociclicil-alquilo C_1-C_4 ; aril-alqueno C_2-C_{10} ; heteroaril-alqueno C_2-C_{10} ; heterociclicil-alqueno C_2-C_{10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alqueno
 25 nil $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2Ra$; o $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_8-O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros.
 30 Los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo indicados anteriormente pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos como se define aquí.

Cuando Y forma un puente dioxi, s es preferiblemente 1. Cuando Y forma un anillo insaturado adicional, es
 35 preferiblemente un anillo de 6 miembros que da como resultado un sistema cíclico naftilénico. Estos sistemas de anillos pueden estar sustituidos de 1 a 3 veces con otros restos Y

25

18

como se han definido anteriormente.

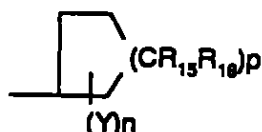
Adecuadamente, R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alquenilo C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquenilo C_2-C_4 , heterociclilo, heterociclil-
5 alquilo C_1-C_4 , en los cuales todos los anillos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Y es preferiblemente un halógeno, alcoxi C_1-C_4 , arilo opcionalmente sustituido, ariloxi o arilalcoxi opcionalmente
10 sustituido, metilendioxi, NR_4R_5 , tio-alquilo C_1-C_4 , tioarilo, alcoxi sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido o hidroxialquilo. Y es más preferiblemente un mono-sustituyente halógeno, di-sustituyente halógeno, mono-sustituyente alcoxi, di-sustituyente alcoxi, metilendioxi,
15 arilo o alquilo, más preferiblemente estos grupos son mono- o di-sustituyentes en la posición 2' o las posiciones 2',3' de un anillo de fenilo.

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

Adecuadamente, R es $-NH-C(X_2)-NH-(CR_{13}R_{14})_v-Z$.

25

Adecuadamente, Z es W, HET, , un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente o un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido.

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

X_2 es adecuadamente $=O$, o $=S$.

En compuestos de Fórmula (I), adecuadamente X es $C(X_1)_2$, $C(O)$, $C(S)$, $S(O)_2$, $PO(OR_4)$ o $C=N-R_{19}$.

Adecuadamente, R_{19} es ciano, nitro, $S(O)_2NR_4R_5$,
35 $S(O)_2R_{17}$, alquilo, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alquenilo C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquenilo C_2-C_4 , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_1-C_4 , en los

26

19

cuales los anillos que contienen alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente R_{19} es ciano.

Cuando X es $C(X_1)_2$, X_1 es adecuada e independientemente
5 hidrógeno, halógeno, NR_4R_5 , alquil $C_1-C_{10}-NR_4R_5$, $C(O)NR_4R_5$,
alquil $C_1-C_{10}-C(O)NR_4R_5$, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente
sustituido, alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} sustituido con
halógeno, arilo; aril-alquilo C_1-C_4 ; ariloxi; aril-alquilo
 C_1-C_4 ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heterociclilo,
10 heterociclicil-alquil C_1-C_4 ; o heteroaril-alquilo C_1-C_4 . El
grupo alquilo C_1-C_{10} puede estar opcionalmente sustituido una
o más veces con hidroxil, NR_4R_5 , o halógeno. Preferiblemente,
al menos uno de X_1 es hidrógeno.

Preferiblemente, para compuestos de Fórmula (I), X es
15 $C(S)$ o un resto $C(O)$, más preferiblemente $C(O)$.

Adecuadamente, R_{18} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}
opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10}
sustituido con halógeno, hidroxil, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-
alqueno C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 ,
20 heteroaril-alqueno C_2-C_4 , heterociclilo o heterociclicil-
alquilo C_1-C_4 , en los cuales todos los anillos de arilo,
heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente
sustituidos. Preferiblemente, R_{18} es hidrógeno o alquilo, más
preferiblemente hidrógeno.

25 En compuestos de Fórmula (II), adecuadamente X es N, o
 $C(X_1)$, preferiblemente X es N.

Preferiblemente, cuando X es $C(X_1)$, X_1 es hidrógeno o
alquilo sustituido con halógeno.

Se reconoce que en los compuestos de Fórmula (II) el
30 sistema cíclico puede existir en una forma tautómera.

Adecuadamente cuando Z es un anillo de heteroarilo
(HET), es adecuadamente un anillo o sistema cíclico de
heteroarilo. Si el resto HET es un sistema policíclico, el
anillo que contiene el heteroátomo no necesita estar
35 directamente unido al resto de urea a través del enlace
 $(R_{13}R_{14})_v$ del o de los anillos en estos sistemas cíclicos
pueden estar opcionalmente sustituidos como se define aquí.

25

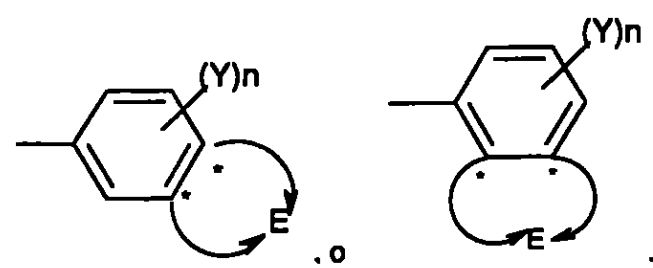
Preferiblemente el resto HET es un piridilo, que puede ser 2-, 3- ó 4-piridilo. Si el anillo es un sistema policíclico es preferiblemente bencimidazol, dibenzotiofeno o un anillo de indol. Otros anillos de interés incluyen, pero sin limitarse a ellos, tiofeno, furano, pirimidina, pirrol, pirazol, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o bencimidazol.

El anillo HET puede estar opcionalmente sustituido independientemente de una a cinco, preferiblemente de 1 a 3 veces con Y como se ha definido anteriormente. Las sustituciones pueden estar en cualquiera de los anillos del sistema HET, tal como en un anillo de bencimidazol.

Adecuadamente, R_{15} y R_{16} son independientemente hidrógeno, o un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente para R_{13} y R_{14} .

20

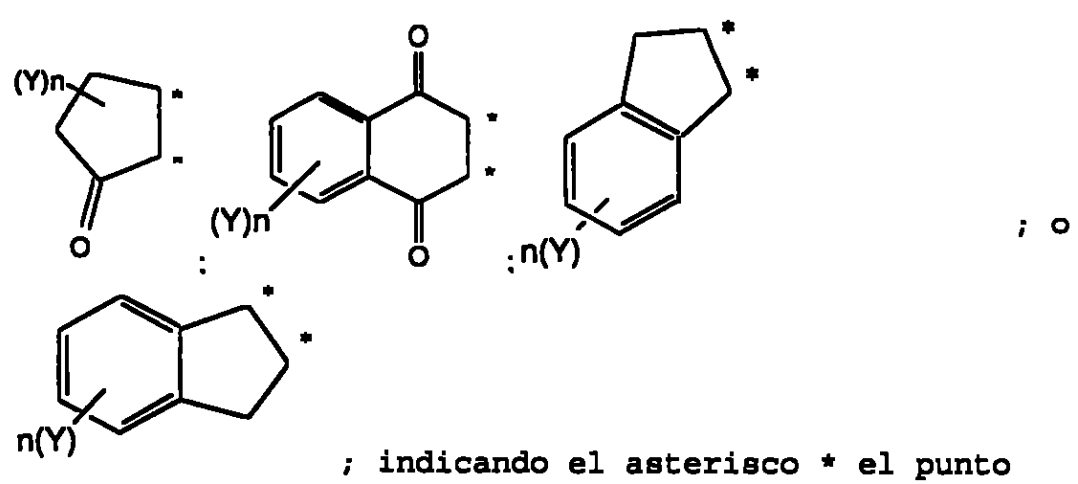
Adecuadamente W es



Adecuadamente, el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente entre

30

35



; indicando el asterisco * el punto

21

de unión del anillo.

El anillo E indicado por su punto de unión a través del asterisco (*) puede estar presente opcionalmente. Si no está presente, el anillo es un resto fenilo que está sustituido
5 por los términos R_1 como se indica. El anillo E puede estar sustituido con el resto $(Y)_n$ en cualquier anillo, saturado o insaturado, y para los fines de la presente invención se muestra como sustituyente sólo en el o los anillos insaturados.

10 Si bien Y en el término W puede estar ocupando cualquiera de las 5 posiciones del anillo del resto fenilo (cuando E está ausente), Y es preferiblemente un mono-sustituyente en la posición 2' o la posición 3', siendo no
15 sustituida preferiblemente la posición 4'. Si el anillo de fenilo es disustituido, los sustituyentes están preferiblemente en la posición 2' o 3' de un anillo monocíclico. Si bien tanto R_1 como Y pueden ser ambos hidrógeno, se prefiere que al menos uno de los anillos sea sustituido, preferiblemente que ambos anillos sean
20 sustituidos.

Como se utiliza aquí, "opcionalmente sustituido" salvo definición específica significará grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; alquilo C_1-C_{10} sustituido con hidroxilo; alcoxi C_1-C_{10} , tal como metoxi o
25 etoxi; $S(O)_m$, alquilo C_1-C_{10} , en el que m es 0, 1 ó 2, tal como metiltio, metilsulfinilo o metilsulfonilo; amino, amino mono y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_5 ; $NHC(O)R_4$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)OH$; $S(O)_2NR_4R_5$; $NHS(O)_2R_{20}$, alquilo C_1-C_{10} , tal
30 como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo
35 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos, en los cuales estos restos arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar sustituidos una o dos veces con halógeno;

29

22

hidroxi; alquilo sustituido con hidroxi; alcoxi C_1-C_{10} ; $S(O)_m$, alquilo C_1-C_{10} ; amino, amino mono- y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_5 ; alquilo C_1-C_{10} , o alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 .

- 5 R_{20} es adecuadamente alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , heteroarilo, heteroarilo-alquilo C_1-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo C_1-C_4 .

- Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen las
- 10 sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, 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,
- 15 ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, también se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi.
- 20 Los cationes farmacéuticamente aceptables y adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario.

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

- "halógeno" - todos los halógenos, es decir cloro, fluoro, bromo y yodo.
 - "alquilo C_1-C_{10} " o "alquilo" - radicales, tanto de
- cadena lineal como ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono
- 30 salvo que la longitud de la cadena esté limitada de otro modo, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares.
- "cicloalquilo" se utiliza aquí para referirse a
- 35 radicales cíclicos, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, incluyendo pero sin limitarse a ellos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

29

23

• "alquenilo" se utiliza aquí en todos los casos en que aparece para referirse a un radical de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada a otro valor, incluyendo pero sin limitarse a ellos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

• "arilo" - fenilo y naftilo;

• "heteroarilo" (por sí solo o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi", o "heteroarilalquilo")
10 - un sistema cíclico aromático de 5 a 10 miembros, en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O o S, tal como, pero sin limitarse a ellos pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina,
15 oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o bencimidazol.

• "heterociclilo" (por sí solo o en cualquier combinación, tal como "heterociclilalquilo") - un sistema cíclico de 4 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, en el que uno o más anillos contienen uno o más
20 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, o O S; tal como, pero sin limitarse a ellos, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano o imidazolidina.

• "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o
25 "heterociclilalquilo" se utiliza aquí para referirse a alquilo C_1-C_{10} , como se ha definido anteriormente, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterociclilo, como también se define aquí, salvo indicación in contrario.

• "sulfinilo" - el óxido $S(O)$ del correspondiente
30 sulfuro, el término "tio" se refiere al sulfuro y el término "sulfonilo" se refiere al resto $S(O)_2$ completamente oxidado.

• "en los cuales dos restos R_1 (o dos restos Y) pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros" se utiliza aquí para referirse a la formación de
35 un sistema cíclico aromático, tal como naftileno, o es un restos fenilo que tiene unido un anillo parcialmente saturado o insaturado de 6 miembros, tal como un cicloalquenilo C_6 , es

31

24

decir, hexeno, o un resto cicloalquénilo C₅, tal como ciclopenteno.

Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) incluyen:

- N-4-(Bencimidazolin-2-ona)-N'-(2'-bromofenil)urea;
- 5 N-4-(1H,3H-2,1,3-benzotiazol-2,2-dióxido)-N'-(2-bromofenil)urea
- N-4-(7-Ciano-1-N-metil-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2,3-diclorofenil)urea
- N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea
- 10 N-4-(7-Ciano-1-metil-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea
- N-4-(7-Ciano-1-metilbencimidazolin-2-ona)-N'-(2,3-diclorofenil)urea
- N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-ona)-N'-(2-bromofenil)urea
- 15 N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2,3-diclorofenil)urea
- N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-imina)-N'-(2-bromofenil)urea
- N-4-(4-Ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2-bromofenil)urea.

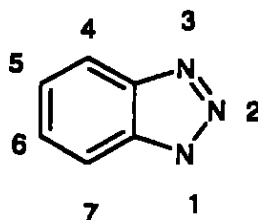
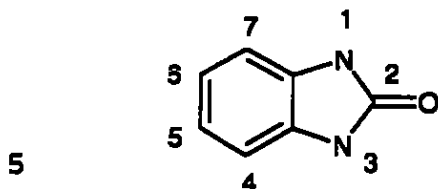
20 Ejemplos de compuestos de Fórmula (II) incluyen:

- N-7-(Benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea;
- N-7-(4-Bromobenzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
- N-7-(4-Bromo-2-trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea
- 25 N-4-(2-Trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea
- N-7-(4-Ciano-benzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea
- N-7-(4-Ciano-benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea
- N-7-(4-Ciano-2-trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea
- 30 N-7-(4-Ciano-bencimidazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea
- N-7-(4-Ciano-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea.

Para los fines de la presente invención, la nomenclatura indicada anteriormente se basa en la numeración de los sistemas cíclicos que sigue:

32

25



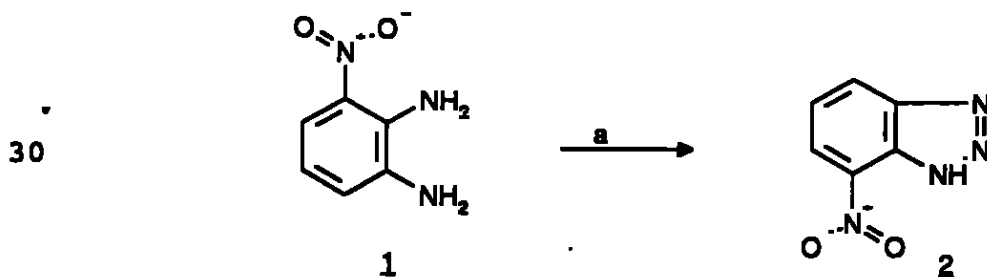
(para la Fórmula (I); y

para la Fórmula (II)).

Métodos de preparación

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener aplican-
do procedimientos sintéticos, algunos de los cuales se
ilustran en los Esquemas siguientes. La síntesis proporciona-
da en estos Esquemas es aplicable para la producción de
compuestos de Fórmula (I) con diversos grupos Z y R₁ diferen-
tes que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opciona-
les que están adecuadamente protegidos para obtener compati-
bilidad con las reacciones descritas aquí. La desprotección
subsiguiente, en aquellos casos, produce luego compuestos de
la naturaleza descrita generalmente. Una vez que se ha
formado el núcleo de urea, se pueden preparar compuestos
adicionales de estas fórmulas por aplicación de técnicas
clásicas para la interconversión de grupos funcionales, bien
conocidas en la técnica. Aunque los esquemas se muestran con
diversos compuestos de Fórmula (I), esto es simplemente con
fines ilustrativos y no una limitación del grado de síntesis
disponible utilizando estos métodos.

Esquema 1



a) NaNO₂, HOAc

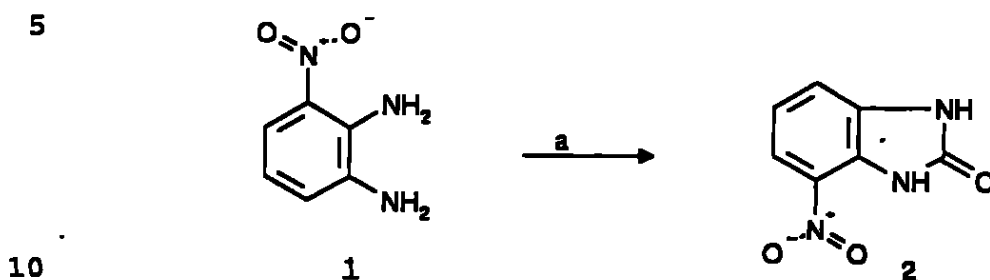
Si el compuesto heterocíclico 2-nitro-sustituido 2-
esquema 1 no está disponible en el mercado, se puede preparar

53

26

tratando la 3-nitrofenilendiamina disponible en el mercado 1-
esquema 1 con nitrito de sodio en un disolvente prótico tal
 como HOAc.

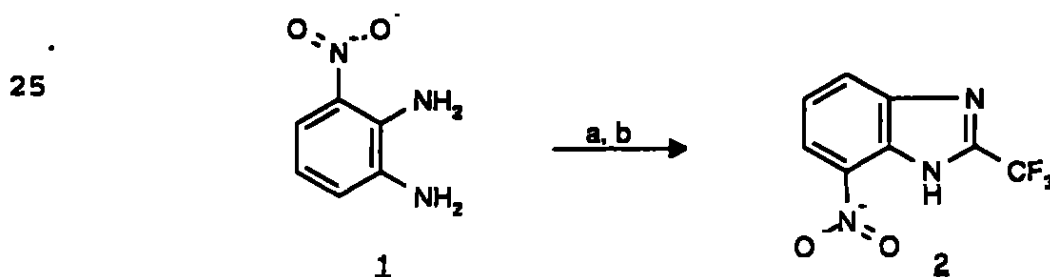
Esquema 2



a) Trifosgeno, Et₃, DMF

Si el compuesto heterocíclico 2-nitro-sustituido 2-
 15 esquema 2 no está disponible en el mercado, se puede preparar
 tratando la 3-nitrofenilendiamina disponible en el mercado 1-
esquema 2 con trifosgeno y trietilamina en DMF o el tiofosge-
 no para formar la tiourea. Alternativamente, con otro
 carbonilo que no tenga ningún grupo lábil, tal como carbonil-
 20 diimidazol.

Esquema 3



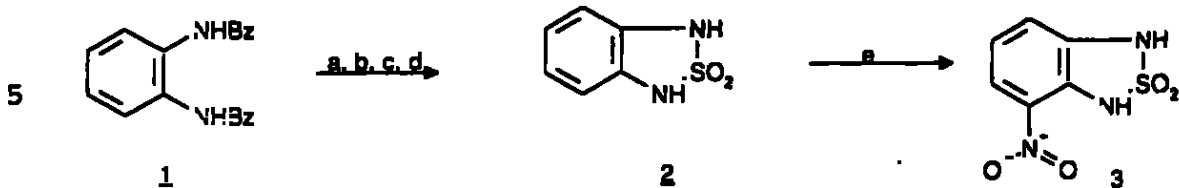
a) Anhídrido trifluoroacético b) Tolueno reflujo

Si el compuesto heterocíclico 2-nitro-sustituido 2-
esquema 3 no está disponible en el mercado, se puede preparar
 35 tratando la 3-nitrofenilendiamina disponible en el mercado 1-
esquema 3 con el correspondiente anhídrido y calentando luego
 a reflujo en tolueno.

34

26

Esquema 4



a) Et_3N , THF, -70°C b) SOCl_2 c) m-CPBA d) H_2 , Pd/C e) NaNO_3 , 3M H_2SO_4

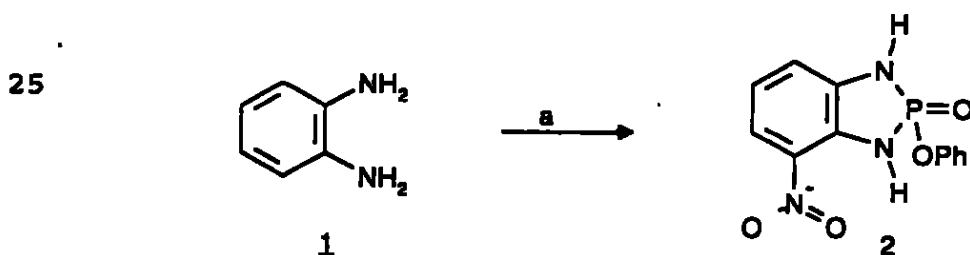
10

Si el compuesto heterocíclico 2-nitro-sustituido 3-esquema 4 no está disponible en el mercado, se puede preparar tratando el compuesto 2-esquema 4, en condiciones clásicas de nitración (utilizando HNO_3 o NaNO_3) a 23°C . Si el compuesto

15 heterocíclico 2-esquema 4 no está disponible en el mercado se puede preparar a partir de la 1,2-dibencildiamina 1-esquema 4, disponible en el mercado, con trietilamina a -70°C , luego cloruro de tionilo seguido de oxidación con mCPBA (siglas por las que se designa al ácido m-cloroperbenzoico) y reducción

20 de los grupos bencilo utilizando H_2/Pd en MeOH.

Esquema 5



30

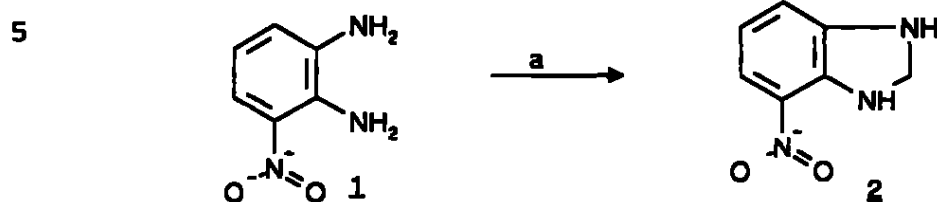
a) PhOP(O)Cl_2 b) NaNO_3

Si el compuesto heterocíclico 2-nitro-sustituido 2-esquema 5 no está disponible en el mercado, se puede preparar tratando la 1,2-diamina 1-esquema 5 disponible en el mercado con PhOP(O)Cl_2 seguido de condiciones clásicas de nitración (utilizando HNO_3 o NaNO_3) a 23°C .

35

25

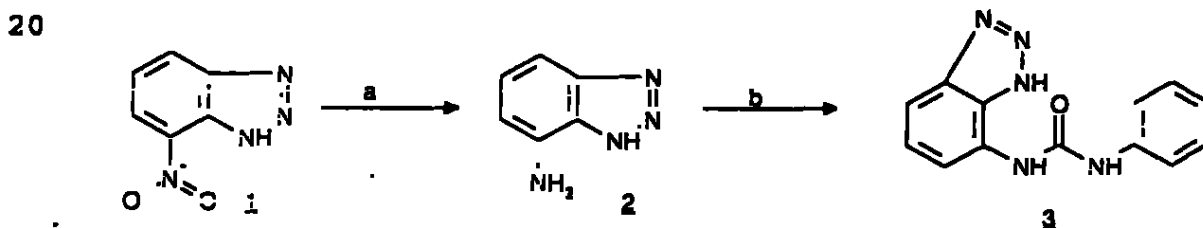
Esquema 6



a) Formaldehído, reflujo

Si el compuesto heterocíclico 2-esquema 6 no está disponible en el mercado se puede preparar tratando la 1,2-diamina 1-esquema 6 disponible en el mercado con formaldehído a reflujo.

Esquema 7

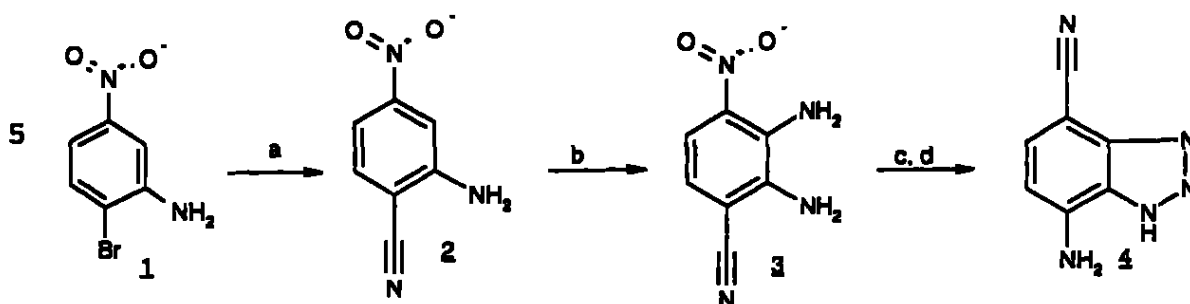


a) H_2 Pd/C. MeOH b) PhNCO. DMF. $80^\circ C$

Si la anilina deseada 2-esquema 7 no está disponible en el mercado entonces el correspondiente nitrocompuesto 1-esquema 4 se reduce en condiciones clásicas (H_2 Pd/C o $SnCl_2$). La fenilurea orto-sustituida en 3-esquema 7 se puede preparar por condiciones clásicas que implican la condensación del aril-isocianato sustituido disponible en el mercado (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wi.) con la correspondiente anilina 2-esquema 7 en un disolvente aprótico tal como (DMF o tolueno).

36

Esquema 8



- 10 a) CuCN, piridina, DMF b) TMHI, DMSO, terc-pentóxido de Na
c) NaNO₂, HOAc d) Pd/C H₂ MeOH

Si el compuesto heterocíclico 7-amino-sustituido 4-
esquema 8 no está disponible en el mercado, se puede preparar
15 tratando la 2-bromo-5-nitroanilina 1-esquema 8 disponible en
el mercado con un nucleófilo tal como cianuro de cobre (I) o
alternativamente se puede utilizar éste para reacciones de
condensación catalizadas con paladio, y piridina en un
disolvente aprótico tal como DMF para formar la 2-ciano-5-
20 nitroanilina 2-esquema 8. La diamina 3-esquema 8 se puede
formar haciendo reaccionar 2-ciano-5-nitroanilina 2-esquema
8 con yoduro de tetrametilhidrazina y una base fuerte
estéricamente impedida tal como t-pentóxido de sodio, en un
disolvente aprótico tal como DMSO. El 7-amino-4-cianobenzo-
25 triazol 4-esquema 8 se puede preparar haciendo reaccionar la
diamina 3-esquema 8 con nitrito de sodio, en un disolvente
prótico tal como HOAc, seguido por reducción del grupo nitro
con un agente adecuadamente reductor, tal como Pd/C en MeOH.
Alternativamente, la diamina 3-Esquema 8 se puede utilizar
30 para sintetizar los demás heterociclos nombrados descritos
aquí. Los anillos aromáticos de los compuestos se pueden
funcionalizar además por métodos bien conocidos en la
técnica, tales como bromación u otras reacciones de sustitu-
ción electrófila. Estos sustituyentes se pueden manipular
35 además utilizando sustituciones nucleófilas clásicas tales
como reacción con un anión (tal como metóxido de sodio), o en
química de reacciones de condensación catalizadas por

30 29

paladio.

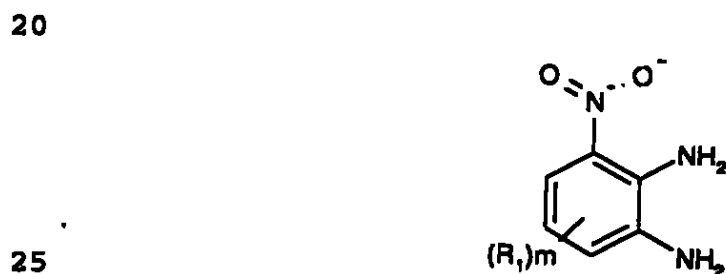
El compuesto heterocíclico sustituido con amino 4-
esquema 8 se puede convertir después en la correspondiente
urea por condensación con un isocianato disponible en le
5 mercado.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos
compuestos de fórmula:



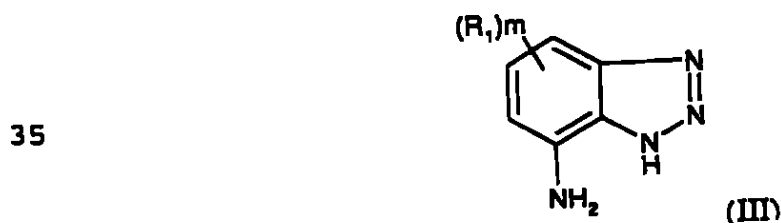
15 en la que R_1 y m son como se definen en la Fórmula (II).
Preferiblemente, R_1 es bromo o ciano. Preferiblemente R_1 está
ocupando la posición 4 del anillo.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos
compuestos de Fórmula (IV):



en la que R_1 y m son como se definen para la Fórmula (II),
siempre que R_1 sea distinto de hidrógeno. Preferiblemente R_1
es ciano o bromo.

30 Otro aspecto de la presente invención es el nuevo
procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula:

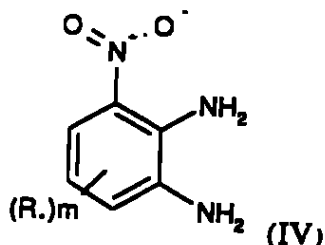


38

31 30

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

5

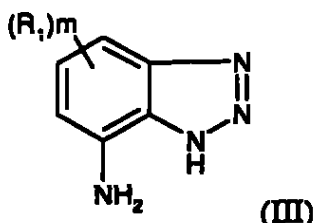


con nitrito de sodio en un disolvente prótico, seguido de
reducción del grupo nitro para dar un compuesto de Fórmula
10 (III).

Por último, otro aspecto de la presente invención es el
procedimiento análogo para producir un compuesto de Fórmula
(II) como se ha definido anteriormente, cuyo procedimiento
comprende

15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



con un compuesto de fórmula:

$C(X_2)-N-(CR_{13}R_{14})_v-Z$; en la que R_1 , m , X_2 , R_{13} , R_{14} , v y Z
25 son como se definen en la Fórmula (II) para dar un compuesto
de fórmula (II).

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

La invención se describirá con referencia a los siguien-
tes ejemplos que son meramente ilustrativos y no se han de
30 interpretar como una limitación del alcance de la presente
invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígra-
dos, todos los disolventes son de la máxima pureza disponible
y todas las reacciones se efectúan en condiciones anhidras en
una atmósfera de argón, salvo indicación en contrario.

35 En los ejemplos, todas las temperaturas están en grados
centígrados (°C). Los espectros de masas se realizaron en un
espectrómetro de masas VG Zab utilizando bombardeo de átomos

39

32 31

rápidos, salvo indicación en contrario. Los espectros de ^1H -NMR (en lo sucesivo NMR) se registraron a 250 MHz y utilizando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400. Las multiplicidades indicadas son: s=singlete, d=doblete, t=tripleto, q=cuartete, m=multiplete y br indica una señal ancha. Sat. indica una disolución saturada, eq indica la proporción de un equivalente molar de reactivo respecto del agente reaccionante principal.

Método general B: Síntesis de N,N'-fenilurea. A una disolución de isocianato de fenilo (1,0 equiv.) en dimetilformamida (1 ml), se añadió la correspondiente anilina (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta reacción completa (3-16 horas) y después se separó el disolvente a vacío. La purificación, los rendimientos y las características espectrales para cada compuesto individual se enumeran más adelante.

Ejemplo 1

Preparación de N-[5-Bromo-2-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

20 a) Preparación de 4-nitrobenzotriazol

Una disolución de 3-nitro-fenilendiamina (15,3 g, 100 milimoles (aquí en lo sucesivo mmoles) en ácido acético (50 mililitros (aquí en lo sucesivo "ml") se agitó con nitrito de sodio (6,9 g, 100 mmoles). La mezcla se calentó luego a 60°C durante 1 hora (aquí en lo sucesivo "h"). La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se añadió agua, el producto deseado precipitó en la disolución y la mezcla se filtró para dar el producto deseado (10,7 gramos (aquí en lo sucesivo "g"), 65%). ^1H NMR (CD_3SOCD_3): δ 8,58 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,61 (t, 1H).

b) Preparación de 4-aminobenzotriazol

A una disolución de 4-nitrobenzotriazol (4 g, 24,4 mmoles) en metanol (250 ml) se añadió Pd al 10%/C (1,0 g). La mezcla se purgó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 minutos (aquí en lo sucesivo "min") y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante 4 h. La mezcla de reacción se purgó

40

33 32

con argón y se añadió más Pd al 10%/C (1,0 g) y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía
5 del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (2,0 g, 82%). ¹H NMR (CD₃SO₂CD₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,90 (s, 1H).

c) Preparación de 4-amino-7-bromobenzotriazol

10 A una disolución de 4-aminobenzotriazol (550 miligramos (aquí en lo sucesivo "mg"), 4,1 mmoles) en ácido acético (10 ml) se añadió bromuro de potasio (520 mg, 4,4 mmoles), molibdato de amonio (67 mg, 0,55 mmoles) y peróxido de
15 hidrógeno (0,5 ml, 30%). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano (1 equiv./1 equiv.)) dio el producto deseado (400 mg, 45%). ¹H NMR (CD₃SO₂CD₃): δ 7,29 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,05 (bs, 3H).

d) Preparación de N-7-[4-Bromo-[2,4]-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea
20

Se preparó N-[5-bromo-2-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea a partir de 4-amino-7-bromobenzotriazol (330 mg, 1,50 mmoles) de acuerdo con el procedimiento del Método General B. El producto se purificó por cromatografía del
25 sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (2 equiv./3 equiv.)). (410 mg, 68%). ¹H NMR (CD₃SOCD₃): δ 10,42 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (m, 2H).

Ejemplo 2

30 Preparación de N-7-[bencimidazolin-3-ona]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 4-nitro-benzimidazolin-2-ona

A una disolución de 3-nitro-fenilendiamina (1,0 g, 6,53 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) se añadió trifosgeno
35 (0,775 g, 2,60 mmoles) y trietilamina (1 ml, 7,80 mmoles). La mezcla se calentó luego a 80°C durante aproximadamente 1 hora. Los disolventes se evaporaron luego y el producto se

4f

31 33

precipitó en la disolución con cloruro de metileno/hexano (1 equiv./20 equiv.). (700 mg, 64%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 11,61 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

5 b) Preparación de 4-amino-bencimidazolin-2-ona

A una disolución de 4-nitro-bencimidazolin-2-ona (700 mg, 3,9 mmoles) en metanol (50 ml) y ácido acético (10 ml) se añadió Pd al 10%/C (200 mg). La mezcla se purgó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (500 mg, 86%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 10,34 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,15 (bs, 2H).

c) Preparación de N-[bencimidazolin-3-ona]-N'-[2-bromofenil]urea

20 Se preparó N-[bencimidazolin-3-ona]-N'-[2-bromofenil]urea a partir de 4-amino-bencimidazolin-2-ona (80 mg, 0,54 mmoles) de acuerdo con el procedimiento del Método General B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./1 equiv.)).
25 (120 mg, 64%). ^1H NMR (CD_3SOCD_3): δ 10,68 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,73 (d, 1H).

Ejemplo 3

30 Preparación de N-[4-bromo-2-trifluorometil-7-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 4-nitro-2-trifluorometilbencimidazol

A una disolución de 3-nitro-fenilendiamina (1,0 g, 6,53 mmoles) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,37 g, 6,53 mmoles). La mezcla se agitó luego durante 1 h. Luego se evaporaron los disolventes y el producto se mantuvo a reflujo en tolueno durante 2 h. Después se evaporaron los disolventes y se obtuvo el producto deseado (1,43 g, 95%). ^1H NMR

42

35 34

(CD₃SO₂CD₃): δ 9,40 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,58 (t, 1H).

b) Preparación de 4-amino-2-trifluorometilbencimidazol

A una disolución de 4-nitro-2-trifluorometilbencimidazol
5 (700 mg, 3,0 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió Pd al 10%/C (200 mg). La mezcla se purgó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite
10 se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (560 mg, 93%). ¹H NMR (CD₃SO₂CD₃): δ 10,49 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,52 (bs, 2H).

15 c) Preparación de 4-amino-7-bromo-2-trifluorometilbencimidazol

A una disolución de 4-amino-2-trifluorometilbencimidazol (180 mg, 0,9 mmoles) en ácido acético (10 ml) se añadió bromuro de potasio (117 mg, 0,99 mmoles), molibdato de amonio
20 (12 mg, 0,099 mmoles) y peróxido de hidrógeno (0,2 ml, 30%). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano (1 equiv./1 equiv.)) dio el producto deseado (103 mg, 39%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,11 (d, 1H), 6,35
25 (d, 1H).

d) Preparación de N-[4-bromo-2-trifluorometil-7-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea

Se preparó N-[4-bromo-2-trifluorometil-7-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea a partir de 4-amino-7-
30 bromo-2-trifluorometilbencimidazol (33 mg, 0,54 mmoles) de acuerdo con el procedimiento del Método General B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./1 equiv.)). (35 mg, 63%). ¹H NMR (CD₃SOCD₃): δ 9,95 (s, 1H), 9,54 (s, 1H),
35 9,07 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,01 (t, 1H).

B

36 35

Ejemplo 4

Preparación de N-[4-Triazolofenil]-N'-(2-bromofenil)urea

a) Preparación de 2,6-dinitro-(1-fenilsulfonil)anilina

A la disolución de 2,6-dinitroanilina (2 g, 10,92 mmoles) en THF (20 ml), se añadió hidruro de sodio (437 mg, 10,92 mmoles). Después de 10 minutos, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,4 ml, 10,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró a presión reducida y la cromatografía del líquido resultante sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo (5 equiv./1 equiv.)) dio el producto (2,6 g, 74%). EI-MS m/z 324 (M^+).

b) Preparación de 2,6-diamino-(1-fenilsulfonil)anilina

A la disolución de 2,6-dinitro(1-fenilsulfonil)anilina (450 mg, 1,39 mmoles) en etanol (10 ml), se añadió cloruro de estaño(II) (1,57 g, 6,95 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso hasta pH 7. Después se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró a presión reducida para dar el producto (338 mg, 92%). EI-MS m/z 264 (M^+)

c) Preparación de N-(2-bencenosulfonilamino-3-aminofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

A una disolución de isocianato de 2-bromofenilo (0,16 mg, 1,28 mmoles) en DMF (1,5 ml), se añadió la 2,6-diamino(1-fenilsulfonil)anilina (338 mg, 1,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La cromatografía del líquido resultante sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo (5 equiv./1 equiv. a 1 equiv./1 equiv.)) dio el producto (430 mg, 73%). EI-MS m/z 461 (M^+).

d) Preparación de N-(4-triazolofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

La N-(2-bencenosulfonilamino-3-aminofenil)-N'-(2-bromofenil)urea (235 mg, 0,51 mmoles) se añadió a HCl/H_2O

FC

37 36

(0,51 ml/1,02 ml), enfriado a 0°C. Se añadió nitrato de sodio (35,4 mg, 0,51 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió cianuro de sodio (25 mg, 0,51 mmoles) a la mezcla de reacción y se calentó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron a presión reducida y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice dio producto (100 mg, 59%). EI-MS m/z 333 (M⁺).

Ejemplo 5

Preparación de N-7-[2-trifluorometilbencimidazolil]-N'-(2-bromofenil)urea

15 a) Preparación de 4-nitro-2-trifluorometilbencimidazol

A una disolución de 3-nitro-fenilendiamina (1,0 g, 6,53 mmoles) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,37 g, 6,53 mmoles). La mezcla se agitó luego durante 1 h. Después se evaporaron los disolventes y el producto se mantuvo a reflujo en tolueno durante 2 h. Luego se evaporaron los disolventes y se obtuvo el producto deseado (1,43 g, 95%). ¹H NMR (CD₃SO₂CD₃): δ 9,40 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,58 (t, 1H).

b) Preparación de 4-amino-2-trifluorometilbencimidazol

25 A una disolución de 4-nitro-2-trifluorometilbencimidazol (700 mg, 3,0 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió Pd al 10%/C (200 mg). La mezcla se purgó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (560 mg, 93%). ¹H NMR (CD₃SO₂CD₃): δ 10,49 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,52 (bs, 2H).

35

30 37

c) **Preparación de N-7-[2-trifluorometil-benzimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea**

Se preparó N-7-[2-trifluorometil-benzimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea a partir de 4-amino-2-trifluorometilbencimidazol (360 mg, 1,79 mmoles) según el procedimiento del Método General B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./1 equiv.)). (35 mg, 63%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 9,94 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (t, 1H).

Ejemplo 6

Preparación de N-(4-Ciano-1H-benzotriazol-7-il)-N'-(2,3-diclorofenil)urea

a) **Preparación de 2-ciano-5-nitroanilina**

Una disolución de 2-bromo-5-nitroanilina (5,0 g, 23 mmoles) en dimetilformamida (100 ml) y piridina (20 ml) se agitó con cianuro de cobre(I) (2,05 g, 64 mmoles). La mezcla se calentó luego a 160°C durante 48 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 25%/hexano) dio el producto deseado (2,64 g, 70%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,25 (bs, 2H).

b) **Preparación de 2-ciano-5-nitro-fenilendiamina**

A una disolución de 2-ciano-5-nitroanilina (435 mg, 2,67 mmoles) en dimetilsulfóxido (25 ml) se añadió yoduro de tetrametilhidrazina (534 mg, 2,67 mmoles) y t-pentóxido de sodio (880 mg, 8,01 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y la reacción se detuvo por adición de HCl al 10%. Los sólidos precipitados se filtraron y la disolución residual se extrajo con acetato de etilo, el disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante en gel de sílice (EtOAc al 25%/hexano) dio el producto deseado (254 mg, 53%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 7,49 (d, 1H), 7,03 (bs, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,78 (bs, 2H).

46

39 38

c) **Preparación de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol**

Una disolución de 2-ciano-5-nitro-fenilendiamina (120 mg, 0,67 mmoles) en ácido acético (20 ml) se agitó con nitrito de sodio (50 mg, 0,72 mmoles). Después, la mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. Luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/ hexano dio el producto deseado (120 mg, 95%). ¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 8,70 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

10 d) **Preparación de 4-ciano-7-aminobenzotriazol**

A una disolución de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol (120 mg, 0,63 mmoles) en metanol (250 ml) se añadió Pd al 10%/C (1,0 g). La mezcla se purgó con argón, después se burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante 4 h. La mezcla de reacción se purgó con argón y se añadió adicionalmente Pd al 10%/C (1,0 g) y se mantuvo a presión de balón durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (95 mg, 94%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,58 (d, 1H), 6,53 (d, 1H).

e) **Preparación de N-[5-ciano-2-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea**

25 Se preparó N-[5-ciano-2-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea a partir de 7-amino-4-cianobenzotriazol (95 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con el procedimiento del Método General B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (2 equiv./3 equiv.)).
30 (410 mg, 68%). ¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 10,85 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H).

Ejemplo 7

Preparación de N-(2-Bromofenil)-N'-(4-ciano-1H-benzotriazol-7-il)urea

35 Una disolución de 2-bromo-5-nitroanilina (5,0 g, 23 mmoles) en dimetilformamida (100 ml) y piridina (290 ml) se agitó con cianuro de cobre(I) (2,05 g, 64 mmoles). La mezcla

7

40 39

se calentó luego a 160°C durante 48 h. Luego se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre
5 gel de sílice (EtOAc al 25%/Hexano) dio el producto deseado (2,64 g, 70%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,25 (bs, 2H).

b) Preparación de 2-ciano-5-nitro-fenilendiamina

A una disolución de 2-ciano-5-nitroanilina (435 mg, 2,67
10 mmoles) en dimetilsulfóxido (25 ml) se añadió yoduro de tetrametilhidrazina (534 mg, 2,67 mmoles) y t-pentóxido de sodio (880 mg, 8,01 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y la reacción se detuvo por adición de HCl al 10%. Los sólidos precipitados se filtraron y la
15 disolución residual se extrajo con acetato de etilo, el disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 25%/hexano) dio el producto deseado (254 mg, 53%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 7,49 (d, 1H), 7,03 (bs, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,78 (bs, 2H).

20 c) Preparación de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol

Una disolución de 2-ciano-5-nitro-fenilendiamina (120 mg, 0,67 mmoles) en ácido acético (20 ml) se agitó con nitrito de sodio (50 mg, 0,72 mmoles). Luego la mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. Después la reacción se enfrió a
25 temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano) dio el producto deseado (120 mg, 95%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 8,70 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

d) Preparación de 4-ciano-7-aminobenzotriazol

30 A una disolución de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol (120 mg, 0,63 mmoles) en metanol (250 ml) se añadió Pd al 10%/C (1,0 g). La mezcla se purgó con argón, después de burbujeó hidrógeno a través de la disolución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante
35 4 h. La mezcla de reacción se purgó con argón y se añadió adicionalmente Pd al 10%/C (1,0 g) y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante 1 h. La mezcla se

48

41 40

filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (95 mg, 94%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,58 (d, 1H), 6,53 (d, 1H).

e) Preparación de N-[4-ciano-[1,4]-benzotriazol-7-il]-N'-[2-bromofenil]urea

Se preparó N-[5-ciano-2-benzotriazol]-N'-[2-bromofenil]-urea a partir de 7-amino-4-cianobenzotriazol (95 mg, 0,60 mmoles) de acuerdo con el procedimiento del método general B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (2 equiv./3 equiv.)). (410 mg, 68%). ¹H NMR (CD₃SO₂CD₃): δ 10,83 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,06 (t, 1H).

Utilizando procedimientos análogos a aquellos indicados anteriormente o en los esquemas, se pueden sintetizar los siguientes compuestos:

Ejemplo 8: N-(2H,4H-3,2,4-benzotiazol-3,3-dióxido)-N'-(2-bromofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=11,50 Hz), 7,63 (d, 1H, J=11,50 Hz), 7,35 (t, 1H), 7,18 (d, 1H, J=11,50), 7,01 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,60 (d, 1H, J=11,50)

Ejemplo 9: N-(5-ciano-4-N-metil-bencimidazolin-3-tiona)-N'-(2,3-dicloro-fenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,45 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,37 (m, 2H), 3,94 (d, 3H)

Ejemplo 10: N-(5-ciano-bencimidazolin-3-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,68 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,54 (d, 1H, J=13,25), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,07 (t, 1H)

Ejemplo 11: N-(5-ciano-4-N-metil-bencimidazolin-3-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=13,25), 7,67 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,61 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,50 (d, 1H, J=13,25),

44

42

A

7,39 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 3,94 (s, 3H)

Ejemplo 12: N-(4-ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2,3-diclorofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J=13,25 Hz), 3,55 (s, 3H).

Ejemplo 13: N-(4-Ciano-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-7-il)-N'-(2-bromo-fenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J=13,25 Hz), 8,11 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,85 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,50 (t, 1H)

Ejemplo 14: N-(4-Ciano-2-trifluorometil-7-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,66 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,49 (t, 1H), 7,07 (t, 1H)

Ejemplo 15: N-(4-Ciano-7-bencimidazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,85 (t, 1H), 7,37 (m, 2H)

Ejemplo 16: N-(4-Ciano-7-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,81 (bs, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,06 (t, 1H)

Ejemplo 17: N-(5-ciano-bencimidazolin-3-ona)-N'-(2,3-diclorofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,54 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,40-7,30 (t, m, 3H)

Ejemplo 18: N-(5-ciano-N-ciano-2-guanidina)-N'-(2-bromofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,66 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,06 (t, 1H)

Ejemplo 19: N-(4-Ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2-bromofenil)urea, llamada alternativamente: N-4-(7-Ciano-1-metilbencimidazolin-2-ona)-N'-(2-bromofenil)urea ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=13,25), 7,76 (d, 1H, J=13,25 Hz), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J=13,25), 7,03 (t, 1H), 3,57 (s, 3H).

10

43 

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de Fórmula (I) y/o Fórmula (II), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profilácti-
5 co o terapéutico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano, o mamífero inferior, que sea exacerbado o causado por una producción excesiva o no regulada de citoquina IL-8 a partir de células de dicho mamífero, tales como, pero sin limitarse a ellas, monocitos y/o macrófagos, o de otras
10 quimioquinas que se unan al receptor a ó b de IL-8, llamado también receptor de tipo I o de tipo II.

Para los fines de la presente invención, la expresión "compuestos de Fórmula (I)", o "Fórmula (I)", también se referirá a "compuestos de Fórmula (II)" o "Fórmula (II)",
15 salvo indicación en contrario.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por quimio-
quinas, en la cual la quimioquina es una que se une a un receptor a ó b de IL-8 y cuyo método comprende administrar
20 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, las quimioquinas son IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la función de las citoqui-
25 nas, en particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, de manera que sean reguladas biológicamente en descenso a niveles normales de función fisiológica, o en algunos casos a niveles por debajo de los normales, con objeto de aliviar el estado de enfermedad. Los niveles anormales de IL-8, GRO α ,
30 GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, por ejemplo en el contexto de la presente invención, comprenden: (i) niveles de IL-8 libre mayores o iguales que 1 picogramo por ml; (ii) cualquier IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 asociado a células por encima de los niveles fisiológicos normales; o (iii) la
35 presencia de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 por encima de los niveles basales en células o tejidos en las células o los tejidos en los que se produce IL-8, GRO α , GRO β ,

57

44 AB

GRO γ , NAP-2 o ENA-78, respectivamente.

Hay muchos estados de enfermedad en los que la producción excesiva o no regulada de IL-8 está implicada en la exacerbación y/o la causa de la enfermedad. Enfermedades
5 mediadas por quiminoquinas incluyen psoriasis, dermatitis atópicas, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de disnea en adultos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, apoplejía, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram
10 negativa, síndrome de choque tóxico, lesión por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción injerto frente a hospedador, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restinosis, angiogénesis o liberación no deseada de células hematopoyéticas indiferen-
15 ciadas, infecciones por rinovirus, y diversas indicaciones de resorción ósea, tales como osteoporosis y osteoartritis.

La asociación de interleuquina-8 y rinovirus se puede encontrar en artículos tales como Turner y col., Clin. Infect. Dis. (1998), 26(4), 840-846; Sanders y col., J.
20 Virol. (1998), 72(2), 934-942; Sethi y col., Clin. Exp. Immunol. (1997), 110(3), 362-369; Zhu y col., Am. J. Physiol. (1997), 273 (4, Pt. 1), L814-L824; Terajima y col., Am. J. Physiol. (1997), 273 (4, Pt. 1), L749-L759; Grunberg, y col., Clin. Exp. Allergy (1997), 27(1), 36-45; y Johnston y col.,
25 J. Infect. Dis. (1997), 175(2), 323-329.

La asociación de interleuquina-8 y osteoporosis se puede encontrar en artículos tales como: Streckfus y col., J. Gerontol., ser. A (1997), 52A(6), M343-M351; Hermann, T. WO
95/31722; y Chaudhary, y col., Endocrinology (Baltimore)
30 (1992), 130(5), 2428-34.

Estas enfermedades se caracterizan principalmente 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 o NAP-
35 2, la cual es responsable de la quimiotaxis de los neutrófilos en el sitio de la inflamación o del crecimiento direccional de las células endoteliales. A diferencia de otras

52

45 44

citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2 tienen la propiedad exclusiva de promover la quimiotaxis de los neutrófilos, la liberación de enzimas incluyendo pero sin limitarse a ellas la liberación de elastasa así como la producción y activación de superóxido. Las quimioquinas-a, pero particularmente GRO α , GRO β , GRO γ o NAP-2, actuando a través del receptor de tipo I o II de IL-8 puede promover la neovascularización de tumores por estimulación del crecimiento direccional de las células endoteliales. Por lo tanto, la inhibición de quimiotaxis o activación inducida por IL-8 conduciría a una disminución directa de la infiltración de neutrófilos.

La evidencia reciente también implica el papel de las quimioquinas en el tratamiento de infecciones por VIH, Littleman y col., Nature 381, págs 661 (1996) y Koup y col., Nature 381, págs. 667 (1996).

La presente invención también proporciona un medio de tratamiento, en una fase aguda, así como de prevención, en aquellos individuos que se consideran susceptibles, de lesiones en el SNC, por los compuestos de Fórmula (I), antagonistas de los receptores de las quimioquinas.

Las lesiones en el SNC, como se definen aquí, incluyen trauma craneal abierto o penetrante, tal como por cirugía, o una lesión por trauma craneal cerrado, tal como por una lesión en la región de la cabeza. También se incluye dentro de esta definición la apoplejía isquémica, en particular en el área cerebral.

La apoplejía isquémica se puede definir como un trastorno neurológico focal que sobreviene como resultado de un abastecimiento insuficiente de sangre en un área particular del cerebro, habitualmente como consecuencia de una embolia, trombos o cierre ateromatosos local de los vasos sanguíneos. El papel de la citoquinas inflamatorias en este área ha sido emergente y la presente invención proporciona un medio para el tratamiento potencial de estas lesiones. También ha sido corriente un tratamiento relativamente pequeño para una lesión aguda tal como estas.

53

46 45

TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión en los leucocitos endoteliales. Los leucocitos se infiltran en las lesiones cerebrales isquémicas y por ello los compuestos que
5 inhiban o hagan descender los niveles de TNF serían útiles en el tratamiento de lesiones cerebrales isquémicas. Véase Liu y col., Stroke, vol. 25, n° 7, págs. 1481-88 (1994), cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

Los modelos de lesiones craneales cerradas y tratamiento
10 con agentes 5-LO/CO asociados se discute en Shohami y col., J. of Vasc. & Clinical Physiology and Pharmacology, Vol. 3, n° 2, págs. 99-107 (1992) cuya descripción se incorpora aquí como referencia. Se encontró que un tratamiento que reducía la formación de edema mejoraba los resultados funcionales en
15 aquellos animales tratados.

La evidencia presente también indica el empleo de inhibidores de IL-8 en el tratamiento de aterosclerosis. La primera referencia, Boisvert y col., J. Clin. Invest., 1998, 101:353-363 muestra, a través del trasplante de médula ósea,
20 que la ausencia de los receptores de IL-8 en células indiferenciadas (y, por tanto, en monocitos/macrófagos) conduce a una reducción en el desarrollo de placas ateroscleróticas en ratones deficientes en el receptor LDL. Referencias de soporte adicional son: Apostolopoulos y col., Arterioscler.
25 Thromb. Vasc. Biol. 1996, 16:1007-1012; Liu y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17:317-323; Rus y col., Atherosclerosis, 1996, 127:263-271; Wang y col., J. Biol. Chem. 1996, 271:8837-8842; Yue y col., Eur. J. Pharmacol.
30 1993, 240:81-84; Koch y col., Am. J. Pathol. 1993, 142: 1423-1431; Lee y col., Immunol. Lett., 1996, 53, 109-113; y Terkeltaub y col., Arterioscler. Thromb. 1994, 14:47-53.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para impedir que IL-8, la cual se une a los receptores alfa o beta de IL-8, se una a estos receptores,
35 tal como se visualiza por una disminución de la quimiotaxis y de la activación de los neutrófilos. El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la

J4

47 16

unión de IL-8 se basa en los efectos de los compuestos de
Fórmula (I) en los ensayos de unión a receptores in vitro,
que se describen aquí. Se ha observado que los compuestos de
Fórmula (I) son inhibidores de los receptores de tipo II de
5 IL-8.

Como se utiliza aquí, la expresión "enfermedad o estado
de enfermedad mediado por IL-8" se refiere a todos y cual-
quiera de los estados de enfermedad en los que IL-8, GRO α ,
GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 desempeñan una función, o bien por
10 la producción de las mismas IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o
ENA-78, o bien porque IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78
induzcan la liberación de otra monoquina, tal como pero sin
limitarse a IL-1, IL-6 o TNF. Un estado de enfermedad en el
que, por ejemplo, IL-1 sea un componente principal, y cuya
15 producción o acción sea exacerbada o secretada en respuesta
a IL-8, se consideraría por tanto como un estado de enferme-
dad mediado por IL-8.

Como se utiliza aquí, la expresión "enfermedad o estado
de enfermedad mediado por una quimioquina" se refiere a todos
20 y cualquiera de los estados de enfermedad en los cuales una
quimioquina que se une a un receptor a ó b de IL-8 desempeña
una función, tal como pero sin limitarse a IL-8, GRO α , GRO β ,
GRO γ , NAP-2 o ENA-78. Esto incluiría un estado de enfermedad
en el que IL-8 desempeñe una función, o bien por la produc-
25 ción de IL-8 misma, o bien porque IL-8 induzca la liberación
de otra monoquina, tal como pero sin limitarse a IL-1, IL-6
o TNF. Un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, IL-1
sea un componente principal, y cuya producción o acción sea
exacerbada o secretada en respuesta a IL-8, se consideraría
30 por tanto como un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Como se utiliza aquí, el término "citoquina" se refiere
a cualquier polipéptido secretado que afecte a las funciones
de las células y es una molécula que modula las interacciones
entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o
35 hematopoyética. Una citoquina incluye pero no se limita a
monoquinas y linfoquinas, independientemente de las células
que las produzcan. Por ejemplo, una monoquina se designa

5

110 A7

generalmente como aquella que es producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Sin embargo, otras muchas células también producen monoquinas, como es el caso de las células asesinas naturales, los fibroblastos, los basófilos, los neutrófilos, las células endoteliales, los astrocitos del cerebro, las células del estroma de la médula ósea, los queratinocitos epidérmicos y los linfocitos B. Ejemplos de citoquinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, Interleuquina-1 (IL-1), Interleuquina-6 (IL-6), Interleuquina-8 (IL-8), el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) y el Factor de Necrosis Tumoral-beta (TNF- β).

Como se utiliza aquí, el término "quimioquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética, de modo similar al término "citoquina" anterior. Una quimioquina es secretada principalmente a través de las tansmembranas celulares y causa quimiotaxis y activación de glóbulos blancos específicos y leucocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliales y células musculares lisas. Ejemplos de quimioquinas incluyen, pero no se limitan a IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1a, MIP-b, PF4 y MCP 1, 2 y 3.

Con el fin de utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica. Esta invención, por tanto, se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz y no tóxica de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones que los incorporan se pueden administrar convenientemente por cualquiera de las rutas utilizadas convencionalmente para la administración de

86

49 18

fármacos, por ejemplo, oral, tópica, parenteral o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas mezclando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos clásicos de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar en formas de dosificación convencionales, asociados con un segundo compuesto terapéuticamente activo, conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezcladura, granulación y compresión o disolución de los ingredientes que sean apropiados para la preparación deseada. Se apreciará que la forma o el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable están dictados por la cantidad de ingrediente activo con la cual se va a combinar, la ruta de administración y otras variables bien conocidas. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

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

Se puede emplear una amplia gama de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación se puede comprimir, poner en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo, o poner en forma de tableta o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará entre amplios márgenes, pero será preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril, tal

57

50 19

como una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar tópicamente, es decir por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externa-
5 mente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en oídos, ojos y nariz, de manera que el compuesto no entre significativamente en el flujo sanguíneo. En cambio, la administración sistémica se refiere a adminis-
tración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

10 Formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para penetrar a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tal como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administrarlas a ojos, oídos
15 o nariz. El ingrediente activo puede constituir, para administración tópica, del 0,001% al 10% p/p, por ejemplo del 1% al 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede constituir tanto como el 10% p/p pero preferiblemente constituirá menos del 5% p/p, más preferiblemente del 0,1% al
20 1% p/p de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos adecuados para aplicación a la piel o los ojos. Una loción oftálmica puede comprender una disolución acuosa estéril que contenga opcionalmente un bactericida y se
25 puede preparar por métodos similares a aquellos que se emplean para la preparación de gotas. Las lociones o linimen-
tos para aplicación a la piel también pueden incluir un agente que seque por evaporación y refrigere la piel, tal
como un alcohol o una acetona y/o un agente hidratante tal
30 como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semi-sólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Se pueden producir mezclando
35 el ingrediente activo en una forma de polvo o partículas finamente divididas, a solas o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria

58

51 50

adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como 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 polioxietilénicos. También se pueden incluir gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos, tales como sílices silíceas, y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una disolución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y preferiblemente incluyendo un agente tensioactivo. Luego, la disolución resultante se puede clarificar por filtración, transferir a un envase adecuado que después se cierra herméticamente y esteriliza en autoclave o manteniendo una temperatura de 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la disolución se puede esterilizar por filtración y transferir al contenedor por una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una disolución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar parenteralmente, es decir por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral son preferidas generalmente.

59

52 58

Las formas de dosificación apropiadas para tal administración se pueden preparar por técnicas convencionales. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar por inhalación, es decir por administración intranasal y por inhalación oral. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración, esto es como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis medidas, se pueden preparar por técnicas convencionales.

Para todos los métodos de empleo descritos aquí para los compuestos de Fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/Kg de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diario será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/Kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario será preferiblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación por inhalación diaria será preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/Kg a aproximadamente 1 mg/Kg al día. También será reconocido por un experto en la técnica que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosis individuales de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables estarán determinados por la naturaleza y la extensión de la condición que se esté tratando, la forma, ruta y lugar de administración, y el individuo afectado que se esté tratatando, y que tales óptimos se pueden determinar por técnicas convencionales. También será apreciado por un experto en la técnica que el curso óptimo de tratamiento, es decir el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables administrados diariamente durante un número definido de días, puede ser averiguado por los expertos en la técnica utilizando un curso normal de ensayos para la determinación del tratamiento.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos biológicos que son simplemente ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la presente invención.

60

53 52

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de IL-8 y la quimioquina Gro-a, presentados por los compuestos de la presente invención se determinan por el siguiente ensayo in vitro:

5 Ensayos de unión a receptores:

[¹²⁵I]-IL-8 (recombinante humana) se obtiene a partir de Amersham Corp., Arlington Heights, IL, con una actividad específica de 2000 Ci/mmoles. Gro-a se obtiene a partir de NEN - New England Nuclear. Todos los demás productos químicos
10 son de calidad analítica. Se expresaron altos niveles de los receptores de tipo a y b de IL-8 humana recombinante individualmente en células de ovario de hámster chino como se ha descrito anteriormente (Holmes y col., *Science*, 1991, 253, 1278). Las membranas de ovario de hámster chino se homogenei-
15 zaron de acuerdo con un protocolo descrito anteriormente (Haour y col., *J. Biol. Chem.*, 249, págs. 2195-2205 (1974)), exceptuando que el tampón de homogeneización se cambia a Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM (ácido etilendiamino-tetraacético), PMSF (un fluoruro de a-toluenosulfonilo) 1 mM,
20 Leupeptina, 0,5 mg/l, pH 7,5. La concentración de proteínas de la membrana se determina utilizando un estuche de micro-ensayo Pierce Co., utilizando albúmina sérica bovina como patrón. Todos los ensayos se realizan en un formato de microplaca de 96-pocillos. Cada mezcla de reacción contiene
25 ¹²⁵I IL-8 (0,25 nM) o ¹²⁵I Gro-a y 0,5 µg/ml de IL-8Ra o 1,0 µg de membranas IL-8Rb en tampones Bis-Trispropano 20 mM y TrisHCl 0,4 mM, pH 8,0, que contiene MgSO₄ 1,2 mM, EDTA 0,1 mM, NaCl 25 mM y un 0,03% de CHAPS. Además, se añade fármaco
o compuesto de interés, el cual se ha disuelto de antemano en
30 DMSO con objeto de alcanzar una concentración final entre 0,01 nM y 100 µM. El ensayo se inicia por adición de ¹²⁵I-IL-8. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la placa se somete a recolección utilizando un colector de 96 pocillos Tomtec sobre una esterilla filtrante de fibra de vidrio,
35 bloqueada con 1% de polietilenimina/0,5% de BSA y se lava tres veces con NaCl 25 mM, TrisHCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM, CHAPS al 0,03%, pH 7,4. Luego se seca el filtro y se

41

54 B3

somete a recuento en el contador de centelleo de líquidos Betaplate. El receptor Ra, o de tipo I, de IL-8 recombinante también se denomina aquí receptor no permisivo y el receptor Rb, o de tipo II, de IL-8 recombinante, se denomina aquí receptor permisivo.

Los compuestos representativos de Fórmulas (I) y (II), Ejemplos 1 a 11 y 13 a 19, demostraron aquí una actividad inhibidora positiva de <30 µmg en este ensayo. El compuesto del Ejemplo 12 no demostró actividad a <30 µmg en este ensayo, probablemente debido a problemas de solubilidad.

Ensayo de quimiotaxis

Las propiedades inhibidoras in vitro de estos compuestos se determinan en el ensayo de quimiotaxis de neutrófilos como se describe en Current Protocols in Immunology, Vol I, Suppl 1, Unit 6.12.3., cuya descripción se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia. Se aislaron neutrófilos de sangre humana como se describe en Current Protocols in Immunology, Vol. I, Suppl 1 Unit 7.23.1, cuya descripción se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia. Los quimioattractores IL-8, GRO-a, GRO-b, GRO-g y NAP-2 se ponen en la cámara del fondo de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin John, MD) a una concentración comprendida entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras están separadas por un filtro de policarbonato de 5 µm. Cuando se ensayan compuestos de esta invención, se mezclan los mismos con las células (0,001-1000 nM) inmediatamente antes de la adición de las células a la cámara superior. Se deja que transcurra la incubación durante un período de tiempo comprendido entre 45 y 90 min a aproximadamente 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂. Al final del período de incubación, se retira la membrana de policarbonato y se lava la cara superior, se tiñe luego la membrana utilizando el protocolo de tinción Diff Quick (Baxter Products, McGaw Park, IL, EE.UU.). Las células que han sufrido quimiotaxis hacia la quimioquina se cuentan visualmente utilizando un microscopio. Generalmente, se cuentan cuatro campos para cada muestra y se promedian estos números para dar el número medio de células que han migrado.

62

55 54

Cada muestra se ensaya por triplicado y cada compuesto se repite al menos cuatro veces. Para ciertas células (células de control positivas) no se añade compuesto alguno, y estas células representan la respuesta quimiotáctica máxima de las
5 células. En el caso en que se desea un control negativo (no estimulado), no se añade quimioquina alguna a la cámara del fondo. La diferencia entre el control positivo y el control negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

10 **Ensayo de liberación de elastasa**

Los compuestos de esta invención se ensayan en cuanto a su capacidad para evitar la liberación de elastasa a partir de neutrófilos humanos. Se aíslan neutrófilos de sangre humana como se describe en Current Protocols in Immunology Vol.
15 I Suppl 1, Unit 7.23.1. $0,88 \times 10^6$ células PMNs suspendidas en Solución de Ringer (NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1,03, glucosa 11,1, HEPES 5 mM, pH 7,4) se ponen en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en un volumen de 50 μl . Se añade a esta placa el compuesto de ensayo (0,001-1000 nM)
20 en un volumen de 50 μl , Cytochalasin B en un volumen de 50 μl (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y tampón de Ringer en un volumen de 50 μl . Se deja que estas células se calienten moderadamente (37°C, 5% CO_2 , 95% humedad relativa (RH)) durante 5 min antes de añadir IL-8, GROa, GROb, GROg o NAP-2 a una concentración final de
25 0,01-1000 nM. Se deja transcurrir la reacción durante 45 min antes de centrifugar la placa de 96 pocillos (800 x g, 5 min) y se separan 100 μl del sobrenadante. Se añade este sobrenadante a una segunda placa de 96 pocillos seguido por un sustrato artificial para elastasa (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC,
30 Nova Biochem, La Jolla, CA) hasta una concentración final de 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ disuelto en disolución salina tamponada con fosfato. Inmediatamente, se pone la placa en un lector fluorescente de placas de 96 pocillos (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA) y se recogen los datos a intervalos de 3 min de acuerdo
35 con el método de Nakajima et al J. Biol Chem 254, 4027 (1979). La cantidad de elastasa liberada de los PMNs se calcula midiendo la tasa de degradación de MeOSuc-Ala-Ala-Pro-

63

56 55

Val-AMC.

Ensayo de TNF- α en lesiones traumáticas cerebrales

Este ensayo proporciona un examen de la expresión de ARNm de factor de necrosis tumoral en regiones cerebrales específicas que sigue a una lesión cerebral traumática (designada por las siglas TBI) por percusión fluida lateral inducida experimentalmente. Como TNF- α es capaz de inducir factor de crecimiento nervioso (designado por las siglas NGF) y de estimular la liberación de otras citoquinas a partir de astrocitos activados, esta alteración post-traumática en la expresión génica de TNF- α desempeña una función importante tanto en la respuesta aguda como regenerativa frente a trauma del SNC. Se puede encontrar un ensayo adecuado en los documentos de las patentes WO 97/35856 o WO 97/49286, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia.

Modelo de lesión en SNC para ARNm de IL- β

Este ensayo caracteriza la expresión regional de ARNm de interleuquina-1 β (IL-1 β) en regiones cerebrales específicas después de una lesión cerebral traumática (designada por las siglas TBI) por percusión fluida lateral experimental en ratas. Los resultados de estos ensayos indican que, después de TBI, la expresión temporal de ARNm de IL-1 β es estimulada regionalmente en regiones cerebrales específicas. Estos cambios regionales en citoquinas, tales como IL-1 β , desempeñan una función en las secuelas patológicas o regenerativas post-traumáticas de una lesión cerebral. Se puede encontrar un ensayo adecuado en los documentos de las patentes WO 97/35856 o WO 97/49286, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia.

Ensayo de aterosclerosis in vivo

Los modelos in vivo para medir aterosclerosis en ratones se basan en el ensayo de Paigen y col. con pequeñas modificaciones que se describen más adelante. Estimación cuantitativa de lesiones ateroscleróticas en ratones: Atherosclerosis 68: 231-240 (1987); y Groot PHE, van Vlijmen BJM, Benson GM, Hofker MH, Schiffelers R, Vidgeon-Hart M, Havekes LM. Estimación cuantitativa de aterosclerosis aórtica en ratones

64

57 56

transgénicos APOE*3 Leiden y su relación con la exposición a colesterol sérico: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16: 926-933 (1996).

Seccionamiento y tinción del seno aórtico

5 Se toman secciones transversales de la raíz aórtica como se ha descrito anteriormente (1,2). Brevemente, se biseccionan los corazones justo por debajo del nivel de las aurículas y se toma para análisis la base del corazón más la raíz aórtica. Después de equilibrar el tejido en compuesto OCT
10 durante una noche, los corazones se sumergen en compuesto OCT en un mandril criostático (Bright Instrument Company Ltd., UK) con la aorta encarada contra el mandril. El tejido se congela rodeando el mandril con nieve carbónica. Después, los corazones se seccionan perpendicularmente al eje de la aorta,
15 empezando dentro del corazón y actuando en la dirección de la aorta. Una vez que se ha identificado la raíz aórtica por la aparición de las tres lengüetas de las válvulas, se toman secciones alternas de 10 mm y se montan en portaobjetos gelatinizados. Las secciones se secan al aire durante 1 hora
20 y subsiguientemente se aclaran brevemente en alcohol isopropílico al 60%. Las secciones se tiñen con Oil Red O, contra-
tiñen con hematoxilina de Mayer, se cubren utilizando gelatina de glicerol como cubreobjetos y se sellan con barniz de uñas.

25 *Quantificación de aterosclerosis en la raíz aórtica*

Se obtienen imágenes de diez secciones alternas de la raíz aórtica utilizando un microscopio Olympus BH-2 provisto de un objetivo de 4 aumentos y una vídeo-cámara (Hitachi, HV-C10). Se toman imágenes en color, de veinticuatro bites, y se
30 analizan utilizando un PC (Datacell Pentium P5-133, Datacell, Berks, U.K.) provisto de un dispositivo capturador de imagen (Snapper, Active Imaging Ltd, Berks, U.K.) y empleando el programa Optimas (versión 5.1., Optimas Corp., WA, U.S.A.). Las imágenes se capturan en idénticas condiciones de ilumina-
35 ción, microscopio, cámara y PC. La cuantificación de las áreas con lesiones ateroscleróticas se realiza por dibujo a mano alrededor de las lesiones utilizando el programa

65

58 57

Optimas. Se establecen umbrales de color que cuantifican las áreas que están teñidas de rojo dentro de las lesiones. Los valores absolutos para las áreas de los cortes transversales de las lesiones y las áreas teñidas de rojo se obtienen
5 calibrando el programa utilizando una imagen de la rejilla en un portaobjetos hemocitométrico.

Todas las publicaciones, incluidas pero sin limitarse a ellas las patentes y las solicitudes de patentes, citadas en esta memoria se incorporan aquí como referencia como si se
10 indicara específica e individualmente que cada publicación individual se incorpora aquí como referencia en toda su extensión.

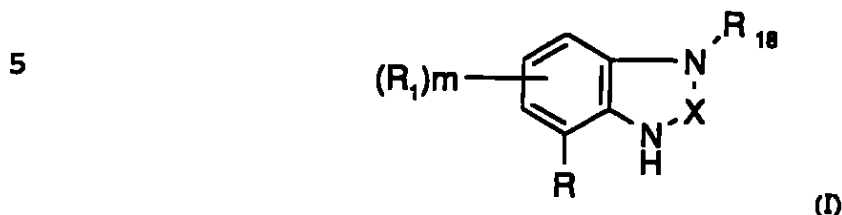
La descripción que antecede expone detalladamente la invención con inclusión de realizaciones preferidas de la
15 misma. Modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas específicamente en esta memoria están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Sin más elaboración, se considera que un experto en la técnica puede, empleando la descripción que antecede, utilizar la presente invención en
20 su extensión más completa. Por consiguiente, los Ejemplos que se exponen en esta memoria deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención en manera alguna. Las realizaciones de la
invención en las cuales se reivindica una propiedad o
25 privilegio exclusivo se definen como sigue.

66

59 58

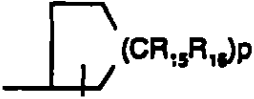
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



10 en la que:

R es -NH, -C(X₂)-NH-(CR₁₃R₁₄)_v-Z;

- 15 Z es W, HET, , (Y)ⁿ, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o un alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;
- X es C(X₁)₂, C(O), C(S), S(O)₂, PO(OR₄) o C=N-R₁₉;
- 20 X₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, NR₄R₅, alquil C₁-C₁₀-NR₄R₅, C(O)NR₄R₅, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₄, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo
- 25 C₁-C₄ o heteroaril-alquilo C₁-C₄;
- X₂ es =O o =S;
- R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano, alquilo C₁-C₁₀ sustituido con halógeno; alquilo C₁-C₁₀; alquenilo C₂-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno; azida;
- 30 (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄, hidroxilo; hidroxialquilo C₁-C₄; arilo; aril-alquilo C₁-C₄; ariloxi; aril-alquilo C₁-C₄; heteroarilo; hetero-arilalquilo; heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄; heteroaril-alquilo C₁-C₄; aril-alquenilo C₂-C₁₀; heteroaril-alquenilo C₂-C₁₀; heterociclil-alquenilo C₂-C₁₀; (CR₈R₈)_qNR₄R₅; alquenil C₂-C₁₀-C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀;
- 35

✓
67

60 59

- 5 $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alquenil $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$;
alquenil $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$;
 $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$;
 $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$;
10 $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{17}$; o $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos
 R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5O$ o un anillo saturado
o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos
que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden
estar todos opcionalmente sustituidos;
- 15 n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
m 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;
s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
15 v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;
p es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
HET es un heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4
opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustitui-
do, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido,
20 heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo
 C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo o
heterociclicil-alquilo C_1-C_4 , o R_4 y R_5 junto con el
nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7
25 miembros que puede comprender opcionalmente un heteroát-
omo adicional seleccionado entre O/N/S;
- Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno;
nitro; ciano; alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno;
alquilo C_1-C_{10} ; alquenilo C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi
30 C_1-C_{10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$,
hidroxi; hidroxialquilo C_1-C_4 ; arilo; aril-alquilo C_1-
 C_4 ; ariloxi; aril-alquiloxi C_1-C_4 ; heteroarilo; hetero-
arilalquilo; heteroaril-alquiloxi C_1-C_4 ; heterociclilo,
heterociclicil-alquilo C_1-C_4 ; aril-alquenilo C_2-C_{10} ;
35 heteroaril-alquenilo C_2-C_{10} ; heterociclicil-alquenilo C_2-
 C_{10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alquenil $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$;
 $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$;

68

61 60

- (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁; alquenil C₂-C₁₀-C(O)R₁₁; alquenil C₂-C₁₀-C(O)OR₁₁; (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₂; (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁; (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁; (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁; (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R_a; o (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅; o dos restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)₅O o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
- 10 R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, el cual puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional, heteroátomo que se selecciona entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 15 R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
R₁₀ es alquil C₁-C₁₀-C(O)₂R₈;
R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclíl-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
- 20 R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;
- 25 R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o uno de R₁₃ y R₁₄ puede ser arilo opcionalmente sustituido;
- 30 R₁₅ y R₁₆ son independientemente hidrógeno, o un alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
- R₁₇ es alquilo C₁-C₄, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁-C₄, heterociclilo o heterociclíl-alquilo C₁-C₄, en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- 35 R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno,

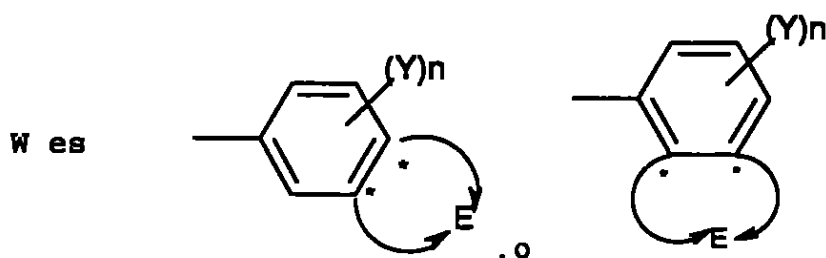
69

62/61

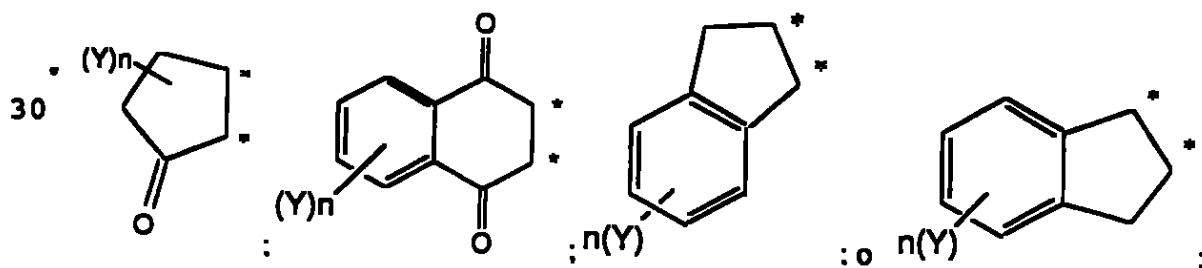
hidroxi, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alquenilo C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquenilo C_2-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo C_1-C_4 , en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

R_{19} es ciano, nitro, $S(O)_2NR_4R_5$, $S(O)_2R_{17}$, alquilo, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alquenilo C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquenilo C_2-C_4 , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; y en los cuales los restos que contienen alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;

R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alquenilo C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquenilo C_2-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;



el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente entre



denotando el asterisco * el punto de unión del anillo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

70

63 62

R₁ es halógeno, ciano, nitro, CF₃, C(O)NR₄R₅, alquenil-C(O)NR₄R₅, C(O)R₄R₁₀, alquenil-C(O)OR₁₂, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o S(O)NR₄R₅.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
5 X es C(O) o C(S).

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Z es W.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es halógeno, alcoxi C₁-C₄, arilo opcionalmente sustituido,
10 arilalcoxi opcionalmente sustituido, metilendioxi, NR₄R₅, tio-alquilo C₁-C₄, tioarilo, alcoxi sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo.

6. El compuesto según la reivindicación 1, que es:
N-4-(Bencimidazolin-2-ona)-N'-(2'-bromofenil)urea;
15 N-4-(1H,3H-2,1,3-benzotiazol-2,2-dióxido)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-4-(7-Ciano-1-N-metil-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea;
20 N-4-(7-Ciano-1-metil-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-(4-Ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-ona)-N'-(2-bromofenil)urea;
25 N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-tiona)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-4-(7-Ciano-bencimidazolin-2-imina)-N'-(2-bromofenil)urea;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica que comprende una
30 cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. Compuestos de la fórmula (I) de la Reivindicación 1, administrables a seres vivos mamíferos que padecen enfermedades mediadas por quimioquina unida a un receptor a
35 o b de IL-8.

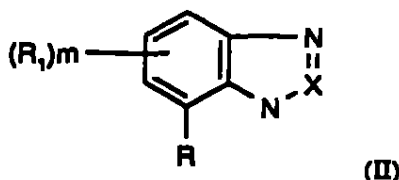
9. Compuesto de la fórmula (I) de la reivindicación 1 administrables en el tratamiento de enfermedades seleccio-

71

64 63

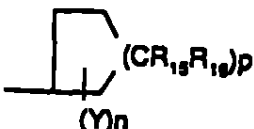
nadas de la soriasis, la dermatitis atópica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de disnea en adultos, artritis, inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, apoplejía, lesión por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, aterosclerosis, enfermedades de resorción ósea, enfermedad de Alzheimer, reacción de injertos o rechazos de aloinjertos.

10. Un compuesto de fórmula:



en la que:

20 R es -NH, -C(X₂)-NH-(CR₁₃R₁₄)_v-Z;

Z es W, HET, , un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o un alquino C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;

X es N, o C(X₁);

30 X₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, NR₄R₅, alquil C₁-C₁₀-NR₄R₅, C(O)NR₄R₅, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₄, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₄ o heteroaril-alquilo C₁-C₄;

35 X₂ es =O o =S;

R₁ se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano, alquilo C₁-C₁₀ sustituido con halógeno;

72

65 6A

no; alquilo C_1-C_{10} ; alqueno C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxil; hidroxialquilo C_1-C_4 ; arilo; aril-alquilo C_1-C_4 ; ariloxi; aril-alquilo C_1-C_4 ; heteroarilo; hetero-arilalquilo; heterociclilo, heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; heteroaril-alquilo C_1-C_4 ; aril-alqueno C_2-C_{10} ; heteroaril-alqueno C_2-C_{10} ; heterociclil-alqueno C_2-C_{10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_q-NR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{17}$; $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_sO$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
p 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;
s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;
HET es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo o heterociclil-alquilo C_1-C_4 , o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede comprender opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S;

Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno;

703

66 65

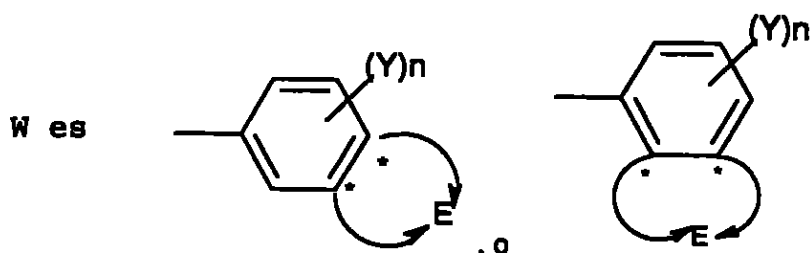
- alquilo C_1-C_{10} ; alqueno C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxil; hidroxialquilo C_1-C_4 ; arilo; aril-alquilo C_1-C_4 ; ariloxi; aril-alquilo C_1-C_4 ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo C_1-C_4 ; heterociclico, heterociclico-alquilo C_1-C_4 ; aril-alqueno C_2-C_{10} ; heteroaril-alqueno C_2-C_{10} ; heterociclico-alqueno C_2-C_{10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_a$; $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_8O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclico pueden estar todos opcionalmente sustituidos;
- R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, el cual puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional, heteroátomo que se selecciona entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
 R_{10} es alquil $C_1-C_{10}-C(O)_2R_8$;
 R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, o heterociclico-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;
- R_{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;
- R_{13} y R_{14} son independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, o uno de R_{13} y R_{14} puede ser arilo opcionalmente sustituido;

74

66

- R_{15} y R_{16} son independientemente hidrógeno, o un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;
- R_{17} es alquilo C_1-C_4 , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_1-C_4 , en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_1-C_4 , aril-alqueno C_2-C_4 , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alqueno C_2-C_4 , heterociclilo, o heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;

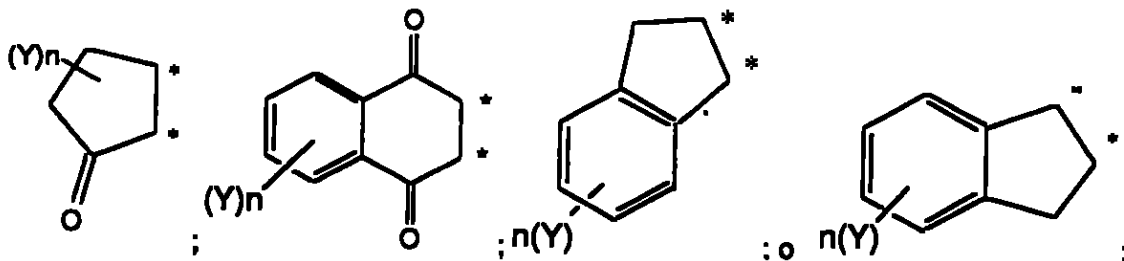
15



20

el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente entre

25



- denotando el asterisco * el punto de unión del anillo;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que R_1 es halógeno, ciano, nitro, CF_3 , $C(O)NR_4R_5$, alqueno $C(O)NR_4R_5$, $C(O)R_4R_{10}$, alqueno $C(O)OR_{12}$, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno o $S(O)NR_4R_5$.

12. El compuesto según la reivindicación 10, en el que X es N.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicacio-

75

5 nes 10 a 12, en el que Z. es W.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que
Y es halógeno, alcoxi C₁-C₄, arilo opcionalmente sustituido,
arilalcoxi opcionalmente sustituido, metilendioxi, NR₄R₅,
tio-alquilo C₁-C₄, tioarilo, alcoxi sustituido con halógeno,
10 alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo.

15. El compuesto según la reivindicación 10, que es:
N-7-(Benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-7-(4-Bromobenzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-7-(4-Bromo-2-trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromo-
15 nil)urea;
N-4-(2-Trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-7-(4-Ciano-benzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-7-(4-Ciano-benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-7-(4-Ciano-2-trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromo-
20 nil)urea;
N-7-(4-Ciano-bencimidazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
N-7-(4-Ciano-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica que comprende una
25 cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 10,
y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

17. Compuestos de fórmula (II) de la reivindicación
10 útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por
una quimioquina, dicha quimioquina unida a un receptor
30 a o b de IL-8 en mamíferos.

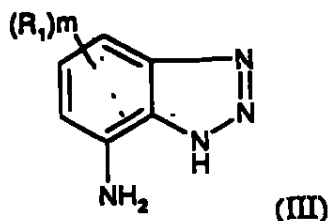
18. Compuestos de fórmula (II) administrables en
una de las enfermedades seleccionadas y definidas en la
reivindicación 9.

35

89 69

19. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

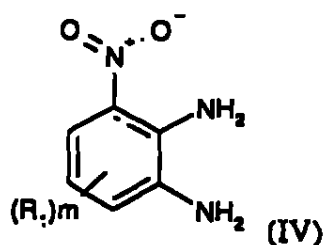
5



10.

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

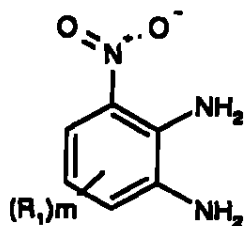
15



20 con nitrito de sodio en un disolvente prótico, seguido de reducción del grupo nitro para dar un compuesto de Fórmula (III).

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IV)

25



30

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar 2-ciano-5-nitroanilina con yoduro de tetrametilhidrazina, una base fuerte, estéricamente impedida, y un disolvente aprótico, para dar un compuesto de Fórmula (IV).

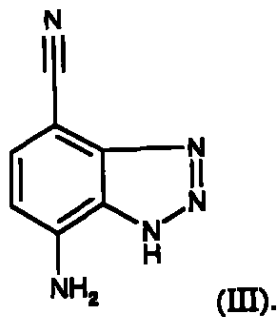
21. Un compuesto de fórmula:



77

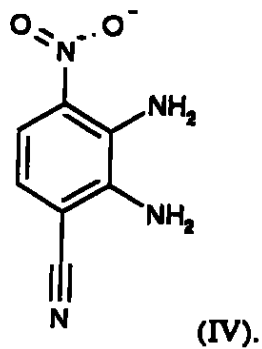
70 70

5



22. Un compuesto de fórmula:

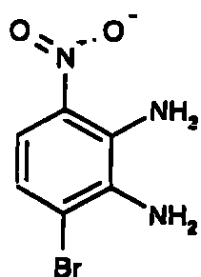
10



15

23. Un compuesto de fórmula:

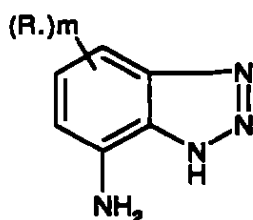
20



25

24. Un compuesto de fórmula:

30



35

en la que:



78

71 71

- R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano, alquilo C_1-C_{10} sustituido con halógeno; alquilo C_1-C_{10} ; alquénilo C_2-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} ; alcoxi C_1-C_{10} sustituido con halógeno; azida;
- 5 $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxil; hidroxialquilo C_1-C_4 ; arilo; aril-alquilo C_1-C_4 ; ariloxi; aril-alquilo C_1-C_4 ; heteroarilo; hetero-arilalquilo; heterociclilo, heterociclil-alquilo C_1-C_4 ; heteroaril-alquilo C_1-C_4 ; aril-alquénilo C_2-C_{10} ; heteroaril-alquénilo C_2-C_{10} ;
- 10 heterociclil-alquénilo C_2-C_{10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alquénil $C_2-C_{10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alquénil $C_2-C_{10}-C(O)R_{11}$; alquénil $C_2-C_{10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4-$
- 15 $C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{17}$; $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_8O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en el cual los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos opcionalmente
- 20 sustituidos;
- m 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;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- 25 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo o
- 30 heterociclil-alquilo C_1-C_4 , o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede comprender opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S;
- R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- 35 R_{10} es alquil $C_1-C_{10}-C(O)_2R_8$;
- R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido,

79

72 72

heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclil-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

5 R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

R₁₇ es alquilo C₁-C₄, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁-C₄, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁-C₄, en los cuales los restos que contienen
10 arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos.

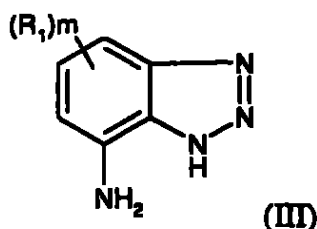
25. El compuesto según la reivindicación 24, en el que R₁ es bromo o ciano.

26. El compuesto según la reivindicación 24 ó 25, en el
15 que R₁ ocupa la posición 4.

27. Un procedimiento para producir un compuesto de Fórmula (II) que se ha definido anteriormente, cuyo procedimiento comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



25

con un compuesto de la fórmula: C(X₂)-N-(CR₁₃R₁₄)_v-Z; en la que R₁, m, X₂, R₁₃, R₁₄, v y Z son como se definen en la Fórmula (II) para dar un compuesto de Fórmula (II).

30 28. El procedimiento según la reivindicación 27, en el que el compuesto de Fórmula (II) es:

N-7-(Benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea;

N-7-(4-Bromobenzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;

N-7-(4-Ciano-benzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;

35 N-7-(4-Ciano-benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

29. El compuesto que es N-7-(4-ciano-benzotriazol)-N'-

Handwritten mark resembling a large 'L' or a stylized signature.

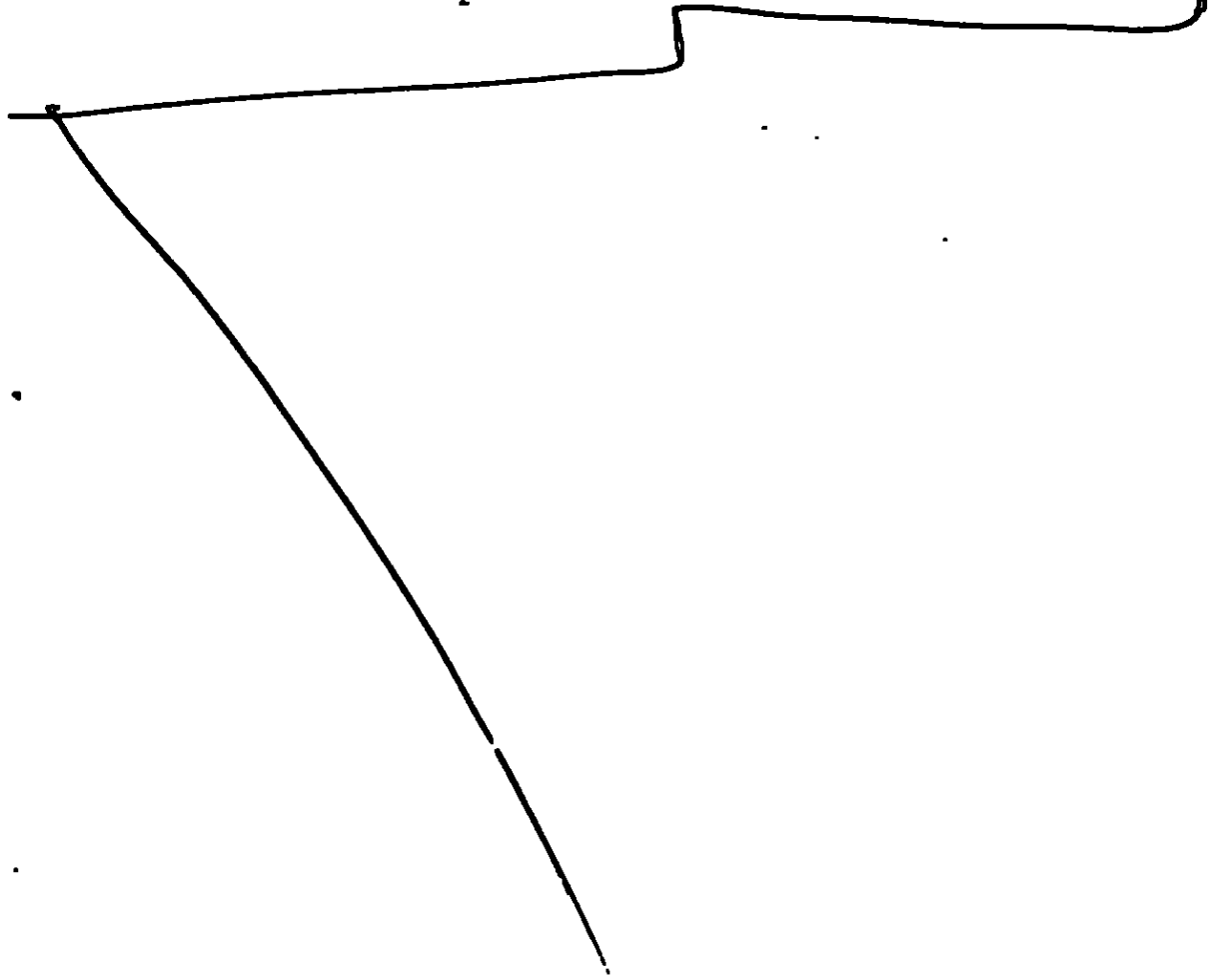
Handwritten mark resembling a stylized '1' or a signature.

Handwritten mark resembling a stylized '80' or a signature.

73 73

(2-bromofenil)urea; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30. Una composición farmacéutica que comprende N-7-(4-ciano-benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)-urea; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.



81

74 7A

RESUMEN

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), a sus composiciones farmacéuticas, y a métodos de tratamiento de estados de enfermedad mediados por la quimio-
5 quina Interleucina-8 (IL-8).

82

75 85

Administración y Control

— SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN

Radicación : 02005740 00000000

Folios: 04

Fecha (UMB): 2002-01-25 17:18:30

Trámite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD

[] []

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

COMPLETA [X]

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: _____

2002-01-25 17:18:30
Controlador 1720840
505230 e mail: oleguerra@...
Dpto. 1100 - 11000000

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02-5740 .

Fecha: 12 de marzo de 2002 .

Se certifica que:

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

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

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

Facultad para desistir SI .

Revisado 202027 .

8777

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

Oficio No. 09426

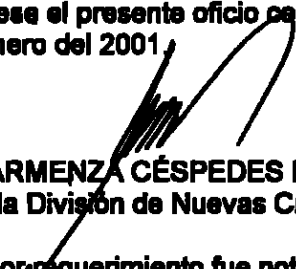
REFERENCIA:	Radicación	02-5740
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

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 indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Debe allegar el documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores 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, en concordancia con el artículo 85 de la misma decisión, 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 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 14 MAR. 2002

202027