

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 20200

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 01620200 00000000

Folios: 53

Fecha (AÑO): 2001-03-13 16:24:00

Trámite : 032 PATENTES : 1 REGISTRO/ 41 PRESENTA

Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

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

One Franklin Plaza

Teléfono:

Fax:

E-mail:

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Carrera 13 No. 37-43, P.12

Teléfono: 2857460

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017,671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Katherine Louise WIDOMSON
QI JIN ✓

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

Título (54) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE IL-8

⑥

Clasificación Internacional (51)

⑦

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

E. U. A.

(32) Fecha

Marzo 14, 2000 ✓

(31) Número de Solicitud

60/189,175

Fuente: Convención de París

⑧

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

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☒

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 1686/869

Fecha _____

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

12

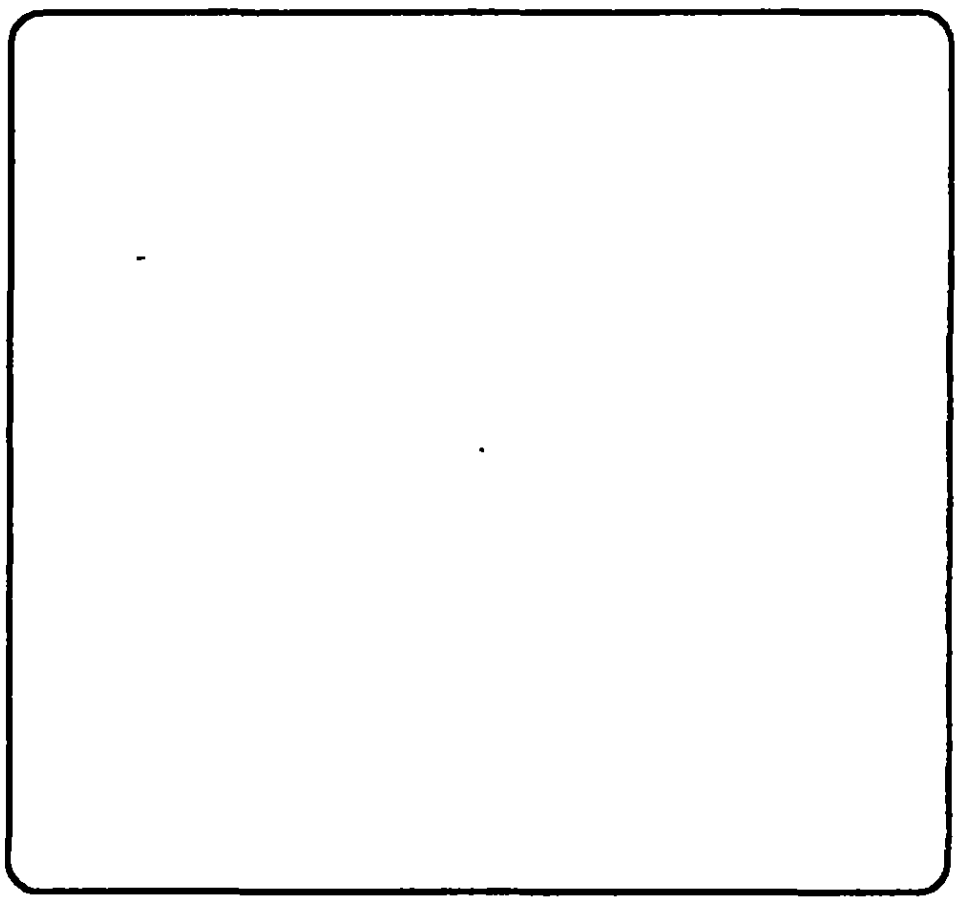
10

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 T.P. 2978

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

RC 3 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO		Folios	53
Radicacion	01020200 00000000		
Fecha (AEP)	2001-03 13 16 24 00		
Tramite	002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTA		
Dependencia	2020 DIVISION DE NUEVA CREACIONES		

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 16 866
FECHA MAR 0 3 DE 2001

*** CONSIGNACION ***

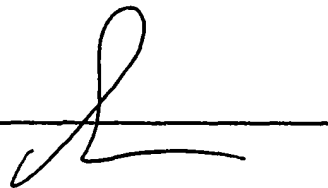
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	o PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
AST LLO GRAU Y ASO INDCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050 00110 6	254 180	13/03/2001	913 780 00

*** CONCEPTO ***

C. N	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 0 01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SO DE PATENTE DE IN	56,640 00
		TOTAL	\$ 56 6 0 00

SOM TRESIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

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



4 H

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicación : 01022271 5500000
Fecha (AMD): 2001-03-13 16:24:00
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 16,869
FECHA : MARZO 13 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y. ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544180	13/03/2001	913,280.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE IL-8

CAMPO DEL INVENTO

Este invento se refiere a nuevos compuestos de difenilurea sustituida con sulfonamida, composiciones farmacéuticas, procedimientos para su preparación, y la utilización de los mismos en el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-8 (interleuquina 8), GRO- α , GRO- β y GRO- γ (proteínas relacionadas con el desarrollo; del inglés, growth), NAP-2 (proteína 2 atrayente/activante de neutrófilos; del inglés, neutrophil attractant/activating protein-2), y ENA-78 (péptido 78 activante de neutrófilos, procedente de células epiteliales; del inglés, epithelial cell derived neutrophil activating peptide 78).

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Se han aplicado muchos nombres diferentes a la interleuquina 8 (IL-8), tales como, proteína 1 atrayente/activante de neutrófilos (NAP-1), factor quimiotáctico de neutrófilos procedente de monocitos (MDNCF; del inglés, monocyte derived neutrophil chemotactic factor), factor activante de de neutrófilos (NAF; del inglés, neutrophil activating factor), y factor quimiotáctico de linfocitos T. La interleuquina 8 es un factor quimioatrayente para neutrófilos, basófilos, y un subgrupo de linfocitos T. Es producida por la mayoría de las células nucleadas, incluyendo macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas al factor de necrosis tumoral (TNF; del inglés, tumor necrosis factor), IL-1 α , IL-1 β o lipopolisacárido (LPS), y por los propios neutrófilos cuando son expuestos a LPS o a factores quimiotácticos tales como FMLP (formil-metionil-leucil-fenilalanina (del inglés, formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine [M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest. 84, 1.045 (1.989); J. Schroder et al., J. Immunol. 139, 3.474 (1.987), y J. Immunol. 144, 2.223 (1.990); Strieter et al., Science 243, 1.467

5
6

- 2 -

(1.989), y J. Biol. Chem. 264, 10.621 (1.989); y Cassatella et al., J. Immunol. 148, 3.216 (1.992)].

GRO- α , GRO- β , GRO- γ y NAP-2 pertenecen también a la familia de las quimioquinas. Como en el caso de la IL-8, también se ha hecho referencia a estas quimioquinas por diferentes nombres. Por ejemplo, GRO- α , GRO- β y GRO- γ han sido denominados MGSA- α , MGSA- β y MGSA- γ [del inglés, melanoma growth stimulating activity (actividad estimulante del desarrollo de melanomas)], respectivamente [véanse Richmond et al., J. Cell Physiology 129, 375 (1.986), y Chang et al., J. Immunol. 148, 451 (1.992)]. Todas las quimioquinas de la familia α que poseen el motivo ELR precediendo directamente al motivo CXC se unen al receptor β de IL-8 (CXCR2).

IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan diversas funciones in vitro. Se ha mostrado que todos tienen propiedades quimioatrayentes para neutrófilos, mientras que se ha demostrado que IL-8 y GRO- α tienen actividad quimiotáctica sobre linfocitos T y basófilos. Además, IL-8 puede provocar la liberación de histamina por basófilos procedentes tanto de individuos normales como atópicos. Además, GRO- α e IL-8 pueden provocar la liberación de enzimas lisosomales y el estallido respiratorio de neutrófilos. Se ha mostrado también que IL-8 aumenta la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) en neutrófilos sin que haya síntesis proteica de novo; esto puede contribuir a una adhesión aumentada de los neutrófilos a células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades conocidas se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos. Puesto que 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 gran variedad de trastornos inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo la soriasis y la artritis reumatoide [Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1.992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1.992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617

6
7

(1.991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1.991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1.992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1.993)]. Además, las quimioquinas ELR (las que contienen los aminoácidos motivo ELR justo
5 antes de los motivo CXC) han sido también implicadas en la angioestasis [Strieter et al., Science 258, 1.798 (1.992)].

In vitro, IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ y NAP-2 provocan cambio de la forma de los neutrófilos, quimiotaxis, liberación de gránulos y estallido respiratorio al unirse a, y
10 activar, receptores de la familia vinculada con la proteína G, de transmembrana siete, en particular al unirse a receptores de IL-8, muy notablemente al receptor β de IL-8 (CXCR2) [Thomas et al., J. Biol. Chem. 266, 14.839 (1.991); y Holmes et al., Science 253, 1.278 (1.991)]. El desarrollo de antago-
15 nistas no peptídicos de molécula pequeña para miembros de esta familia de receptores tiene precedente; para una revisión, véase R. Freidinger en: Progress in Drug Research, volumen 40, páginas 33-98, Birkhauser Verlag, Basilea, Suiza, 1.993. Por lo tanto, el receptor de IL-8 representa una diana
20 prometedora para el desarrollo de nuevos agentes antiinflamatorios.

Se han caracterizado dos receptores de IL-8 humanos de elevada afinidad (77 % de homología): IL-8R α , que se une sólo a IL-8 con elevada afinidad, e IL-8R β , que tiene elevada
25 afinidad por IL-8 así como por GRO- α , GRO- β , GRO- γ y NAP-2 [véanse Holmes et al., supra; Murphy et al., Science 253, 1.280 (1.991); Lee et al., J. Biol. Chem. 267, 16.283 (1.992); La Rosa et al., J. Biol. Chem. 267, 25.402 (1.992); y Gayle et al., J. Biol. Chem. 268, 7.283 (1.993)].

30 En este campo, queda la necesidad del tratamiento con compuestos que sean capaces de unirse al receptor α o β de IL-8. Por lo tanto, los estados asociados con un aumento de la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos y subgrupos de linfocitos T al sitio in-

flamatorio) se verían beneficiados por compuestos que fueran inhibidores de la unión de Il-8 al receptor de Il-8.

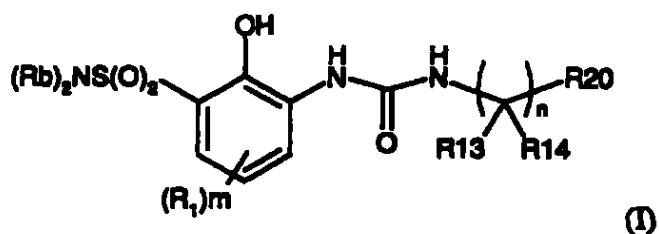
SUMARIO DEL INVENTO

5 Este invento proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por una quimioquina que se une a un receptor α o β de Il-8, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, la
10 quimioquina es Il-8.

Este invento se refiere también a un método para inhibir la unión de Il-8 a sus receptores en un mamífero que lo necesite, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a dicho mamífero.

15 El presente invento proporciona además los nuevos compuestos de Fórmula (I), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o agente diluyente farmacéutico.

Los compuestos de Fórmula (I) útiles en el presente
20 invento se representan mediante la estructura:



en la que:

R_b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en los restos hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , alquilo C_{1-5} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-4} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-5} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquenilo C_{2-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , y heterociclo-alquenilo C_{2-4} , todos los cuales pueden estar opcional e indepen-
25

56
9

dientemente sustituidos de una a tres veces con halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquilo C_{1-4} , amino, amina mono- o di-sustituida con alquilo C_{1-4} , OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hidroxilo, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NHS(O)_2R_a$; alternativamente, los dos sustituyentes R_b pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido y que contiene independientemente, además de carbono, de 1 a 3 restos seleccionados del grupo que consiste en NR_a , O, S, SO y SO_2 , que puede estar opcionalmente insaturado;

R_a es seleccionado del grupo que consiste en los restos alquilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, $COOR_a$, y heterociclo-alquilo C_{1-4} , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

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

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

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 5;

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

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

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

R_1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alqueno C_{2-10} , alcoxilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} halosustituido, azida, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alqueno C_{2-10} , ariloxilo, aril-alquiloxilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alqueno C_{2-10} , heteroaril-alquiloxilo C_{1-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , heterociclo-alquiloxilo C_{1-4} , heterociclo-alqueno C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$,

10

- alquenil $C_{2-10}-C(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_q-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q-C(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_a$, y $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 pueden formar conjuntamente $O-(CH_2)_5O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterociclo;
- 5
- R_4 y R_5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo, y heterociclo-alquilo C_{1-4} ; o R_4 y
- 10
- 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 y S;
- 15
- R_6 y R_7 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil-heteroalquilo C_{1-4} ; 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 seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre y que puede estar opcionalmente
- 20
- sustituido;
- 25
- R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_9 es alquilo C_{1-4} ;
- R_{10} es alquil $C_{1-10}-C(O)_2R_8$;
- 30
- R_{11} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo

11

opcionalmente sustituido, y heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

- 5 R_{13} y R_{14} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alqueni-
lo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, haló-
10 geno, nitro, OR_a , NR_6R_7 , $C(O)R_a$, $NR_{11}C(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, $NR_{11}C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NR_{11}S(O)_2R_a$; y
- 15 R_{20} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquinilo, alqueniilo, heterociclo y heteroaromático, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

- 20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser también utilizados en relación con el tratamiento veterinario de mamíferos, distintos de seres humanos, que necesiten inhibición de Il-8 o de otras quimioquinas que se unan a los receptores α y β de Il-8. Las enfermedades mediadas por quimioqui-
25 nas que pueden ser tratadas terapéutica o profilácticamente en los animales incluyen estados morbosos tales como los indicados en la presente sección "Métodos de Tratamiento".

- Adecuadamente, R_b es independientemente un resto hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo
30 C_{1-4} , aril-alqueniilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alqueniilo C_{2-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , o heterociclo-alqueniilo C_{2-4} , todos los cuales pueden estar opcional e independientemente sustituidos de una a tres veces con halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} halosustitui-

12

do, alquilo C_{1-4} , amino, amina mono- o di-sustituida con alquilo C_{1-4} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-5} , OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, ariloxilo, aril-alquiloxilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$,
 5 $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NHS(O)_2R_a$. Alternativamente, los dos sustituyentes R_b pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido y que contiene independientemente, además de carbono, de 1 a 3 restos NR_9 , O, S, SO o SO_2 que pueden estar opcionalmente sustitui-
 10 dos.

Adecuadamente, R_a es un resto alquilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

15 Adecuadamente, R_1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 ; alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, isopropilo o n-propilo; alquenilo C_{2-10} , alcoxilo C_{1-10} , tal como metoxilo o etoxilo; alcoxilo C_{1-10} halosustituido, tal como trifluorometoxilo, azida, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ en
 20 el que t es 0, 1 ó 2; hidroxilo; hidroxil-alquilo C_{1-4} , tal como metanol o etanol; arilo, tal como fenilo o naftilo; aril-alquilo C_{1-4} , tal como bencilo; ariloxilo, tal como fenoxilo; aril-alquiloxilo C_{1-4} , tal como benciloxilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquiloxilo C_{1-4} ;
 25 aril-alquenilo C_{2-10} ; heteroaril-alquenilo C_{2-10} ; heterociclo-alquenilo C_{2-10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alquenil $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alquenil $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alquenil $C_{2-10}-C(O)-$
 30 OR_{11} ; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_a$; y $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$. Todos los restos que contienen arilo, heteroarilo o heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos del modo aquí definido más adelante.

Para uso aquí, la expresión "los restos que contienen arilo, heteroarilo o heterociclo" se refiere tanto al anillo como a los anillos alquílicos o, si están incluidos, los anillos alquenílicos, tales como los anillos arílicos, arilalquílicos y arilalquenílicos. Los términos "restos" y "anillos" pueden ser intercambiablemente usados a lo largo de esta memoria.

Adecuadamente, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} ; o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede comprender opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S.

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

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

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

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

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

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

Adecuadamente, R_a es alquilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , pudiendo estar opcionalmente sustituidos todos estos restos.

R_{13} y R_{14} son adecuadamente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo C_{1-4} 5 opcionalmente sustituido, halógeno, nitro, OR_a , NR_6R_7 , $NR_{11}C(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, $NR_{11}C(O)R_a$, $C(O)NR_6R_7$, $S(O)_2NR_6R_7$, o $NR_{11}S(O)_2R_a$.

R_{20} es adecuadamente alquilo C_{1-4} , alquenilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , todos los cuales pueden estar opcionalmente 10 sustituidos.

Como se utiliza aquí, "opcionalmente sustituido" significa, a menos que sea específicamente definido, grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; 15 hidroxilo; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo; alcóxido C_{1-10} , tal como metóxido o etóxido; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-10} 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 ; $-NHC(O)R_{11}$; $C(O)NR_8R_{11}$; $C(O)OH$; $S(O)_2NR_8R_{11}$; 20 $NHS(O)_2R_9$; alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 ; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo; arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; heterociclo opcionalmente sustituido; heterociclo-alquilo 25 opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; pudiendo estar estos restos arilo, heteroarilo y heterociclo sustituidos de una a dos veces con halógeno; hidroxilo; alquilo sustituido con hidroxilo; alcóxido C_{1-10} ; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-10} ; 30 amino; alquilamino mono- y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_5 ; alquilo C_{1-10} ; o alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 .

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen

15

sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido
5 láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenil-acético y ácido mandélico. Además, pueden también formarse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable. Los ca-
10 tiones farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, amonio y amonio cuaternario.

Como se usan aquí, los términos y expresiones siguientes se refieren a :

15 • "halo": todos los halógenos; es decir, cloro, flúor, bromo y yodo.

• "alquilo C₁₋₁₀" o "alquilo": restos de cadena tanto lineal como ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono a menos que se limite en otro caso la longitud de la cadena, que
20 incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares.

• "cicloalquilo": se usa aquí para significar un resto cíclico, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, que incluye, pero
25 no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

• "alquenilo": se usa aquí en todos los casos para significar un resto de cadena lineal o ramificada, de 2-10 átomos de carbono a menos que se le limite la longitud de la
30 cadena, que incluye, pero no se limita a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

• "arilo": fenilo y naftilo.

• "heteroarilo" (solo o en cualquier combinación, tal como en "heteroariloxilo" o "heteroarilalquilo"): un sistema anular aromático de 5-10 miembros en que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que
5 consiste en N, O y S, tal como, pero no limitado a, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinoleína, isoquinoleína, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o benzoimidazol.

• "heterociclo" (solo o en cualquier combinación, tal
10 como en "heterociclo-alquilo"): un sistema anular saturado o parcialmente insaturado, de 4-10 miembros, en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tal como, pero no limitado a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina o imidazolidina. Además, el
15 azufre puede estar opcionalmente oxidado hasta la sulfona o el sulfóxido.

• "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterociclo-alquilo" se usó aquí para significar un alquilo C_{1-10} , como
20 el anteriormente definido, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterociclo, también como el aquí definido, a menos que se indique otra cosa.

• "sulfinilo": el óxido $S(O)$ del correspondiente sulfuro; el término "tio" se refiere al sulfuro, y el término
25 "sulfonilo" se refiere al resto $S(O)_2$ totalmente oxidado.

• "en el que dos restos R_1 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros" se usa aquí para significar la formación de un sistema anular aromático, tal como naftaleno, o es un resto fenilo que tiene
30 unido un anillo parcialmente saturado o insaturado de 6 miembros, tal como un resto cicloalquenilo C_6 (es decir, hexeno) o un resto cicloalquenilo C_5 , tal como ciclopenteno.

Los compuestos de Fórmula (I) ilustrativos incluyen:

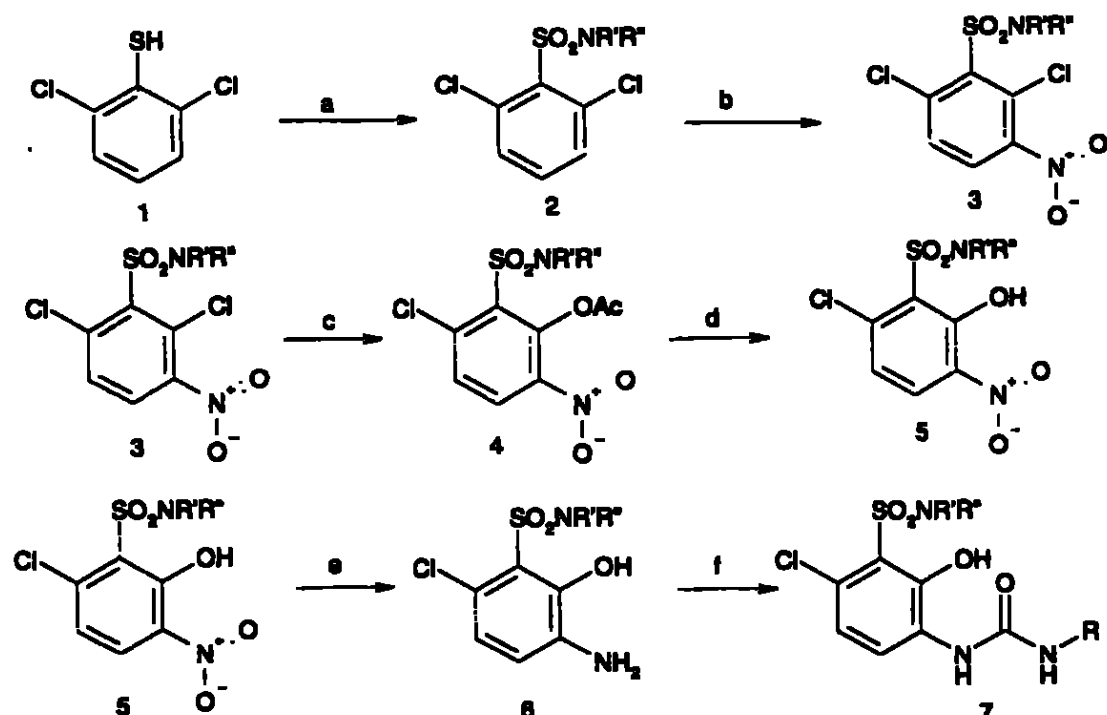
N-alil-N'-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)urea;
N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-isopropi-
lurea;
N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-etilurea;
5 N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-propil-
urea;
N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(etoxicar-
bonil)metilurea;
6-cloro-2-hidroxi-3-(3-fenetil-ureido)-bencenosulfonami-
10 da;
3-(3-sec-butil-ureido)-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfona-
mida;
6-cloro-3-[3-(1-etil-propil)-ureido]-2-hidroxi-benceno-
sulfonamida;
15 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(1-metil-butil)-ureido]-benceno-
sulfonamida;
éster metílico del ácido (2S,3S)-2-[3-(4-cloro-2-hi-
droxi-3-sulfamoil-fenil)-ureido]-3-metil-pentanoico; y
ácido (S)-2-[3-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamoil-fenil)-
20 -ureido]-3-metil-pentanoico.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser obtenidos
aplicando procedimientos sintéticos, algunos de los cuales se
25 ilustran en los esquemas posteriores. La síntesis proporci-
onada en esos esquemas es aplicable a la producción de com-
puestos de Fórmula (I) que tienen una diversidad de grupos R,
R_b y R₂₀ diferentes que son hechos reaccionar, empleando
sustituyentes opcionales que están adecuadamente protegidos,
30 para conseguir la compatibilidad con las reacciones aquí
esbozadas. En esos casos, la subsiguiente desprotección pro-
porciona luego compuestos de la naturaleza descrita en térmi-
nos generales. Una vez que se ha establecido el núcleo de
urea, pueden prepararse más compuestos de dicha fórmula apli-

cando técnicas estándares para la interconversión de grupos funcionales, bien conocidas en la técnica.

Esquema 1

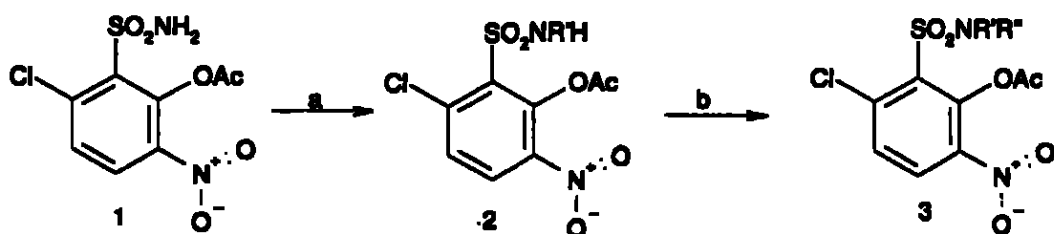


- a) i) NCS, AcOH, H₂O, ii) NR'R''H, piridina; b) H₂SO₄, HNO₃;
5 c) NaOAc, 18-corona-6; d) H₂SO₄, MeOH; e) Pd/C, H₂; f) RCNO, DMF.

La 4-cloro-N-(3-sulfonamido-2-hidroxifenil)-N''-alquilurea deseada puede ser sintetizada a partir del 2,6-diclorotiofenol comercialmente asequible usando el procedimiento antes desarrollado en el Esquema 1. El tiol puede ser oxidado hasta el correspondiente haluro de sulfonilo usando un agente halogenante, tal como NCS, NBS, Cl₂ o Br₂, en presencia de un disolvente prótico, tal como agua, ácido acético, o un alcohol o una combinación. Puede aumentarse el rendimiento si se incluye un agente tampón, tal como acetato sódico o potásico, en la mezcla de reacción y se lleva a cabo la reacción a la temperatura ambiental o a una temperatura inferior. El correspondiente haluro de sulfonilo puede ser

luego sometido a condensación con una amina en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina, carbonato potásico o hidruro sódico, para formar la sulfonamida 2 análoga del Esquema 1. La diclorosulfonamida 2 del Esquema 1 puede ser
5 nitrada usando unas condiciones nitrantes fuertes, tales como ácido nítrico en ácido sulfúrico, para formar el nitrocompuesto aromático 3 del Esquema 1. El cloro orto con respecto al grupo nitro puede ser selectivamente hidrolizado usando una sal de acetato, tal como acetato sódico, en presencia de
10 un éter de corona, tal como 18-corona-6, para formar el acetato 4 del Esquema 1. El grupo acetato puede ser hidrolizado bajo condiciones ácidas en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, con una cantidad catalítica de un ácido, para formar el fenol 5 del Esquema 1. El grupo nitro puede
15 ser reducido mediante condiciones bien conocidas en la técnica, tales como hidrógeno y paladio sobre carbono, cloruro de estaño en metanol, zinc en ácido acético o tiol, para formar la correspondiente anilina 5 del Esquema 1. La anilina puede ser luego hecha copular con un isocianato o tioisocianato
20 comercialmente asequible, para formar la deseada urea o tio-urea. Alternativamente, los isocianatos deseados pueden ser preparados sometiendo la amina a condensación con trifosgeno en presencia de una base (tal como carbonato potásico), o haciendo reaccionar el ácido carboxílico con difenil-fosforil-azida en presencia de una base (tal como trietilamina).
25

Esquema 2

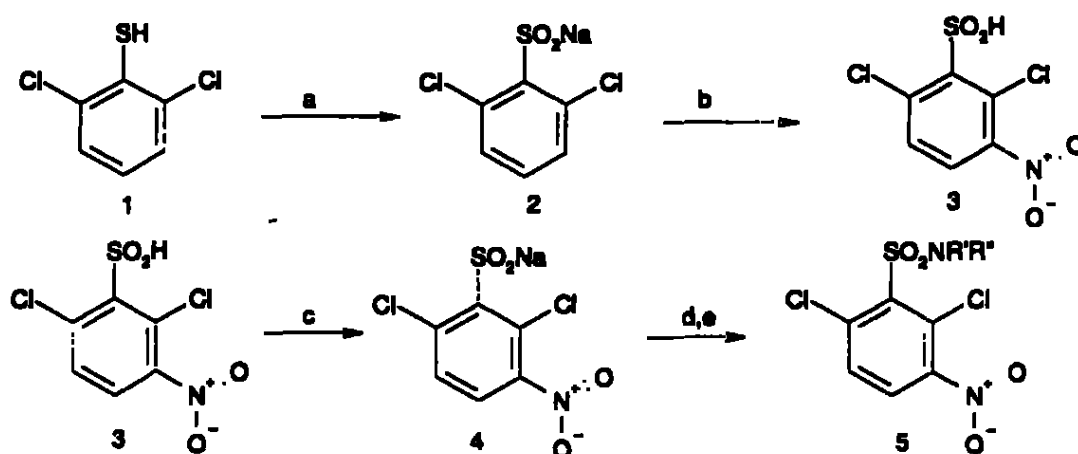


a) NaH, R'X; b) NaH, R''X.

19
20

Si la sulfonamida 1 del Esquema 2 (3 del Esquema 1) está desfuncionalizada ($R' = R'' = H$), puede ser luego funcio-
nalizada por alquilación según se requiera. La sulfonamida es
desprotonada usando una base tal como hidruro sódico, y es
5 luego alquilada usando un haluro de alquilo, tal como bromuro
de bencilo o yoduro de metilo, para formar 2 del Esquema 2.
La sulfonamida puede ser luego alquilada por segunda vez
usando hidruro sódico y otro haluro de alquilo, para formar
3 del Esquema 2. Este compuesto puede ser luego convertido en
10 la urea deseada usando el procedimiento desarrollado en el
Esquema 1.

Esquema 3



a) i) NCS, AcOH, H_2O , ii) NaOH, MeOH; b) H_2SO_4 , HNO_3 ; c)
15 NaOH, MeOH; d) PCl_5 , $POCl_3$; e) $NHR'R''$, Et_3N .

En el Esquema 3 anterior se esboza una vía alterna-
tiva para 5 del Esquema 3 (3 del Esquema 1), por la que el
2,6-diclorotiol comercialmente asequible puede ser oxidado
hasta el haluro de sulfonilo usando un agente halogenante,
20 tal como NCS, NBS, cloro o bromo, en presencia de un disol-
vente prático tal como alcohol etílico, ácido acético o agua.
El haluro de sulfonilo puede ser hidrolizado usando un hidró-

xido metálico, tal como hidróxido sódico o potásico, para formar la correspondiente sal de ácido sulfónico. La sal de ácido sulfónico puede ser luego nitrada bajo condiciones de nitración tales como ácido nítrico en un disolvente ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, para formar el ácido nitrofenilsulfónico 3 del Esquema 3. El ácido sulfónico 3 del Esquema 3 puede ser convertido en la sulfonamida 5 del Esquema 3 usando un procedimiento de tres etapas que implica la formación de la sal metálica usando una base, tal como hidróxido sódico, hidruro sódico o carbonato sódico, para formar 4 del Esquema 3. La sal de ácido sulfónico es luego convertida en el cloruro de sulfonilo usando PCl_5 con POCl_3 como disolvente. El cloruro de sulfonilo puede ser luego convertido en la correspondiente sulfonamida usando la deseada amina $\text{HNR}'\text{R}''$ en trietilamina a temperaturas comprendidas en el intervalo de -78°C a 60°C , para formar la correspondiente sulfonamida 5 del Esquema 3 (3 del Esquema 1). La sulfonamida 5 del Esquema 3 puede ser adicionalmente procesada mediante los métodos contenidos en el Esquema 1. Este método no se limita al 2,6-diclorotiol, sino que puede ser también aplicado al 2,6-difluorotiol, el 2,6-dibromotiol y el 2,6-diiodotiol. Los halógenos de estos compuestos pueden ser convertidos en los correspondientes grupos ciano, amino, tiol o alcoxilo mediante reacciones de desplazamiento nucleófilo usando agentes nucleófilos tales como tiolatos, alcóxidos, aminas y cianuros de alquilo. Los halógenos pueden ser también adicionalmente funcionalizados mediante reacciones de copulación con paladio y carbonilación bien conocidas en la técnica, para formar los correspondientes productos sustituidos con amido, carbonilo, alqueno, alquilo, fenilo y heterociclo, según requiera la Fórmula (I).

22

EJEMPLOS SINTÉTICOS

El invento será ahora descrito por referencia a los ejemplos siguientes, los cuales son meramente ilustrativos y no deben ser considerados como una limitación del alcance del presente invento. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes son de la mayor pureza disponible, y todas las reacciones se llevan a cabo bajo condiciones anhidras en una atmósfera de argón.

10 En los ejemplos, todas las temperaturas están en grados centígrados (°C). A menos que se indique otra cosa, los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas VG Zab usando bombardeo con átomos rápidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H (en lo sucesivo "NMR"; del inglés, nuclear magnetic resonance) se registraron a 250 Mhz usando un espectrómetro Bruker AM 250 o AM 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete; t = triplete, q = cuadruplete y m = multiplete, y br (del inglés, broad) indica una señal ancha. Sat. indica una disolución saturada, y eq. indica la proporción de un equivalente molar de reactivo con respecto a la sustancia reaccionante principal.

25 Síntesis general de 2-hidroxi-3-amino-6-clorobencenosulfonamida

a) cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo

Se añadieron 2,6-diclorobencenotiol [10,0 gramos (en lo sucesivo, "g"), 55,8 milimoles (en lo sucesivo, "mmol")], N-clorosuccinimida (37,28 g, 279 mmol) y acetato potásico (2,29 g, 27,9 mmol) a una mezcla de 200 mililitros (en lo sucesivo, "ml") de ácido acético, agua y diclorometano [3/1/4, volumen (en lo sucesivo, "v")/volumen/volumen]. La mezcla resultante fue agitada a 0°C y fue luego calentada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla fue luego

diluida con 200 ml de diclorometano, y fue lavada con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada para obtener el producto deseado (11 g, 80 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ , 7,57 (d, 2H), 7,47 (t, 1H).

5 b) 2,6-diclorobencenosulfonamida

Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo (10,50 g, 42,77 mmol) en 100 ml de piridina a 100 ml de piridina mientras se hacía pasar simultáneamente amoniaco gaseoso anhidro a través de la disolución durante 4 horas, a 0°C . La mezcla fue acidificada hasta un pH > 1 con HCl acuoso 6 N y fue luego sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue luego secada (Na_2SO_4) y concentrada para obtener el producto deseado (8,69 g, 90 %). Espectrometría de masas por impacto electrónico (EI-MS; del inglés, electron impact mass spectrometry) (m/z): 225,0, 227,1 (M^+).

c) 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida

Se añadió gota a gota ácido nítrico (1,74 ml, 41,4 mmol) a una disolución de 2,6-diclorobencenosulfonamida (7,8 g, 34,5 mmol) en 30 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas y luego se añadieron 200 ml de agua para producir un precipitado. La mezcla resultante fue filtrada. El sólido blanco fue recogido, lavado con agua y secado in vacuo para obtener el producto deseado (7,17 g, 76 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ , 8,25 (s, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

d) 2-acetoxi-3-nitro-6-clorobencenosulfonamida

Se calentó a 45°C , durante 7 días, una disolución de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida (2,04 g, 7,5 mmol), acetato potásico (2,21 g, 22,5 mmol) y 18-corona-6 (5,95 g, 22,5 mmol) en 50 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1 N y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue concentrada para obte-

24

ner el producto crudo. Una cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano/ácido acético (50/49/1, v/v/v), proporcionó el producto deseado (1,67 g, 76 %). EI-MS (m/z): 293,1, 295,1 (M^+).

5 e) 2-hidroxi-3-nitro-6-clorobencenosulfonamida

Se calentó a reflujo, durante 20 horas, una disolución de 2-acetoxi-3-nitro-6-clorobencenosulfonamida (1,72 g, 5,83 mmol), clorotrimetilsilano (2 ml) y ácido sulfúrico fumante (0,5 ml) en metanol. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó la mezcla con agua. La capa orgánica fue luego secada (Na_2SO_4) y concentrada para obtener el producto deseado (1,0 g, 68 %). EI-MS (m/z): 251,1, 253,2 (M^+).

f) 2-hidroxi-3-amino-6-clorobencenosulfonamida

15 Se añadió Pd al 10 %/C (500 mg) a una disolución de 2-hidroxi-3-nitro-6-clorobencenosulfonamida (1,1 g, 4,36 mmol) en acetato de etilo. La mezcla fue inundada de hidrógeno y fue luego agitada durante 4 horas, a temperatura ambiental, bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de matraz. La mezcla fue filtrada a través de celita, y la celita fue lavada con metanol. El disolvente fue evaporado para obtener el producto deseado (91 %). EI-MS (m/z): 221,1, 223,1 (M^+).

Ejemplo 1

25 Procedimiento estándar para la condensación de anilinas con isocianatos. Preparación de N-alil-N'-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)urea

30 Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (40 mg, 0,18 mmol) e isocianato de alilo (19 μ l, 0,22 mmol) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con agua para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía en columna de

25

gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (70/30, v/v), proporcionó el producto deseado (15 mg, 27 %). EI-MS (m/z): 304,1, 306,4 (M^+).

5

Ejemplo 2

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-isopropilurea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (150 mg, 0,67 mmol) e isocianato de isopropilo (80 μ l, 0,81 mmol) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con agua para obtener el producto crudo. Una purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (50/50, v/v), seguida de recristalización en acetona y hexano proporcionaron el producto deseado (111 mg, 54 %). Cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS; del inglés, liquid chromatography-mass spectrometry) (m/z): 308,0 (M^+).

20

Ejemplo 3

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-etilurea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (150 mg, 0,67 mmol) e isocianato de etilo (64 μ l, 0,81 mmol) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con agua para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (50/50, v/v), seguida de recristalización en acetona y hexano proporcionaron el producto deseado (88 mg, 44 %). LC-MS (m/z): 294,0 (M^+).

30

26

Ejemplo 4

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-propilurea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (150 mg, 0,67 mmol) e isocianato de propilo (76 µl, 0,81 mmol) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con agua para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (50/50, v/v), seguida de recristalización en acetona y hexano proporcionaron el producto deseado (92 mg, 44 %). LC-MS (m/z): 308,2 (M⁺).

Ejemplo 5

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(etoxicarbonil)metilurea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (170 mg, 0,76 mmol) e isocianatoacetato de etilo (103 µl, 0,92 mmol) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con agua para obtener el producto crudo. Una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (60/40, v/v), seguida de una separación por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC; del inglés, high performance liquid chromatography) en un sistema Gilson proporcionaron el producto deseado (20 mg, 7 %). LC-MS (m/z): 352,0 (M⁺).

Ejemplo 6

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

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida

(120 mg, 0,54 mmol) e isocianato de fenetilo (82 µl, 0,59 mmol) en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida. Una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (50/50, v/v), proporcionó el producto deseado (109 mg, 55 %). LC-MS (m/z): 369,8 (M⁺).

Ejemplo 7

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

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (200 mg, 0,90 mmol) e isocianato de sec-butilo (102 µl, 0,90 mmol) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida. Una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (40/60, v/v), proporcionó el producto deseado (156 mg, 54 %). LC-MS (m/z): 322,2 (M⁺).

Ejemplo 8

Procedimiento estándar para la síntesis de ureas por copulación de ácidos carboxílicos con una anilina. Síntesis de 6-cloro-3-[3-(1-etil-propil)-ureido]-2-hidroxi-bencenosulfonamida

Se añadieron DPPA (0,25 ml, 1,2 mmol) y TEA (0,25 ml, 1,8 mmol) a una disolución de ácido 2-etilbutírico (0,125 ml, 1,0 mmol) en DMF (0,5 ml), y se calentó la mezcla de reacción a 70°C. Después de 18 horas, se añadió 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (1,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C. Después de 18 horas, se sofocó la reacción con agua y se sometió la mezcla de reacción a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato magnésico anhidro y fueron concentradas bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado por HPLC para obtener 51 mg (15 %) de 6-cloro-3-[3-(1-etil-propil)-ureido]-2-hidroxi-bencenosulfonamida. LC-MS (m/z): 336 (M⁺).

28

Ejemplo 9

Síntesis de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-2-metilpentanilurea

2-azidocarbonilpentano

5 Una mezcla de azidotrimetilsilano (1,15 g, 9,98 mmol) y anhídrido crómico (998 mg, 9,98 mmol) fue agitada a temperatura ambiental, bajo Ar, hasta que se obtuvo una disolución homogénea. Se añadió una disolución de 2-metilpentanal (500 mg, 4,99 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla fue
10 agitada otras 5 horas y fue luego filtrada a través de gel de sílice. El producto de filtración fue concentrado para obtener el material crudo. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR; del inglés, Fourier transform-infrared spectroscopy): $2.135,80\text{ cm}^{-1}$, $2.110,9\text{ cm}^{-1}$.

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

 Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (175 mg, 0,78 mmol) y el 2-azidocarbonilpentano crudo en 2 ml
20 de N,N-dimetilformamida. Una purificación por HPLC en un sistema Gilson, realizándose la elución con acetonitrilo/agua [10/90 (v/v) a 90/10 (v/v) a lo largo de 10 minutos], proporcionó el producto deseado (5 mg, 2 %). LC-MS (m/z): 336,2 (M⁺).

25

Ejemplo 10

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(éster metílico de isoleucina)urea

 Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas,
30 una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (400 mg, 1,80 mmol) y éster metílico del ácido (2s,3s)-2-isocianato-3-metilvalérico (338 mg, 1,98 mmol) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida. Una purificación por cromatografía en

29

columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano/AcOH (60/40/1, v/v/v), seguida de una separación por HPLC en un sistema Gilson proporcionaron el producto deseado (20 mg, 28 %). LC-MS (m/z): 394,2 (M⁺).

5

Ejemplo 11

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

Se calentó a reflujo, durante 18 horas, una disolución de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(éster metílico de isoleucina)urea (80 mg, 0,20 mmol) e hidróxi-
10 ter metílico de isoleucina)urea (80 mg, 0,20 mmol) e hidróxi-
do de litio (40 mg, 1,67 mmol) en metanol. Una purificación por HPLC en un sistema Gilson, realizándose la elución con acetonitrilo (TFA al 0,1 %)/agua (TFA al 0,1 %) [10/90 (v/v) a 90/10 (v/v) a lo largo de 10 minutos], proporcionó el pro-
15 ducto deseado (42 mg, 55 %). LC-MS (m/z): 380,0 (M⁺).

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Pueden usarse los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabrica-
20 ción de una medicina para el tratamiento profiláctico o tera-
péutico de cualquier estado morbosos de un ser humano, u otro mamífero, que resulte exacerbado o causado por una producción excesiva o no regulada de la citoquina Il-8 por células de dicho mamífero, tales como, pero no limitadas a, monocitos
25 y/o macrófagos, u otras quimioquinas que se unan al receptor α o β de Il-8, también referidos como los receptores de tipo I y tipo II.

En consecuencia, el presente invento proporciona un método para tratar un estado mediado por una quimioquina que
30 se une a un receptor α o β de Il-8, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, la quimioquina es IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78.

Los compuestos de Fórmula (I) son administrados en una cantidad suficiente para inhibir la función citoquínica, en particular de IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78, de modo que quede biológicamente regulada hasta los niveles normales de la función fisiológica o, en algunos casos, hasta niveles subnormales, con objeto de mejorar el estado morbosos. Por ejemplo, en el contexto del presente invento, niveles anormales de IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78 constituyen: (i) niveles de IL-8 libre superiores o iguales a 1 picogramo por ml; (ii) niveles de IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78 asociados con cualquier célula, superiores a los niveles fisiológicos normales; o (iii) presencia de niveles de IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78 superiores a los niveles basales en células o tejidos en que se produce respectivamente IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78.

Se ha mostrado que, en general, los compuestos de Fórmula (I) tienen un mayor $t_{1/2}$ y una mejorada biodisponibilidad oral con respecto a los compuestos descritos en los Documentos WO 96/25157 y WO 97/29743, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia.

Hay muchos estados morbosos en que una producción excesiva o no regulada de IL-8 está implicada en la exacerbación y/o causa de la enfermedad. Las enfermedades mediadas por quimioquinas incluyen soriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, apoplejía, shock séptico, esclerosis múltiple, shock endotóxico, septicemia por bacterias Gram negativas, síndrome del shock tóxico, daño por reperfusiones cardiaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción del injerto frente al huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazo de aloinjertos, malaria, reestenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, liberación indeseada de

31

células pluripotenciales hematopoyéticas, enfermedades causadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de hepatitis, meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, prurito, alteración multiorgánica, traumatismos, torceduras, esguinces, contusiones, artritis soriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del sistema nervioso central (CNS; del inglés, central nervous system), daño cerebral traumático, tumores del CNS, hemorragia subaracnoidea, traumatismo posquirúrgico, neumonía intersticial, hipersensibilidad, artritis provocada por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, uveítis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo aéreo, hipersensibilidad de las vías aéreas, neumonía desarrolladora de bronquiolitis obliterante, bronquiectasia, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonale, disnea, enfisema, hipercapnia, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones provocadas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho, sarcoidosis, enfermedad de vías aéreas pequeñas, desequilibrio de ventilación-perfusión, respiración sibilante, resfriados y lupus.

Estas enfermedades se caracterizan esencialmente por infiltración masiva de neutrófilos, infiltración de linfocitos T o desarrollo neovascular, y están asociadas con una producción aumentada de IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78 que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos al sitio inflamatorio o el desarrollo direccional de células endoteliales. Por contraste con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 y ENA-78 tienen la extraordinaria propiedad de promover la quimiotaxis de neutrófilos, la liberación de enzimas, incluyendo, pero no limitándose a, la liberación de elastasa, y

21
32

también la producción y activación de superóxidos. Las quimioquinas α , pero particularmente GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 y ENA-78, que actúan a través del receptor de tipo I o II de Il-8 pueden promover la neovascularización de tumores al
5 promover el desarrollo direccional de células endoteliales. Por lo tanto, la inhibición de la quimiotaxis o la activación provocadas por Il-8 conduciría a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

Una reciente evidencia también implica la función
10 de las quimioquinas en el tratamiento de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV; del inglés, human immunodeficiency virus) [Littleman et al., Nature 381, página 661 (1.996), y Koup et al., Nature 381, página 667 (1.996)].

La presente evidencia también indica el uso de
15 inhibidores de Il-8 en el tratamiento de la aterosclerosis. La primera referencia, Boisvert et al., J. Clin. Invest., 1.998, 101: 353-363, muestra, por medio del trasplante de médula ósea, que la ausencia de receptores de Il-8 en células pluripotenciales (y, por lo tanto, en monocitos/macrófagos)
20 conduce a una reducción del desarrollo de placas ateroscleróticas en ratones deficientes en receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL; del inglés, low density lipoprotein). Son referencias corroborativas adicionales: Apostolopoulos et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1.996, 16: 1.007-12;
25 Liu et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1.997, 17: 317-323; Rus et al., Atherosclerosis 1.996, 127: 263-271; Wang et al., J. Biol. Chem. 1.996, 271: 8.837-42; Yue et al., Eur. J. Pharmacol. 1.993, 240: 81-84; Koch et al., Am. J. Pathol. 1.993, 142: 1.423-31; Lee et al., Immunol. Lett.
30 1.996, 53: 109-113; y Terkeltaub et al., Arterioscler. Thromb. 1.994, 14: 47-53.

El presente invento también proporciona un medio para tratar, en un marco agudo, así como para prevenir, en los individuos de quienes se cree que son susceptibles a,

daños en el CNS por medio de los compuestos de Fórmula (I) antagonistas de receptores de quimioquinas.

Como se definen aquí, los daños en el CNS incluyen tanto el traumatismo cefálico abierto o penetrante, tal como el causado por cirugía, como el daño por traumatismo cefálico cerrado, tal como un daño en la región cefálica. Dentro de esta definición se incluye también la apoplejía isquémica, particularmente la relativa al área cerebral.

La apoplejía isquémica puede ser definida como un trastorno neurológico localizado que resulta de un suministro insuficiente de sangre a un área concreta del cerebro, normalmente como consecuencia de un émbolo, trombos o el cierre ateromatoso local del vaso sanguíneo. Ha surgido la función de las citoquinas inflamatorias en este campo, y el presente invento proporciona un medio para el tratamiento potencial de estos daños. Se ha dispuesto de un tratamiento relativamente escaso para un daño agudo del tipo citado.

El TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión endotelial de leucocitos. Los leucocitos se infiltran en lesiones cerebrales isquémicas y, por lo tanto, los compuestos que inhibieran o disminuyeran los niveles de TNF serían útiles en el tratamiento del daño cerebral isquémico [véase Liu et al., Stroke volumen 25, n° 7, páginas 1.481-88 (1.994), cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

En Shohami et al., J. of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology, volumen 3, n° 2, páginas 99-107 (1.992), cuya descripción se incorpora aquí por referencia, se discuten modelos de daños cefálicos cerrados y su tratamiento con agentes mixtos de 5-LO/CO. Se halló que el tratamiento, que reducía la formación de edemas, mejoraba el resultado funcional en los animales tratados.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la unión de Il-8 a los re-

34

ceptores alfa o beta de Il-8, como se evidencia por una reducción de la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos. El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la unión de Il-8 se basa en los efectos de los compuestos de Fórmula (I) en los ensayos de unión *in vitro* a receptores que aquí se describen. Se ha mostrado que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de receptores de tipo II de Il-8.

Como se utiliza aquí, la expresión "enfermedad o estado morbooso mediado por Il-8" se refiere a cualquier estado morbooso, y todos los estados morbosos, en que IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78 desempeña una función, ya sea por la producción de los propios IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 y ENA-78, o ya sea porque IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2 o ENA-78 causa que se libere otra monoquina, tal como, pero sin limitarse a, Il-1, Il-6 o TNF. Por lo tanto, un estado morbooso en que, por ejemplo, Il-1 fuera un componente principal y cuya producción o acción resultara exacerbada o secretada en respuesta a Il-8, sería considerado un estado morbooso mediado por Il-8.

Como se usa aquí, la expresión "enfermedad o estado morbooso mediado por quimioquinas" se refiere a cualquier estado morbooso, y todos los estados morbosos, en que una quimioquina que se une a un receptor α o β 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. Esta definición incluiría un estado morbooso en que Il-8 desempeñara una función, ya fuera por la producción del propio IL-8, o ya fuera porque IL-8 causara que se liberara otra monoquina, tal como, pero sin limitarse a, Il-1, Il-6 o TNF. Por lo tanto, un estado morbooso en que, por ejemplo, Il-1 fuera un componente principal y cuya producción o acción resultara exacerbada o secretada en respuesta a Il-8, sería considerado un estado morbooso mediado por Il-8.

Como se utiliza aquí, el término "citoquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula interacciones entre células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, pero no se limita a, monoquinas y linfoquinas independientemente de qué células las producen. Por ejemplo, se hace referencia generalmente a que una monoquina es producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Sin embargo, otras muchas células producen también monoquinas, tales como células citolíticas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células estromales de médula ósea, queratinocitos epidérmicos y linfocitos B. Se hace referencia generalmente a que las linfoquinas son producidas por linfocitos. Los ejemplos de citoquinas incluyen, pero no se limitan a, interleuquina 1 (Il-1), interleuquina 6 (Il-6), interleuquina 8 (Il-8), factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) y factor beta de necrosis tumoral (TNF- β).

Como se utiliza aquí, el término "quimioquina", similarmente al anterior término "citoquina", se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula interacciones entre células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Una quimioquina es esencialmente secretada a través de transmembranas celulares y causa quimiotaxis y activación de glóbulos blancos y leucocitos específicos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, células endoteliales y células de músculo liso. Los ejemplos de quimioquinas incluyen, pero no se limitan a, IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78, IP-10 (proteína inducible 10; del inglés, inducible protein-10), MIP-1 α y MIP- β (proteínas inflamatorias de macrófagos; del inglés, macrophage inflammatory protein), PF4 (factor 4 de plaquetas; del inglés, platelet

L
AP
36

factor 4), y MCP-1, 2 y 3 (proteínas 1, 2 y 3 quimiotácticas/quimioatrayentes de macrófagos/monocitos; del inglés, macrophage/monocyte chemotactic/chemoattractant protein).

Con objeto de usar un compuesto de Fórmula (I) o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, será normalmente formulado en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Por lo tanto, este invento se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz y atóxica de un compues-
10 to de Fórmula (I) y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas que los llevan incorporados pueden administrarse
15 convenientemente por cualquiera de las vías convencionalmente usadas para la administración de fármacos, tal como, por ejemplo, oral, tópica o parenteralmente, o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados en formas de dosificación convencionales que se preparan al
20 combinar un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos estándares de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser también administrados en formas de dosificación convencionales en combinación con un segundo y conocido compuesto terapéuticamente
25 activo. Estos procedimientos pueden implicar el mezclamiento, la granulación y la compresión o disolución de los ingredientes, según sea apropiado, para obtener la preparación deseada. Se apreciará que la forma y el carácter del vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable vendrán determi-
30 nados por la cantidad del ingrediente activo con el que aquél se va a combinar, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El(los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los demás

37

ingredientes de la formulación y no ser deletéreo(s) para el receptor de la misma.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Son vehículos sólidos ejemplares: lactosa, arcilla blanca, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Son vehículos líquidos ejemplares: jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. Similarmente, el vehículo o agente diluyente puede incluir un material para retraso temporal bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Pueden emplearse una gran variedad de formas farmacéuticas. De este modo, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede ser transformada en tabletas, dispuesta en forma de polvo o glóbulos dentro de una cápsula de gelatina dura, o dispuesta en forma de una pastilla o una gragea. La cantidad del vehículo sólido variará ampliamente, pero será preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril, tal como en una ampolla, o suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados tópicamente; es decir, pueden ser administrados no sistémicamente. Esto incluye la aplicación externa de un compuesto de Fórmula (I) a la epidermis o la cavidad bucal, y la instilación de dicho compuesto en el oído, el ojo y la nariz, de modo que el compuesto no entre significativamente en la corriente sanguínea. Por contraste, la administración sistémica se refiere a las administraciones oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecua-

38

das para actuar en el sitio de la inflamación tras penetrar en la piel, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos y pastas, y gotas adecuadas para administración en el ojo, el oído, o la nariz. Para administración tópica, el
5 ingrediente activo puede comprender de 0,001 % a 10 % en peso/peso, tal como, por ejemplo, de 1 % a 2 % en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender tanto como 10 % en peso/peso, aunque comprenderá preferiblemente menos de 5 % en peso/peso, más preferiblemente de 0,1 % a 1 % en peso/peso de
10 la formulación.

Las lociones de acuerdo con el presente invento incluyen las adecuadas para aplicación a la piel o el ojo. Una loción ocular puede comprender una disolución acuosa estéril que contenga opcionalmente un agente bactericida, y
15 puede ser preparada mediante métodos similares a los usados para la preparación de gotas. Las lociones y linimentos para aplicación a la piel pueden incluir también un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un agente humectante tal como glicerol o un
20 aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, ungüentos y pastas de acuerdo con el presente invento son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el ingrediente activo en forma pulverulenta o finamente
25 dividida, solo o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con una base untuosa o no untuosa con la ayuda de la maquinaria adecuada. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un
30 aceite de origen natural, tal como aceite de almendra, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de la 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 llevar incorporado cualquier agente ten-

39

sioactivo adecuado, tal como un agente tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un éster de sorbitán o un derivado polioxietilénico del mismo. Pueden incluirse también agentes suspendedores tales como gomas naturales, derivados de celulosa y materiales inorgánicos tales como sílices silíceas, y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con el presente invento pueden comprender disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles, y pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo en una disolución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, e incluyendo preferiblemente un agente tensioactivo. La disolución resultante puede ser luego clarificada por filtración, transferida a un recipiente adecuado que es luego herméticamente cerrado, y esterilizada por tratamiento en autoclave o por mantenimiento a 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la disolución puede ser esterilizada por filtración y ser transferida al recipiente mediante una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para inclusión en las gotas son: nitrato o acetato fenilmercuríco (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, etanol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados parenteralmente, es decir, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitonealmente. Se prefieren generalmente las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración pueden ser preparadas mediante técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser también administrados por inhalación, es decir, por inhalaciones intranasal y oral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración,

29
40

tales como una formulación en aerosol y un inhalador de dosis calibrada, pueden ser preparadas mediante técnicas convencionales.

Para todos los métodos de uso aquí descritos para
5 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 preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso
10 corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferiblemente dos o tres, veces al día. El régimen diario de dosificación por inhalación será preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día.
15 Un experto en la técnica reconocerá además que la cantidad y el espaciamiento óptimos de las dosificaciones individuales de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo vendrán determinados por la naturaleza y la gravedad del estado que se trata, la forma, vía y sitio de
20 administración, y el paciente concreto que se trata, y que dichos valores óptimos pueden ser determinados mediante técnicas convencionales. Un experto en la técnica apreciará además que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo que se administran por día durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica usando un programa convencional de ensayos para la determinación de tratamientos.

El invento será ahora descrito por referencia a los
30 ejemplos biológicos siguientes, los cuales son meramente ilustrativos y no deben ser considerados como una limitación del alcance del presente invento.

41

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos del presente invento con respecto a las quimioquinas IL-8 y GRO- α se determinan mediante los siguientes ensayos *in vitro*:

5 Ensayos de unión a receptores

Se obtiene [125 I]-IL-8 (recombinante humana) de Amersham Corporation, Arlington Heights, Illinois, EE.UU., con una actividad específica de $7,4 \times 10^{13}$ Bq/mmol. Se obtiene GRO- α de NEN-New England Nuclear. Todos los demás productos químicos son de calidad analítica. Se hizo que se expresaran individualmente niveles elevados de receptores de tipo α y β de IL-8 recombinante humana en células ováricas de hámster chino del modo previamente descrito (Holmes et al., Science, 1.991, 253, 1.278). Las membranas ováricas de hámster chino fueron homogeneizadas de acuerdo con un protocolo previamente descrito [Haour et al., J. Biol. Chem. 249, páginas 2.195-2.205 (1.974)] salvo porque se cambió el tampón de homogeneización a Tris-HCl 10 mM, $MgSO_4$ 1 mM, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,5 mM, PMSF (fluoruro de α -toluenosulfonilo) 1 mM, 0,5 mg/l de leupeptina, pH de 7,5. La concentración de proteína de membrana es determinada usando el sistema de microensayo de Pierce Company, utilizando albúmina sérica bovina (BSA; del inglés, bovine serum albumin) como patrón. Todos los ensayos se llevan a cabo en un formato de placa para microtitulación de 96 pocillos. Cada mezcla de reacción contiene [125 I]-IL-8 (0,25 nM) o [125 I]-GRO- α , y 0,5 μ g/ml de IL-8R α o 1,0 μ g/ml de membranas de IL-8R β en tampones de Bis-Trispropano 20 mM y Tris-HCl 0,4 mM, pH de 8,0, que contienen $MgSO_4$ 1,2 mM, EDTA 0,1 mM, NaCl 25 mM y CHAPS al 0,03 %. Además, el fármaco o compuesto de interés que se añade ha sido predisoluto en DMSO con objeto de alcanzar una concentración final de entre 0,01 nM y 100 μ M. El ensayo es iniciado mediante la adición de [125 I]-IL-8. Después de 1

42

hora a temperatura ambiental, la placa es sometida a recolección usando un aparato recolector Tomtec para 96 pocillos sobre un lecho filtrante de fibra de vidrio bloqueado con polietilenimina al 1 %/BSA al 0,5 %, y es lavada 3 veces con
5 NaCl 25 mM, Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM, CHAPS al 0,03 %, pH de 7,4. El filtro es luego secado y es sometido a cuenta en un contador Betaplate de centelleo para líquidos. El receptor R α , o Tipo I, de IL-8 recombinante es también denominado aquí "receptor no permisivo", y el receptor R β , o
10 Tipo II, de IL-8 recombinante es denominado "receptor permisivo".

Los Ejemplos 1 a 106, compuestos de Fórmula (I) representativos, han presentado en este ensayo una actividad inhibidora positiva con niveles de concentración inhibitoria
15 50 (IC₅₀; del inglés, inhibitory concentration 50) < 30 μ M.

Ensayo de quimiotaxis

Las propiedades inhibidoras *in vitro* de estos compuestos son determinadas en el ensayo de quimiotaxis de neutrófilos del modo descrito en Current Protocols in Immunology, Volumen I, Suplemento 1, Unidad 6.12.3., cuya descripción se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Se
20 aislan neutrófilos de sangre humana del modo descrito en Current Protocols in Immunology, Volumen I, Suplemento 1, Unidad 7.23.1., cuya descripción se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Los agentes quimioatrayentes IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ y NAP-2 son dispuestos en la cámara inferior de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin John, Maryland, EE.UU.) con una concentración de entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras son separadas por un filtro de polí-
25 carbonato 5 μ M. Cuando se analizan compuestos de este invento, son mezclados con las células (0,001 - 1.000 nM) justo antes de la adición de las células a la cámara superior. Se deja que tenga lugar una incubación durante un periodo de
30

43

entre aproximadamente 45 y 90 minutos a aproximadamente 37°C en una incubadora humidificada, con CO₂ al 5 %. Al final del periodo de incubación, se separa la membrana de policarbonato y se lava la cara superior, y luego se tiñe la membrana utilizando el protocolo de tinción Diff Quick (Baxter Products, McGraw Park, Illinois, EE.UU.). Las células que han experimentado quimiotaxis hacia la quimioquina son contadas visualmente usando un microscopio. En general, se cuentan cuatro campos por cada muestra y se saca la media de estos números para obtener el número medio de células que han migrado. Cada muestra es analizada por triplicado, y el análisis de cada compuesto es repetido al menos cuatro veces. A ciertas células (células testigo positivas) no se añade compuesto alguno, y estas células representan la respuesta quimiotáctica máxima de las células. En el caso de que se desee un testigo negativo (no estimulado), no se añade quimioquina alguna a la cámara inferior. La diferencia entre el testigo positivo y el testigo negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

20 **Ensayo de liberación de elastasa**

Los compuestos de este invento son analizados en cuanto a su capacidad para evitar la liberación de elastasa por neutrófilos humanos. Se aíslan neutrófilos de sangre humana del modo descrito en Current Protocols in Immunology, Volumen I, Suplemento 1, Unidad 7.23.1. Se ponen $0,88 \times 10^6$ células polimorfonucleares, suspendidas en disolución de Ringer (NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1,03, Glucosa 11,1, Hepes 5 mM, pH de 7,4), en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, en un volumen de 50 µl. A esta placa se añade el compuesto de ensayo (0,001 - 1.000 nM) en un volumen de 50 µl, Citocalasina B en un volumen de 50 µl (20 µg/ml), y tampón de Ringer en un volumen de 50 µl. Se deja que estas células se calienten (37°C, CO₂ al 5 %, 95 % de humedad relativa)

durante 5 minutos antes de añadir IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ o NAP-2 con una concentración final de 0,01 - 1.000 nM. Se deja que la reacción se desarrolle durante 45 minutos antes de centrifugar (800 x g, 5 minutos) la placa de 96 pocillos, y se separan 100 μ l del sobrenadante. Se añade este sobrenadante a una segunda placa de 96 pocillos, seguido de un sustrato artificial para elastasa (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem., La Jolla, California, EE.UU.) con una concentración final de 6 μ g/ml, disuelto en disolución salina tamponada con fosfato. Se coloca inmediatamente la placa en un aparato lector de placas de 96 pocillos por fluorescencia (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, Massachusetts, EE.UU.) y se recogen datos en intervalos de 3 minutos de acuerdo con el método de Nakajima et al., J. Biol. Chem. 254, 4.027 (1.979). La cantidad de elastasa liberada por las células polimorfonucleares es calculada midiendo la velocidad de degradación de MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

TNF- α en el ensayo de daño cerebral traumático

El presente ensayo proporciona el examen de la expresión del mRNA del factor de necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro tras un daño cerebral traumático (TBI; del inglés, traumatic brain injury) por percusión lateral de fluido, experimentalmente provocado en ratas. Ratas Sprague-Dawley adultas (n = 42) fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (60 mg/kg, intraperitonealmente) y fueron sometidas a un daño cerebral de gravedad moderada por percusión lateral de fluido (243,18 kPa), centrado sobre el córtex temporoparietal izquierdo (n = 18), o a un tratamiento "simulado" (anestesia y cirugía sin daño, n = 18). Se sacrifican los animales por decapitación 1, 6 y 24 horas después del daño, se extirpan los cerebros, y se preparan muestras tisulares del córtex parietal izquierdo (LC; del inglés, left cortex) (dañado), área correspondiente al córtex derecho

contralateral (RC; del inglés, right cortex), córtex adyacente al córtex parietal dañado (LA; del inglés, left adjacent), área adyacente correspondiente al córtex derecho (RA; del inglés, right adjacent), hipocampo izquierdo (LH; del inglés, left hippocampus), e hipocampo derecho (RH; del inglés, right hippocampus). Se aísla el RNA total y se lleva a cabo una hibridación por transferencia Northern, cuantificándose con respecto a un RNA testigo positivo en cuanto a TNF- α (macrófago = 100 %). 1 hora después del daño, se observa un acusado aumento de expresión del mRNA de TNF- α en LH (104 ± 17 % del testigo positivo, $p < 0,05$ en comparación con el simulado), LC (105 ± 21 %, $p < 0,05$) y LA (69 ± 8 %, $p < 0,01$) del hemisferio traumatizado. Se observa también una expresión aumentada del mRNA de TNF- α en LH (46 ± 8 %, $p < 0,05$), LC (30 ± 3 %, $p < 0,01$) y LA (32 ± 3 %, $p < 0,001$) a las 6 horas, que se resuelve en 24 horas después del daño. En el hemisferio contralateral, la expresión del mRNA de TNF- α resulta aumentada en RH (46 ± 2 %, $p < 0,01$), RC (4 ± 3 %) y RA (22 ± 8 %) a la hora 1, y en RH (28 ± 11 %), RC (7 ± 5 %) y RA (26 ± 6 %, $p < 0,05$) a las 6 horas pero no a las 24 horas después del daño. En animales simuladamente tratados (cirugía sin daño) o intactos no se observan en ningún momento cambios consistentes en la expresión del mRNA de TNF- α en ninguna de las 6 áreas cerebrales de ambos hemisferios. Estos resultados indican que, después de un daño cerebral por percusión parasagital de fluido, la expresión temporal del mRNA de TNF- α resulta alterada en regiones específicas del cerebro, incluyendo las del hemisferio no traumatizado. Puesto que TNF- α es capaz de producir factor de crecimiento nervioso (NGF; del inglés, nerve growth factor) y estimular la liberación de otras citoquinas por astrocitos activados, esta alteración postraumática de la expresión génica del TNF- α desempeña una importante función en las respuestas tanto aguda como regenerativa al traumatismo del CNS.

46

Modelo de daño del CNS para mRNA de Il-1 β

En este ensayo se caracteriza la expresión regional del mRNA de la interleuquina 1 β (Il-1 β) en regiones específicas del cerebro tras un daño cerebral traumático (TBI) experimental por percusión lateral de fluido en ratas. Ratas Sprague-Dawley adultas (n = 42) son anestesiadas con pentobarbital sódico (60 mg/kg, intraperitonealmente) y son sometidas a un daño cerebral de gravedad moderada por percusión lateral de fluido (243,18 kPa), centrado sobre el córtex temporoparietal izquierdo (n = 18), o a un tratamiento "simulado" (anestesia y cirugía sin daño). Se sacrifican los animales 1, 6 y 24 horas después del daño, se extirpan los cerebros, y se preparan muestras tisulares del córtex parietal izquierdo (LC) (dañado), área correspondiente al córtex derecho contralateral (RC), córtex adyacente al córtex parietal dañado (LA), área adyacente correspondiente al córtex derecho (RA), hipocampo izquierdo (LH), e hipocampo derecho (RH). Se aísla el RNA total y se lleva a cabo una hibridación por transferencia Northern, y la cantidad de mRNA de Il-1 β del tejido cerebral se presenta en forma de porcentaje de radiactividad relativa del RNA de macrófagos positivos en cuanto a Il-1 β que se cargó en el mismo gel. 1 hora después del daño cerebral, se observa un acusado y significativo aumento de expresión del mRNA de Il-1 β en LC (20,0 $\pm$ 0,7 % del testigo positivo, n = 6, p < 0,05 en comparación con el animal simulado), LH (24,5 $\pm$ 0,9 %, p < 0,05) y LA (21,5 $\pm$ 3,1 %, p < 0,05) del hemisferio dañado, expresión que permanecía elevada hasta 6 horas después del daño en el LC (4,0 $\pm$ 0,4 %, n = 6, p < 0,05) y el LH (5,0 $\pm$ 1,3 %, p < 0,05). En animales simuladamente tratados o intactos no se observa expresión alguna de mRNA de Il-1 β en ninguna de las respectivas áreas cerebrales. Estos resultados indican que, después del TBI, la expresión temporal del mRNA de Il-1 β resulta regionalmente estimulada en regiones específicas del cerebro. Estos cambios re-

47

gionales en citoquinas tales como Il-1 β desempeñan una función en el estado postraumático.

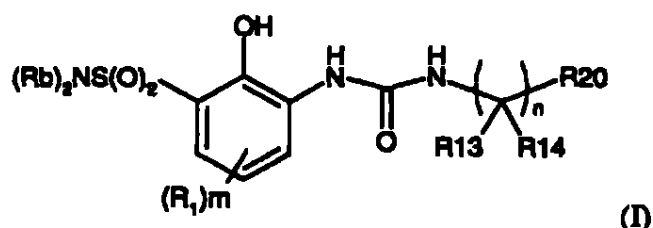
Todas las publicaciones, incluyendo, pero no limitándose a, patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí por referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para ser aquí incorporada por referencia en forma totalmente expuesta.

La descripción anterior describe totalmente el invento, incluyendo las realizaciones preferidas del mismo. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente aquí descritas están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Sin más explicación, se cree que un experto en la técnica puede utilizar el presente invento en toda su extensión usando la descripción precedente. Por lo tanto, los presentes Ejemplos han de ser considerados meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance del presente invento en modo alguno. Las realizaciones del invento en que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen del modo siguiente.

48

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

- R_b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en los restos hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , alquilo C_{1-5} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-4} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-5} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquenilo C_{2-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , y heterociclo-alquenilo C_{2-4} , todos los cuales pueden estar opcional e independientemente sustituidos de una a tres veces con halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} halosustituido, alquilo C_{1-4} , amino, amina mono- o di-sustituida con alquilo C_{1-4} , OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hidroxilo, $NR_3C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NHS(O)_2R_a$; alternativamente, los dos sustituyentes R_b pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido y que contiene independientemente, además de carbono, de 1 a 3 restos seleccionados del grupo que consiste en NR_a , O, S, SO y SO_2 , que puede estar opcionalmente insaturado;
- R_a es seleccionado del grupo que consiste en los restos alquilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, $COOR_a$, y heterociclo-alquilo C_{1-4} , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;
- m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- m' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

28
49

- n es un número entero que tiene un valor de 1 a 5;
- q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- t es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- 5 R_1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, alquenilo C_{2-10} , alcoxilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} halosustituido, azida, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con
- 10 hidroxilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-10} , ariloxilo, aril-alquiloxilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heteroaril-alquiloxilo C_{1-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , heterociclo-alquiloxilo C_{1-4} , heterociclo-alquenilo
- 15 C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, alquenil $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_8$, y
- 20 $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 pueden formar conjuntamente $O-(CH_2)_sO$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterociclo;
- 25 R_4 y R_5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo, y heterociclo-alquilo C_{1-4} ; o R_4 y
- 30 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 y S;

50

- R_6 y R_7 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil-heteroalquilo C_{1-4} ; 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 seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre y que puede estar opcionalmente sustituido.
- R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 10 R_9 es alquilo C_{1-4} ;
- R_{10} es alquil $C_{1-10}-C(O)_2R_8$;
- R_{11} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-
- 15 -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;
- R_{13} y R_{14} son independientemente seleccionados del grupo que
- 20 consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,
- 25 heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, halógeno, nitro, OR_a , NR_6R_7 , $C(O)R_a$, $NR_{11}C(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, $NR_{11}C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NR_{11}S(O)_2R_a$; y
- R_{20} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno,
- 30 alquilo, alquinilo, alquenilo, heterociclo y heteroaromático, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

81

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que R_1 está sustituido en la posición 4 con un resto captador de electrones.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que R_1 es halógeno, ciano o nitro.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que R_1 es halógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que R_1 es independientemente flúor, cloro o bromo.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido con $C(O)OH$ o $C(O)OR_a$.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es seleccionado del grupo que consiste en:

N-alil-N'-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)urea;
N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-isopropilurea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-etilurea;
N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-propilurea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(etoxicarbonil)metilurea;
6-cloro-2-hidroxi-3-(3-fenetil-ureido)-bencenosulfonamida;

3-(3-sec-butil-ureido)-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida;
6-cloro-3-[3-(1-etil-propil)-ureido]-2-hidroxi-bencenosulfonamida;

6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(1-metil-butil)-ureido]-bencenosulfonamida;

éster metílico del ácido (2S,3S)-2-[3-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamoil-fenil)-ureido]-3-metil-pentanoico; y

ácido (S)-2-[3-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamoil-fenil)-ureido]-3-metil-pentanoico.

52

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, seleccionado del grupo que consiste en N-alil-N'-(3-amino-sulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)urea y N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-isopropilurea.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en el que el compuesto está en su forma de sal sódica.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en el que el compuesto está en su forma de sal potásica.
11. Una composición farmacéutica que comprende un
10 compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable.
12. Un método para tratar una enfermedad mediada por una quimioquina en un mamífero, en la que la quimioquina
15 se une a un receptor α o β de IL-8, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 a dicho mamífero.
13. Un método de acuerdo con la Reivindicación 12,
20 en el que el mamífero está aquejado de una enfermedad, mediada por quimioquina, seleccionada del grupo que consiste en: soriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,
25 apoplejía, shock séptico, esclerosis múltiple, shock endotóxico, septicemia por bacterias Gram negativas, síndrome del shock tóxico, daño por reperfusiones cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción del injerto frente al huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazo de aloinjertos, malaria, reestenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, liberación indeseada de células pluripotenciales hematopoyéticas, enfermedades causadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de hepatitis, meningitis, fibrosis
30

2853

quística, parto prematuro, tos, prurito, alteración multior-
gánica, traumatismos, torceduras, esguinces, contusiones,
artritis soriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del sis-
tema nervioso central (CNS), daño cerebral traumático, tumo-
5 res del CNS, hemorragia subaracnoidea, traumatismo posquirúr-
gico, neumonía intersticial, hipersensibilidad, artritis
provocada por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepa-
titis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis
crónica, uveítis, polimiosítis, vasculitis, acné, úlceras
10 gástricas y duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glo-
sitis, obstrucción del flujo aéreo, hipersensibilidad de las
vías aéreas, neumonía desarrolladora de bronquiolitis oblite-
rante, bronquiectasia, bronquiolitis, bronquiolitis oblite-
rante, bronquitis crónica, cor pulmonale, disnea, enfisema,
15 hipercapnia, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones provo-
cadas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volu-
men pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hi-
pertrofia del ventrículo derecho, sarcoidosis, enfermedad de
vías aéreas pequeñas, desequilibrio de ventilación-perfusión,
20 respiración sibilante, resfriados y lupus.

RESUMEN

Este invento se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y composiciones de los mismos, útiles en el tratamiento de estados morbosos mediados por la quimioquina 5 interleuquina 8 (Il-8).

Folios 56-59 para
publicación 202050
Diciembre 11 2002

Folio 54 y 55
tarjetas
Ab

*parte del extracto de pulb.
no puso palabra adicional*

3

R_6 y R_7 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil-heteroalquilo C_{1-4} ; 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 seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre y que puede estar opcionalmente sustituido.

R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_9 es alquilo C_{1-4} ;

R_{10} es alquil $C_{1-10}-C(O)_2R_8$;

R_{11} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R_{13} y R_{14} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alqueni-
lo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, halógeno, nitro, OR_a , NR_6R_7 , $C(O)R_a$, $NR_{11}C(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, $NR_{11}C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NR_{11}S(O)_2R_a$; y

R_{20} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquinilo, alqueni-
lo, heterociclo y heteroaromático, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADI

Radicación : 01020250 00000000

Folios: 53

Fecha (REC): 2011-03-13 16:24:30

Trámite : 002 PATENTES I : REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2000 DIVISION DE ASESORIA JURIDICA

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable

Fecha: _____

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



6t 57

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-20200.

Fecha: 25 de abril del 2001.

Se certifica que:

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

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

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

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

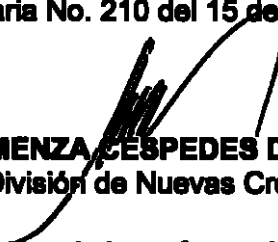
REFERENCIA:	Radicación No.	01-20200
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1342
	Folios	001

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

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

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

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


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

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

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

202027/202022

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