

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



FORMULARIO

01 20581

DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 0102651 0000000

Folios: 66

Fecha (MES): 2001-03-14 13:54:00

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTADO
Dependencia: 2620 DIVISION DE REYES CREDITOS

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

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

Teléfono:

Fax:

E-mail:

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

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

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

Teléfono: 2857460

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 17'017,671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Katherine Louise WIDOWSON -
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.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

⑤

Título (54) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE IL-8 ✓

⑥

Clasificación Internacional (51)

A 61 K 31 / 17

⑦

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

E.U.A.

(32) Fecha

Marzo 16/2000

(31) Número de Solicitud

60/189.848

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.

Fecha

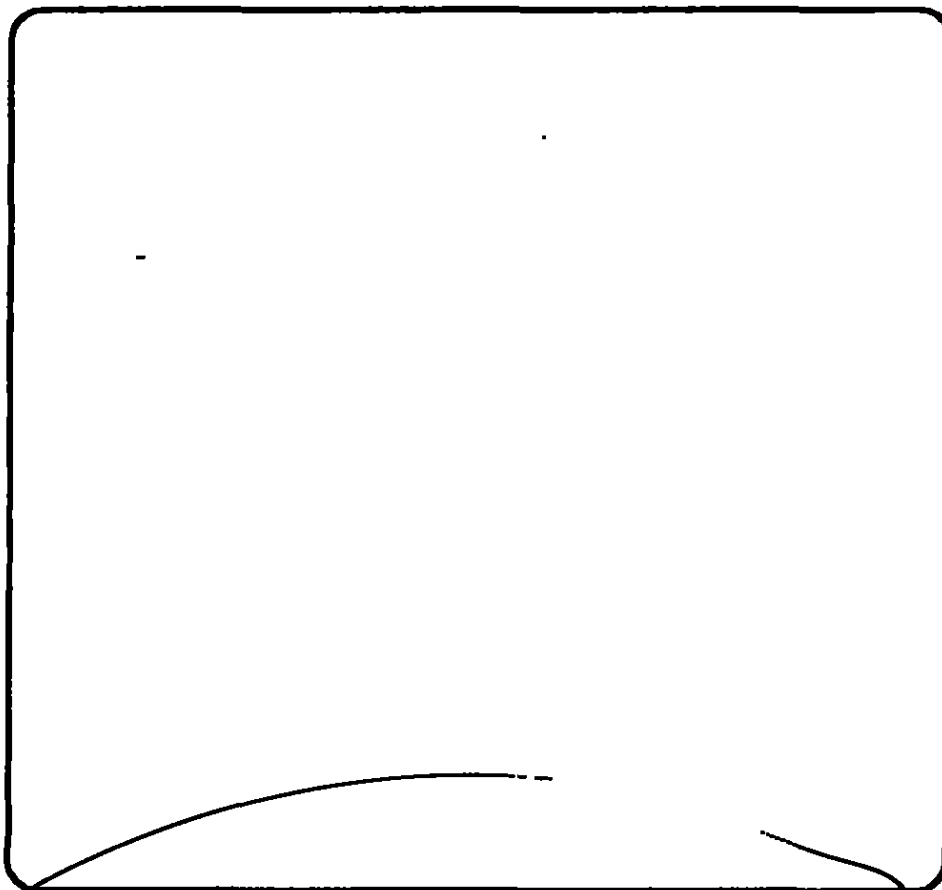
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA: _____

C.C.17'017.671 TP 2978

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01120661 0039550

Folios: 66

Fecha (AM): 2001-03-14 13:55:44

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 16,867
FECHA : MARZO 13 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU 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	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 01023681 00000000

Folios: 66

Fecha (GMT): 2001-03-14 13:55:44

Transite : 672 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA:

NIT : 000176089- Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 16,868
FECHA : MARZO 13 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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@slc.gov.co
www.slc.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).

15 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

(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

(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-

8

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

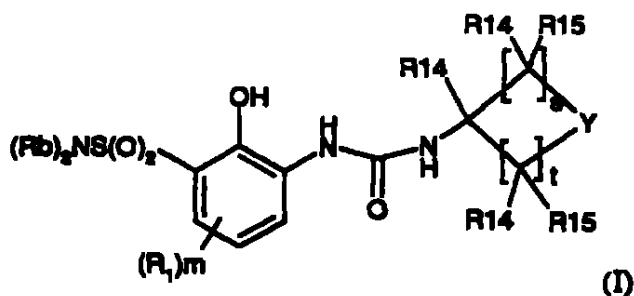
SUMARIO DEL INVENTO

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:

25 R_b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_8 , 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} , restos

- todos que pueden estar opcional e independientemente sustituidos de una a tres veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en 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 $NHS(O)_2R_a$; o los dos sustituyentes R_b están 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 , y en el que el sustituyente 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, $COOR_{13}$, 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 3;
- q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- t es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- 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 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

5 C_{2-10} , $(CR_3R_8)_qNR_4R_5$, $(CR_3R_8)_qC(O)NR_4R_5$, alquenil $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$, $(CR_3R_8)_qC(O)NR_4R_5$, $S(O)_3R_8$, $(CR_3R_8)_qC(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_3R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(CR_3R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_3R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_3R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_3R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_3R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$, y $(CR_3R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; 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;

10 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 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;

20 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;

30 Y es seleccionado del grupo que consiste en $CR_{14}R_{15}$, NR_{14} , O, CO, y $S(O)_2$;

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_{12} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo y heterociclo-alquilo C_{1-4} ;
- R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, y heterociclo-alquilo C_{1-4} ; y
- R_{14} y R_{15} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, OR_a , y NR_4R_5 ; o R_{14} y R_{15} junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional que es seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

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 quimioquinas 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 C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquenilo C_{2-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , o 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} , 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} , $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_5R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, 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 NR_9 , O, S, SO o SO_2 que pueden estar opcionalmente sustituidos.

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.

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, $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_4$ en el que t es 0, 1 ó 2; hidroxilo; hidroxi-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} ; aril-alquenilo C_{2-10} ; heteroaril-alquenilo C_{2-10} ; heterociclo-alquenilo C_{2-10} ; $(CR_8R_9)_qNR_4R_5$; 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 $C_{2-10}-C(O)-$
 OR_{11} ; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$;
 $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$;
5 y $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$. Todos los restos que contienen arilo,
heteroarilo o heterociclo pueden estar opcionalmente susti-
tuidos del modo aquí definido más adelante.

Para uso aquí, la expresión "los restos que contie-
nen arilo, heteroarilo o heterociclo" se refiere tanto al
10 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 intercambiabilmente usados a lo largo de
esta memoria.

15 Adecuadamente, R_4 y R_5 son independientemente hi-
drógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcio-
nalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente susti-
tuido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-al-
quilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo, o hetero-
20 ciclo-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 selecciona-
do entre O, N y S.

Adecuadamente, R_6 y R_7 son hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
25 heteroarilo, o 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 que puede contener opcionalmente un heteroátomo
adicional que es seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y
azufre, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

30 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 $C_{1-10}-C(O)_2R_9$, 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
5 C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} .

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

Adecuadamente, R_{13} es alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o
10 heterociclo-alquilo C_{1-4} , pudiendo estar opcionalmente sustituidos todos los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo.

R_{14} y R_{15} son adecuadamente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, OR_4 o NR_4R_5 ; o R_{14} y R_{15} junto con
15 el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional que es seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que puede estar opcionalmente sustituido.

20 Adecuadamente, Y es $CR_{14}R_{15}$, NR_{14} , u O.

Adecuadamente, R_8 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.

25 Como se utiliza aquí, "opcionalmente sustituido" significa, a menos que sea específicamente definido, grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo; alcoxilo C_{1-10} , tal como metoxilo o etoxilo; $S(O)_{m'}$ -alquilo C_{1-10} en el
30 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_8R_{12} ; $NHC(O)R_{13}$; $C(O)NR_8R_{12}$; $C(O)OH$; $S(O)_2NR_8R_{12}$; $NHS(O)_2R_{13}$; alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como

CF₃; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo; arilal-
quilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo;
heterociclo opcionalmente sustituido; heterociclo-alquilo
opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustitui-
do; y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; pudiendo
5 estar estos restos arilo, heteroarilo y heterociclo sustitui-
dos de una a dos veces con halógeno; hidroxilo; alquilo sus-
tituido con hidroxilo; alcoxilo C₁₋₁₀; S(O)_m-alquilo C₁₋₁₀;
amino; alquilamino mono- y di-sustituido, tal como en el
10 grupo NR₆R₇; alquilo C₁₋₁₀; o alquilo C₁₋₁₀ halosustituido,
tal como CF₃.

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

Como se usan aquí, los términos y expresiones si-
guientes se refieren a :

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

30 • "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
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 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 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 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 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 azufre puede estar opcionalmente oxidado hasta la sulfona o el sulfóxido.

• "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterociclo-alquilo" se usa aquí para significar un alquilo C_{1-10} , como el anteriormente definido, unido a un resto arilo, heteroari-

lo 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
5 "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 aromá-
tico, tal como naftaleno, o es un resto fenilo que tiene
10 unido un anillo parcialmente saturado o insaturado de 6 miembros, tal como un resto cicloalquenilo C_5 (es decir, hexeno) o un resto cicloalquenilo C_5 , tal como ciclopenteno.

Los compuestos de Fórmula (I) ilustrativos incluyen:

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

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-adamantil)urea;

20 N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(tetrahidro-2-piranyl)urea;

N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-(3-tetrahydrofuril)urea;

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

25 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclohexilurea;

6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil)-ureido]-bencenosulfonamida;

6-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidin-4-il-ureido)-bencenosulfonamida;

30 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-(4-metil-ciclohexil)urea;

6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(3-metoxi-ciclohexil)-ureido]-bencenosulfonamida;

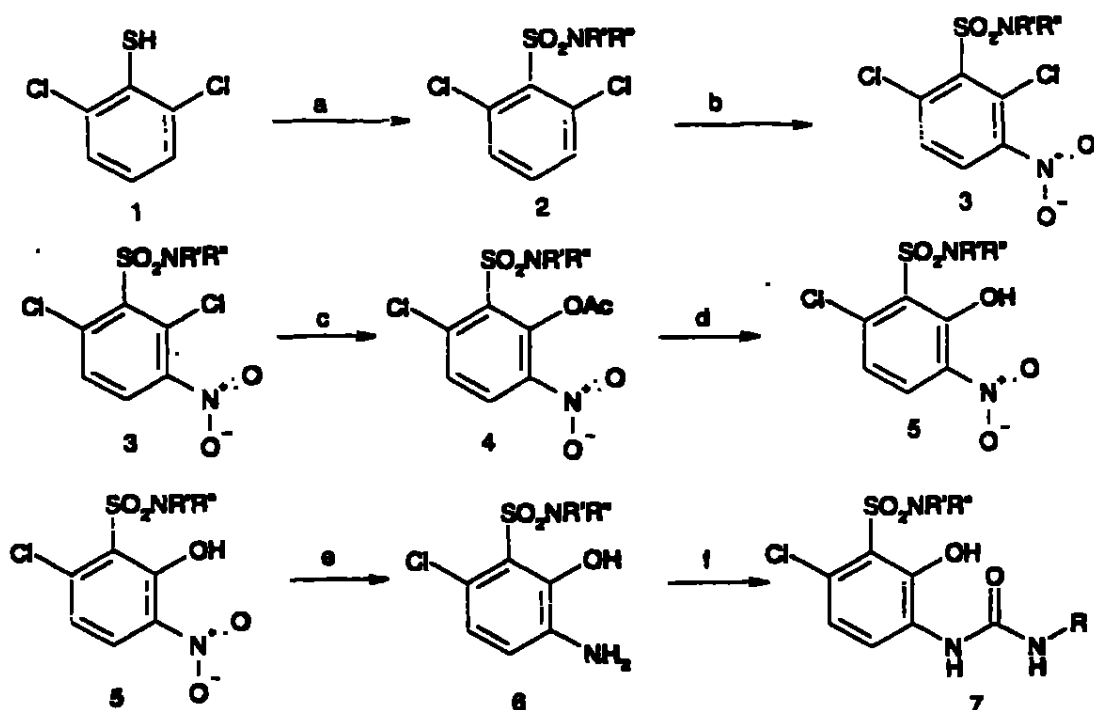
86

- N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclopentil-
urea;
- N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclobutilurea;
- N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclopropil-
5 urea;
- éster terc-butílico del ácido 4-[6-cloro-3-(3-ciclo-
pentil-ureido)-2-hidroxi-bencenosulfonil]-piperazina-1-carbo-
xílico;
- 1-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-3-
10 -ciclopentil-urea;
- éster terc-butílico del ácido 4-[6-cloro-3-(3-ciclobu-
til-ureido)-2-hidroxi-bencenosulfonil]-piperazina-1-carboxí-
lico;
- 3-{3-[(1S,2S)-2-benciloxi-ciclohexil]-ureido}-6-cloro-2-
15 -hidroxi-bencenosulfonamida; y
- 6-cloro-3-(3-ciclobutil-ureido)-2-hidroxi-N,N'-dimetil-
-bencenosulfonamida.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

- 20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser obtenidos
aplicando procedimientos sintéticos, algunos de los cuales se
ilustran en los esquemas posteriores. La síntesis propor-
cionada en esos esquemas es aplicable a la producción de com-
puestos de Fórmula (I) que tienen una diversidad de grupos R,
25 R_b, e Y diferentes que son hechos reaccionar, empleando sus-
tituyentes opcionales que están adecuadamente protegidos,
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-
30 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



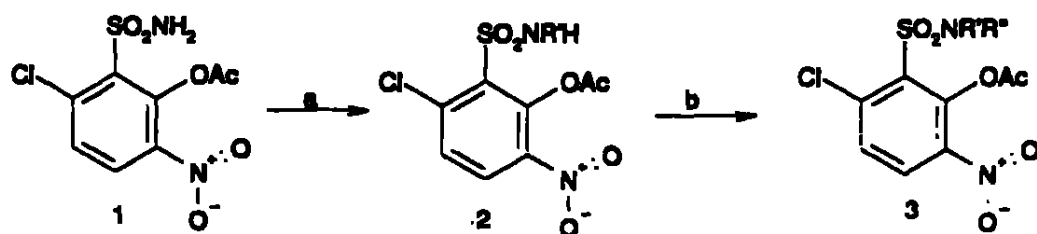
a) i) NCS, AcOH, H₂O, ii) NR'R''H, piridina; b) H₂SO₄, HNO₃; c) NaOAc, 18-corona-6; d) H₂SO₄, MeOH; e) Pd/C, H₂; f) RCNO, DMF.

5 La 4-cloro-N-(3-sulfonamido-2-hidroxifenil)-N''-ci-
cloalquilurea deseada puede ser sintetizada a partir del
2,6-diclorotiofenol comercialmente asequible usando el proce-
dimiento antes desarrollado en el Esquema 1. El tiol puede
ser oxidado hasta el correspondiente haluro de sulfonilo
10 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
15 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 nitrada usando unas condiciones nitrantes fuertes, tales como ácido nítrico en ácido sulfúrico, para formar el nitrocom-
5 puesto 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 un éter de corona, tal como 18-corona-6, para formar el ace-
tato 4 del Esquema 1. El grupo acetato puede ser hidrolizado
10 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 ser reducido mediante condiciones bien conocidas en la técni-
ca, tales como hidrógeno y paladio sobre carbono, cloruro de
15 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 comercialmente asequible, para formar la deseada urea o tio-
urea. Alternativamente, los isocianatos deseados pueden ser
20 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

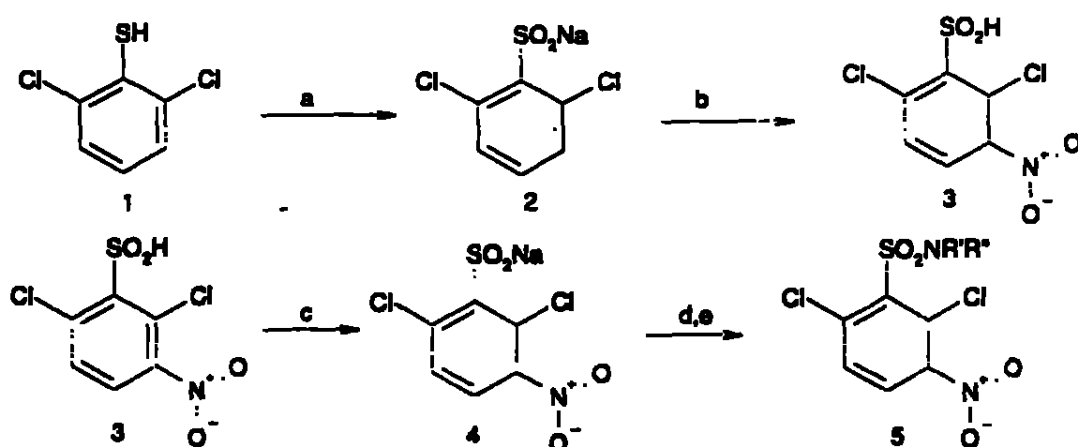
Esquema 2



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

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 prótico 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, alquenilo, alquilo, fenilo y heterociclo, según requiera la Fórmula (I).

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.

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.

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

24
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 amoníaco 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-

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 (Na₂SO₄) y concentrada para obtener el producto deseado (1,0 g, 58 %). 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 una anilina con un isocianato. Preparación de N-(3-aminosulfonyl-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-ciclohexilurea

30 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 ciclohexilo (95 µl, 0,74 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 una recristalización en acetona y hexano proporcionaron el producto deseado (121 mg, 52 %). Cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS; del inglés, liquid chromatography-mass spectrometry) (m/z): 348,0 (M^+).

Ejemplo 2

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-adamantil)urea

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 1-adamantilo (115 mg, 0,64 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), proporcionó el producto deseado (122 mg, 56 %). LC-MS (m/z): 400,0 (M^+).

20

Ejemplo 3

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(tetrahidro-2-piranil)urea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (170 mg, 0,76 mmol) e isocianato de tetrahidro-2-piranilo (117 mg, 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 (28 mg, 10 %). LC-MS (m/z): 350,2 (M⁺).

Ejemplo 4

5 Procedimiento estándar para la síntesis de ureas por copu-
lación de ácidos carboxílicos con una anilina. Síntesis de
N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamildenil)-N'-(3-tetrahidrofu-
ril)urea

Se añadieron DPPA (0,25 ml, 1,2 mmol) y TEA (0,25
10 ml, 1,8 mmol) a una disolución de ácido tetrahydrofurano-3-
-carboxílico (0,093 ml, 1,0 mmol) en DMF (0,5 ml), y se ca-
lentó la mezcla de reacción a 70°C. Después de 18 horas, se
añadió 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (1,0
mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C. Después de
15 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 anhi-
dro y fueron concentradas bajo presión reducida. El residuo
crudo fue purificado mediante HPLC para obtener 18 mg (5 %)
20 de N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamildenil)-N'-(3-tetrahydro-
furil)urea. LC-MS (m/z): 336 (M⁺).

Ejemplo 5

25 Síntesis de 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(2-metil-ciclopropil)-
-ureidol-bencenosulfonamida

Se añadieron DPPA (0,25 ml, 1,2 mmol) y TEA (0,25
ml, 1,8 mmol) a una disolución de ácido 2-metil-ciclopropano-
carboxílico (0,097 ml, 1,0 mmol) en DMF (0,5 ml), y se calen-
tó la mezcla de reacción a 90°C. Después de 18 horas, se aña-
30 dió 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (1,0 mmol)
y se calentó la mezcla de reacción a 90°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 29 mg (11 %) de 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(2-metil-ciclopropil)-ureido]-bencenosulfonamida. LC-MS (m/z): 320 (M⁺).

5

Ejemplo 6

Síntesis de 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil)-ureido]-bencenosulfonamida

Se añadieron DPPA (0,25 ml, 1,2 mmol) y TEA (0,25 ml, 1,8 mmol) a una disolución de ácido 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarboxílico (0,142 ml, 1,0 mmol) en DMF (0,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C. Después de 18 horas, se añadió 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (1,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°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 96 mg de 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil)-ureido]-bencenosulfonamida. LC-MS (m/z): 347 (M⁺).

Ejemplo 7

Síntesis de 6-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidin-4-il-ureido)-bencenosulfonamida

Se añadieron DPPA (0,215 ml, 1,0 mmol) y TEA (0,139 ml, 1,0 mmol) a una disolución del éster mono-terc-butílico del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (0,23 g, 1,0 mmol) en DMF (0,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C. Después de 18 horas, se añadió 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (1,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°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 12 mg de 6-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidin-4-il-ureido)-bencenosulfonamida. LC-MS (m/z): 349 (M⁺).

Ejemplo 8

Síntesis de N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-(4-metil-ciclohexil)urea

10 Se añadieron DPPA (0,215 ml) y TEA (0,139 ml) a una disolución de ácido 4-metil-ciclohexanocarboxílico (0,141 ml) en DMF (0,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C. Después de 18 horas, se añadió 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (0,150 g) y se calentó la mezcla de
15 reacción a 80°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 obte-
20 ner 15 mg de N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-(4-metil-ciclohexil)urea. LC-MS (m/z): 347 (M⁺).

Ejemplo 9

Síntesis de 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(3-metoxi-ciclohexil)-ureido]-bencenosulfonamida

25 Se añadieron DPPA (0,25 ml) y TEA (0,25 ml) a una disolución de ácido 3-metoxi-ciclohexanocarboxílico (0,143 ml) 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-hidroxi-bencenosulfonamida (0,222 g) y se calentó la mezcla de
30 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 mediante HPLC para obtener 3 mg de 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(3-metoxi-ciclohexil)-ureido]-bencenosulfonamida. LC-MS (m/z): 378 (M⁺).

5

Ejemplo 10

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

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida
10 (200 mg, 0,90 mmol) e isocianato de ciclopentilo (100 mg, 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 (20/80, v/v), seguida de una recristalización en éter dietílico y hexano
15 proporcionaron el producto deseado (130 mg, 43 %). LC-MS (m/z): 334,2 (M⁺).

Ejemplo 11

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

20 Se calentó a 80°C durante 2 horas, bajo Ar, una mezcla de ácido ciclobutanocarboxílico (250 mg, 2,50 mmol), difenilfosforil-azida 756 mg, 2,74 mmol) y trietilamina (0,38 ml, 2,74 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiental y se añadió 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (556 mg, 2,50 mmol).
25 Se agitó la mezcla resultante durante 20 horas a temperatura ambiental. 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
30 deseado (137 mg, 17 %). LC-MS (m/z): 320,0 (M⁺).

Ejemplo 12

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

Se calentó a 80°C durante 3 horas, bajo Ar, una
5 mezcla de ácido ciclopropanocarboxílico (500 mg, 5,81 mmol),
difenilfosforil-azida (1,58 g, 5,81 mmol) y trietilamina
(0,81 ml, 5,81 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se en-
frió la mezcla a la temperatura ambiental y se añadió 3-ami-
no-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (200 mg, 0,89 mmol).
10 Se agitó la mezcla resultante durante 20 horas a temperatura
ambiental. 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 produc-
to deseado (74 mg, 27 %). LC-MS (m/z): 306,2 (M⁺).

15

Ejemplo 13

N-[3-(N'-Boc-piperazina)-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxi-
fenil]-N''-ciclopentilurea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas,
20 una disolución de 3-N-(Boc-piperazina)amino-6-cloro-2-hidro-
xibencenosulfonamida (200 mg, 0,51 mmol) e isocianato de
ciclopentilo (57 µl, 0,51 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilforma-
mida. Una purificación por cromatografía en columna de gel de
sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano
25 (30/70, v/v), seguida de una recristalización en diclorometa-
no y hexano proporcionaron el producto deseado (180 mg, 70
%). LC-MS (m/z): 503,2 (M⁺).

Ejemplo 14

30 Hidrocloruro de N-[3-(N'-piperazina)-aminosulfonil-4-cloro-
-2-hidroxifenil]-N''-ciclopentilurea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 1 hora,
una disolución de N-[3-(N'-Boc-piperazina)-aminosulfonil-4-
-cloro-2-hidroxifenil]-N''-ciclopentilurea (140 mg, 0,27 mmol)

en 2 ml de HCl 4 N en 1,4-dioxano. Se concentró la mezcla. Una recrystalización en acetonitrilo proporcionó el producto deseado (105 mg, 88 %). LC-MS (m/z): 403,2 (M⁺).

5

Ejemplo 15

N-(3-(N'-Boc-piperazina)-aminosulfonyl-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-ciclobutilurea

Se calentó a 80°C durante 2 horas, bajo Ar, una mezcla de ácido ciclobutanocarboxílico (500 mg, 4,99 mmol),
10 difenilfosforil-azida (1,18 ml, 5,49 mmol) y trietilamina (0,76 ml, 5,49 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiental y se añadió 3-N-(Boc-piperazina)amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (1,95 g, 4,97 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 20
15 horas a temperatura ambiental. Una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la elución con acetato de etilo/hexano (30/70-50/50, v/v), proporcionó el producto deseado (500 mg, 21 %). LC-MS (m/z): 489,2 (M⁺).

20

Ejemplo 16

Síntesis de N-(3-aminosulfonyl-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-[(1S,2S)-(-)-2-benciloxiciclohexil]urea

Isocianato de (1S,2S)-(-)-2-benciloxiciclohexilo

Se añadió una disolución de (1S,2S)-(-)-2-bencil-
25 oxiciclohexilamina (100 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de diclorometano, bajo Ar, a una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (148 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (87 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos y fue luego concen-
30 trada para obtener el material crudo. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR; del inglés, Fourier transform-infrared spectroscopy): 2.237,92 cm⁻¹.

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-[(1S,2S)-(-)-2-benciloxiciclohexil]urea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 20 horas, una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida
5 (109 mg, 0,49 mmol) y el isocianato de (1S,2S)-(-)-2-bencil-oxiciclohexilo crudo en 2 ml 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 (60 mg,
10 27 % para las dos operaciones). LC-MS (m/z): 454,0 (M⁺).

Ejemplo 17

Síntesis de hidrocloreuro de N-[3-(N'-dimetil)-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil]-N"-ciclobutilurea

15 N-[3-(N'-dimetil)-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil]-N-Boc-N"-ciclobutilurea

Se agitó a temperatura ambiental durante 10 minutos, bajo Ar, una mezcla de ciclobutilamina (14 µl, 0,16 mmol) y trimetil-aluminio (80 µl, 0,16 mmol) en 3 ml de di-
20 clorometano. Se añadió una disolución de 7-(N-dimetil)aminosulfonil-3-Boc-5-cloro-2-benzoxazolinona (60 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla resultante durante 20 horas a temperatura ambiental. Una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, realizándose la
25 elución con acetato de etilo/hexano (20/80, v/v), proporcionó el producto deseado (36 mg, 51 %). LC-MS (m/z): 448,2 (M⁺).

Hidrocloreuro de N-[3-(N'-dimetil)-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil]-N"-ciclobutilurea

Se agitó a temperatura ambiental, durante 1 hora,
30 una disolución de N-[3-(N'-dimetil)-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil]-N-Boc-N"-ciclobutilurea (36 mg, 0,08 mmol) en 2 ml de HCl 4 N en 1,4-dioxano. Se concentró la mezcla. Una recristalización en acetona y hexano proporcionó el producto

AX
M

deseado (20 mg, 65 %). Análisis elemental (%): teórico: C 44,89, H 5,22, N 12,08; experimental: C 44,85, H 5,00, N 11,91.

5 MÉTODO DE TRATAMIENTO

Pueden usarse los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de una medicina para el tratamiento profiláctico o terapéutico 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 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 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 citoquinica, 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 nive-

les 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
5 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
10 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
15 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 cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción del
20 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,
25 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,
30 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, úlce-

36

ras 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 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 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 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 inhibidores de Il-8 en el tratamiento de la aterosclerosis.

- 5 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) 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; 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. 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, nor-

malmente 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
5 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
10 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.

15 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 trata-
20 miento, 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 receptores alfa o beta de IL-8, como se evidencia por una re-
25 ducción 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
30 compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de receptores de tipo II de IL-8.

Como se utiliza aquí, la expresión "enfermedad o estado morbosos mediado por IL-8" se refiere a cualquier estado morbosos, 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 morbo-
so 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 morbo-
so mediado por IL-8.

Como se usa aquí, la expresión "enfermedad o estado morbo-
so mediado por quimioquinas" se refiere a cualquier estado morbo-
so, 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 morbo-
so 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 morbo-
so 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 morbo-
so 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
5 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",
10 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
15 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 ,
20 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 factor 4), y MCP-1, 2 y 3 (proteínas 1, 2 y 3 quimiotácticas/quimioatrayentes de macrófagos/monocitos; del inglés,
25 macrophage/monocyte chemotactic/chemoattractant protein).

Con objeto de usar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, será normalmente formulado en una composición farmacéutica de
30 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 compuesto 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 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 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 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 determinados 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 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: jaraabe, 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 adecuadas 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 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 la formulación.

Las lociones de acuerdo con el presente invento incluyen las adecuadas para aplicación a la piel o el ojo.

3

Una loción ocular puede comprender una disolución acuosa estéril que contenga opcionalmente un agente bactericida, y puede ser preparada mediante métodos similares a los usados para la preparación de gotas. Las lociones y linimentos para
5 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 aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, ungüentos y pastas de acuerdo con el
10 presente invento son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el ingrediente activo en forma pulverulenta o finamente dividida, solo o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con una base untuosa o no untuosa con la
15 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 aceite de origen natural, tal como aceite de almendra, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de la lana o sus derivados;
20 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 tensioactivo adecuado, tal como un agente tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un éster de sorbitán o un
25 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
30 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 diso-

lución 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, 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 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 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. 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 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 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 ejemplos biológicos siguientes, los cuales son meramente ilustrativos y no deben ser considerados como una limitación del alcance del presente invento.

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*:

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, MgSO₄ 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 [¹²⁵I]-IL-8 (0,25 nM) o [¹²⁵I]-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 MgSO₄ 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 [¹²⁵I]-IL-8. Después de 1 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 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 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 50 (IC₅₀; del inglés, inhibitory concentration 50) < 30 µM.

Ensayo de quimiotaxis

Las propiedades inhibitoras *in vitro* de estos com-
5 puestos son determinadas en el ensayo de quimiotaxis de neu-
trófilos del modo descrito en Current Protocols in Immuno-
logy, Volumen I, Suplemento 1, Unidad 6.12.3., cuya descrip-
ción se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Se
aislan neutrófilos de sangre humana del modo descrito en
10 Current Protocols in Immunology, Volumen I, Suplemento 1,
Unidad 7.23.1., cuya descripción se incorpora aquí por refe-
rencia en su totalidad. Los agentes quimioatrayentes IL-8,
GRO-α, GRO-β, GRO-γ y NAP-2 son dispuestos en la cámara infe-
rior de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin
15 John, Maryland, EE.UU.) con una concentración de entre 0,1 y
100 nM. Las dos cámaras son separadas por un filtro de polí-
carbonato 5 µM. Cuando se analizan compuestos de este inven-
to, son mezclados con las células (0,001 - 1.000 nM) justo
antes de la adición de las células a la cámara superior. Se
20 deja que tenga lugar una incubación durante un periodo de
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 uti-
25 lizando el protocolo de tinción Diff Quick (Baxter Products,
McGraw Park, Illinois, EE.UU.). Las células que han experi-
mentado quimiotaxis hacia la quimioquina son contadas visual-
mente usando un microscopio. En general, se cuentan cuatro
campos por cada muestra y se saca la media de estos números
30 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 célu-
las (células testigo positivas) no se añade compuesto alguno,

40

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
5 testigo negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

Ensayo de liberación de elastasa

Los compuestos de este invento son analizados en cuanto a su capacidad para evitar la liberación de elastasa
10 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
15 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
20 las 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,
25 y se separan 100 µl 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 µg/ml, disuelto en disolución salina tamponada con fosfato. Se coloca inmediatamente la placa en un
30 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.

5 **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 $\pm$ 17 % del testigo positivo, p < 0,05 en comparación con el simulado), LC (105 $\pm$ 21 %, p < 0,05) y LA (69 $\pm$ 8 %, p < 0,01) del hemisferio traumatizado. Se observa también una expresión au-

mentada del mRNA de TNF- α en LH ($46 \pm 3 \%$, $p < 0,05$), LC ($30 \pm 3 \%$, $p < 0,01$) y LA ($32 \pm 3 \%$, $p < 0,001$) 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

5 aumentada en RH ($46 \pm 2 \%$, $p < 0,01$), RC ($4 \pm 3 \%$) y RA ($22 \pm 3 \%$) a la hora 1, y en RH ($28 \pm 11 \%$), RC ($7 \pm 5 \%$) y RA ($26 \pm 6 \%$, $p < 0,05$) 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

10 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, inclu-

15 yendo 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

20 importante función en las respuestas tanto aguda como regenerativa al traumatismo del CNS.

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 específi-

25 cas 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 pento-

barbital sódico (60 mg/kg, intraperitonealmente) y son sometidas a un daño cerebral de gravedad moderada por percusión

30 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 cere-

5 bro, y se preparan muestras tisulares del córtex parietal
izquierdo (LC) (dañado), área correspondiente al córtex dere-
cho contralateral (RC), córtex adyacente al córtex parietal
dañado (LA), área adyacente correspondiente al córtex derecho
10 (RA), hipocampo izquierdo (LH), e hipocampo derecho (RH). Se
aisla 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 radiac-
tividad relativa del RNA de macrófagos positivos en cuanto a
15 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 simu-
lado), LH ($24,5 \pm 0,9$ %, $p < 0,05$) y LA ($21,5 \pm 3,1$ %, $p <$
20 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 simu-
ladamente tratados o intactos no se observa expresión alguna
de mRNA de Il-1 β en ninguna de las respectivas áreas cerebra-
25 les. Estos resultados indican que, después del TBI, la expre-
sión temporal del mRNA de Il-1 β resulta regionalmente estimu-
lada en regiones específicas del cerebro. Estos cambios re-
gionales en citoquinas tales como Il-1 β desempeñan una fun-
ción en el estado postraumático.

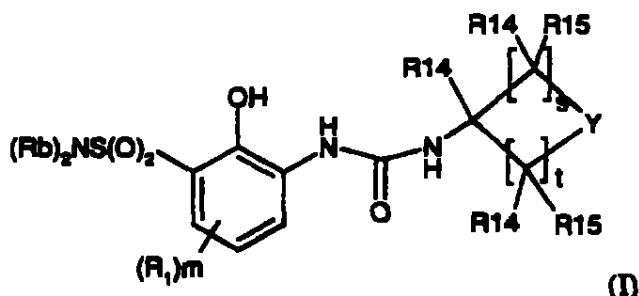
25 Todas las publicaciones, incluyendo, pero no limi-
tándose a, patentes y solicitudes de patente, citadas en esta
memoria descriptiva se incorporan aquí por referencia como si
cada publicación individual estuviera específica e indivi-
dualmente indicada para ser aquí incorporada por referencia
30 en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

La descripción anterior describe totalmente el
invento, incluyendo las realizaciones preferidas del mismo.
Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específica-
mente aquí descritas están dentro del alcance de las reivin-

dicaciones 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

- R_b es independientemente seleccionado del grupo que consiste en 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} , restos todos que pueden estar opcional e independientemente sustituidos de una a tres veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en 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 $NHS(O)_2R_a$; o los dos sustituyentes R_b están 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 , y en el que el sustituyente 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, $COOR_{13}$, 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 3;
- q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 5 t es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- R₁ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, alquenilo C₂₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀ halosustituido, azida, S(O)₂R₄, (CR₈R₈)_qS(O)₂R₄, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₁₀, ariloxilo, aril-alquiloxilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo C₂₋₁₀, heteroaril-alquiloxilo C₁₋₄, heterociclo, heterociclo-alquilo C₁₋₄, heterociclo-alquiloxilo C₁₋₄, heterociclo-alquenilo C₂₋₁₀, (CR₈R₈)_qNR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, alquenil C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅, -(CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₂R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, alquenil C₂₋₁₀-C(O)R₁₁, alquenil C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q-C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q-C(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R₁₃, y (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅; o dos restos R₁ pueden formar conjuntamente O-(CH₂)₈O o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterociclo;
- 15 R₄ y R₅ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclo, y heterociclo-alquilo C₁₋₄; o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede comprender opcional-
- 20
- 25
- 30

mente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S;

- 5 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
- 10 sustituido;
- Y es seleccionado del grupo que consiste en $CR_{14}R_{15}$, NR_{14} , O, CO, y $S(O)_t$;
- R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_9 es alquilo C_{1-4} ;
- 15 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-
- 20 -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;
- R_{12} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo,
- 25 heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo y heterociclo-alquilo C_{1-4} ;
- R_{13} es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, y heterociclo-alquilo C_{1-4} ; y
- 30 R_{14} y R_{15} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, OR_8 , y NR_4R_5 ; o R_{14} y R_{15} junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros que puede contener opcionalmente un

heteroátomo adicional que es seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 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.
- 10 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_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido con $C(O)OH$ o $C(O)OR_a$.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es seleccionado del grupo que consiste en:
 - 20 N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-ciclohexilurea;
 - N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-adamantil)urea;
 - N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(tetrahidro-2-piranil)urea;
 - 25 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-(3-tetrahydrofuril)urea;
 - 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(2-metil-ciclopropil)-ureido]-bencenosulfonamida;
 - N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclohexilurea;
 - 30 6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil)-ureido]-bencenosulfonamida;
 - 6-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidin-4-il-ureido)-bencenosulfonamida;

5

N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-(4-metil-ciclohexil)urea;

6-cloro-2-hidroxi-3-[3-(3-metoxi-ciclohexil)-ureido]-bencenosulfonamida;

5 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclopentilurea;

N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclobutilurea;

N-(4-cloro-2-hidroxi-3-sulfamilfenil)-N'-ciclopropilurea;

10 éster terc-butílico del ácido 4-[6-cloro-3-(3-ciclopentil-ureido)-2-hidroxi-bencenosulfonil]-piperazina-1-carboxílico;

1-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentil-urea;

15 éster terc-butílico del ácido 4-[6-cloro-3-(3-ciclobutil-ureido)-2-hidroxi-bencenosulfonil]-piperazina-1-carboxílico;

3-{3-[(1S,2S)-2-benciloxi-ciclohexil]-ureido}-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida; y

20 6-cloro-3-(3-ciclobutil-ureido)-2-hidroxi-N,N'-dimetil-bencenosulfonamida.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, que es N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-ciclohexilurea.

25 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.

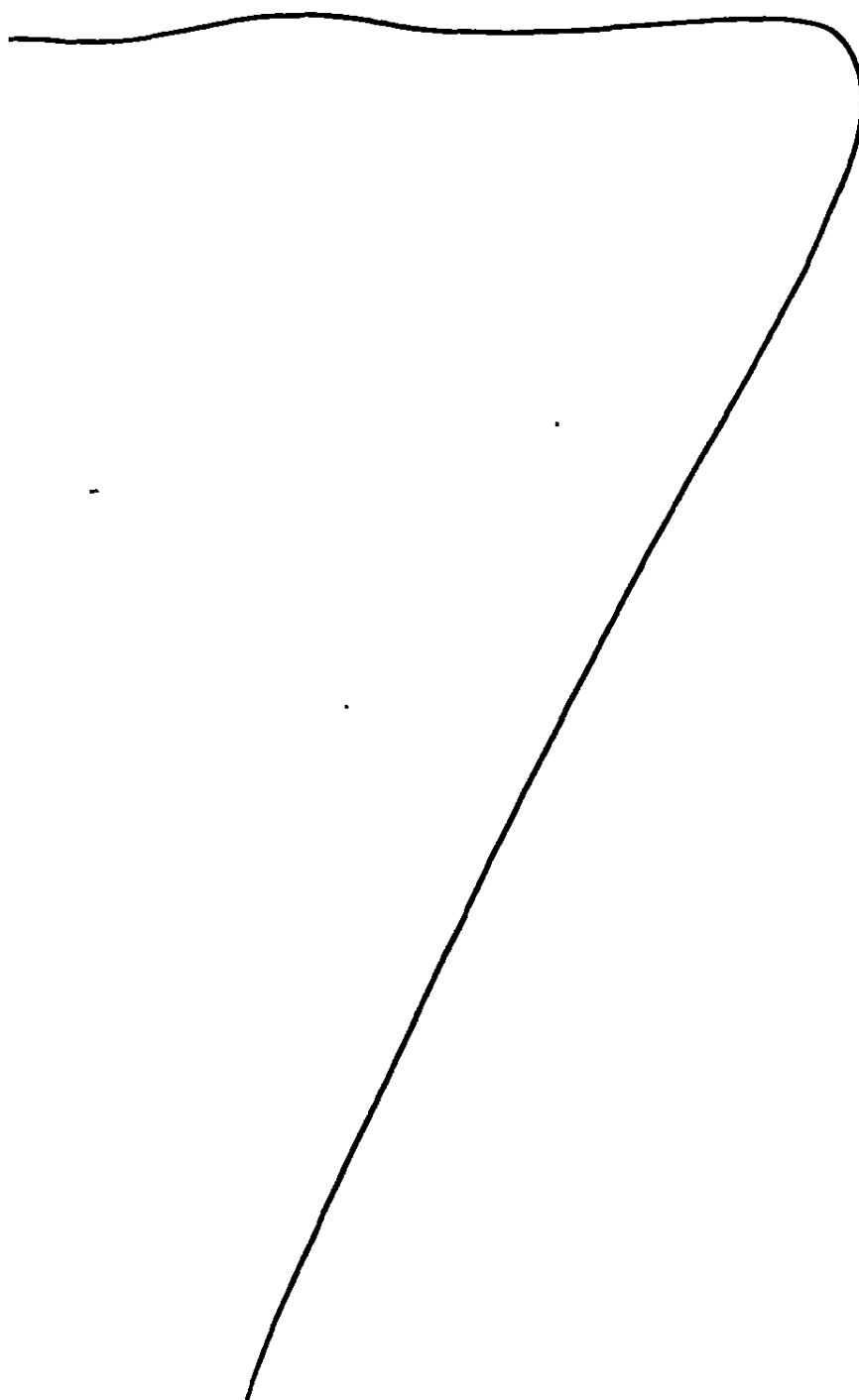
11. Una composición farmacéutica que comprende un
30 compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Un método para tratar una enfermedad mediada por una quimioquina en un mamífero, en la que la quimioquina

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.

- 5 13. Un método de acuerdo con la Reivindicación 12, 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
- 10 me 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 cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción del injerto frente al huésped,
- 15 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
- 20 quística, parto prematuro, tos, prurito, alteración multiorgánica, traumatismos, torceduras, esguinces, contusiones, artritis soriásica, herpes, encefalitis, vasculitis del sistema nervioso central (CNS), daño cerebral traumático, tumores del CNS, hemorragia subaracnoidea, traumatismo posquirúrgico, neumonía intersticial, hipersensibilidad, artritis
- 25 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, glossitis, obstrucción del flujo aéreo, hipersensibilidad de las vías aéreas, neumonía desarrolladora de bronquiolitis obliterante, bronquiectasia, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonale, disnea, enfisema,
- 30

hipercapnia, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones provocadas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho, sarcoidosis, enfermedad de
5 vías aéreas pequeñas, desequilibrio de ventilación-perfusión, 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).



REQUISITOS MINIMOS PARA

Radicación : 01020661 00000070

Folios: 66

Fecha (UTC): 2001-03-14 13:55:44

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2150 DIVISION DE REQUISITOS

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 [☐]

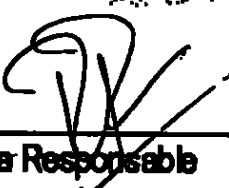
INCOMPLETA [☐]

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: _____



62

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-20681.

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