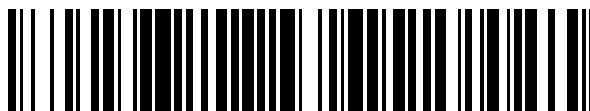


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 680**

51 Int. Cl.:
C07D 211/72 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
C07D 211/84 (2006.01) **A61P 19/02** (2006.01)
C07D 213/63 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 263/52 (2006.01)
C07D 263/60 (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07761018 .6**
96 Fecha de presentación: **20.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2009992**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Antagonistas del receptor de IL-8**

30 Prioridad:
21.04.2006 US 793881 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.10.2012

73 Titular/es:
GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US

72 Inventor/es:
BUSCH-PETERSEN, JAKOB

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 680 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de IL-8.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de sulfona, a composiciones farmacéuticas, a procesos para su preparación y al uso de los mismos para tratar enfermedades mediadas por IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78.

Antecedentes de la invención

A la interleuquina-8 (IL-8) se le han aplicado muchos nombres diferentes, tales como proteína-1 atrayente/de activación de neutrófilos (NAP-1), factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF), factor activador de neutrófilos (NAF) y factor quimiotáctico de linfocitos de células T. La interleuquina-8 es un quimioatrayente para neutrófilos, basófilos y una subserie de células T. Se produce por la mayoría de células nucleadas incluyendo macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1 α , IL-1 β o LPS, y por los propios neutrófilos cuando se exponen a LPS o a factores quimiotácticos tales como FMLP. M. Baggiolini et al., *J. Clin. Invest.* 84, 1045 (1989); J. Schroder et al., *J. Immunol.* 139, 3474 (1987) y *J. Immunol.* 144, 2223 (1990); Strieter, et al., *Science* 243, 1467 (1989) y *J. Biol. Chem.* 264, 10621 (1989); Cassatella et al., *J. Immunol.* 148, 3216 (1992).

GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 también pertenecen a la familia de las quimioquinas α . Al igual que la IL-8, estas quimioquinas también han recibido diferentes nombres. Por ejemplo, GRO α , β y γ se han denominado MGSA α , β y γ respectivamente (Melanoma Growth Stimulating Activity), véase Richmond et al., *J. Cell Physiology* 129, 375 (1986) y Chang et al., *J. Immunol.* 148, 451 (1992). Todas las quimioquinas de la familia α que poseen el motivo ELR directamente antes del motivo CXC se unen al receptor B de IL-8 (CXCR2).

IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan varias funciones in vitro. También se ha demostrado que tienen propiedades quimioatrayentes para neutrófilos, mientras que IL-8 y GRO α han demostrado actividad quimiotáctica basófila y en linfocitos T. Además, la IL-8 puede inducir la liberación de histamina a partir de basófilos tanto de individuos normales como de individuos atópicos. GRO α e IL-8, además, inducen la liberación de enzimas lisosomales y el estallido respiratorio en los neutrófilos. También se ha demostrado que la IL-8 aumenta la expresión en la superficie de Mac-1 (CD11b/CD18) en neutrófilos sin la síntesis de proteínas de novo. Esto puede contribuir al aumento de la adhesión de los neutrófilos a las células del endotelio vascular. Muchas enfermedades conocidas se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos. Como IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 promueven la acumulación y activación de neutrófilos, estas quimioquinas se han implicado en una amplia serie de trastornos inflamatorios agudos y crónicos que incluyen psoriasis y artritis reumatoide, Baggiolini et al., *FEBS Lett.* 307, 97 (1992); Miller et al., *Crit. Rev. Immunol.* 12, 17 (1992); Oppenheim et al., *Annu. Rev. Immunol.* 9, 617 (1991); Seitz et al., *J. Clin. Invest.* 87, 463 (1991); Miller et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 427 (1992); Donnelly et al. *Lancet* 341, 643 (1993). Además, las quimioquinas ELR (las que contienen el motivo de aminoácidos ELR justo antes del motivo CXC) también se han implicado en la angiostasis, Strieter et al., *Science* 258, 1798 (1992).

In vitro, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 inducen el cambio de forma de los neutrófilos, quimiotaxis, liberación de gránulos y estallido respiratorio, por medio de la unión y activación de receptores de la familia asociada a la proteína G de siete dominios transmembrana, en particular por medio de la unión a receptores de IL-8, más particularmente al receptor de IL-8 β (CXCR2). Thomas et al., *J. Biol. Chem.* 266, 14839 (1991); y Holmes et al., *Science* 253, 1278 (1991). El desarrollo de antagonistas de molécula pequeña no peptídicos para miembros de esta familia de receptores tiene precedentes. Como revisión, véase R. Freidinger en: *Progress in Drug Research*, Vol. 40, páginas 33-98, Birkhauser Verlag, Basilea 1993. Por lo tanto, el receptor de IL-8 representa una diana prometedor para el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios.

Se han caracterizado dos receptores de IL-8 humanos de alta afinidad (con una homología de 77%): CXCR1, que se une sólo a IL-8 con alta afinidad, y CXCR2, que tiene alta afinidad por IL-8 así como por GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes et al., supra; Murphy et al., *Science* 253, 1280 (1991); Lee et al., *J. Biol. Chem.* 267, 16283 (1992); LaRosa et al., *J. Biol. Chem.* 267, 25402 (1992); y Gayle et al., *J. Biol. Chem.* 268, 7283 (1993).

Los antagonistas del receptor de IL-8 se describen en WO2001/76530, US2003/109527, US6664259, US2003/050298 y WO2007/124423.

Sigue existiendo la necesidad para el tratamiento, en este campo, de compuestos que sean capaces de unirse a los receptores CXCR1 y/o CXCR2. Por lo tanto, para las afecciones asociadas con un aumento en la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de subseries de neutrófilos y células T en el sitio inflamatorio) serían beneficioso compuestos que son inhibidores de la unión al receptor de IL-8.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención comprende nuevos antagonistas del receptor de IL-8 representados por la Fórmula (I), y composiciones que comprenden los presentes compuestos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende nuevos antagonistas del receptor de IL-8 representados por la Fórmula (I) y combinaciones que comprenden los presentes compuestos y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

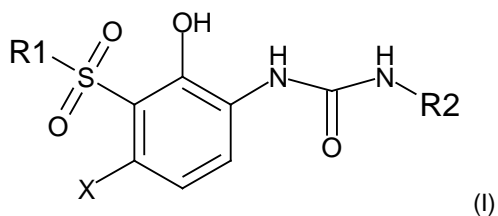
5 También se describe un método para tratar una enfermedad mediada por una quimioquina, donde la quimioquina es una que se une a un receptor de IL-8 α o β , comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un método para inhibir la unión de IL-8 a sus receptores en un mamífero, particularmente en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

10



en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, CF₃ y OCF₃;

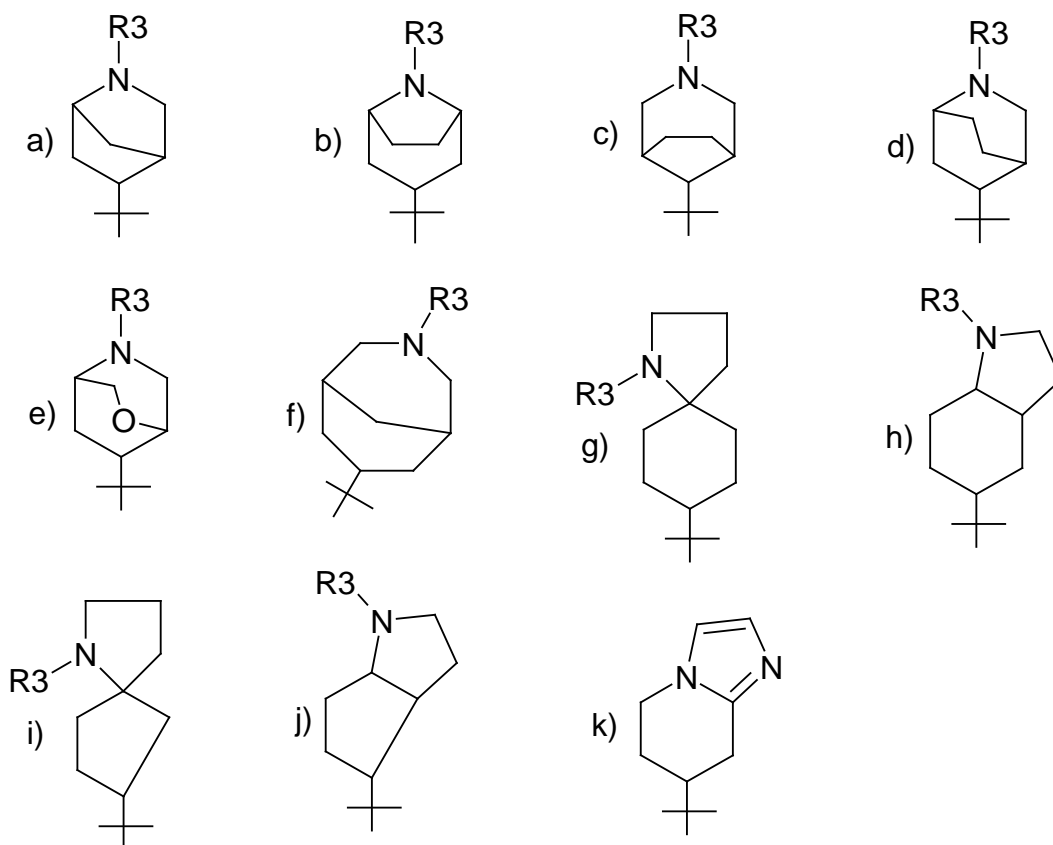
15 R2 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heteroarilo, donde los restos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, independientemente, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halógeno, CF₃, OCF₃, feniloxi y benciloxi; o

R2 es fenilo sustituido con metilendioxo o con metilendioxo (di-halo-sustituido);

R1 representa 3-pirrolidinilmetilo, 3-azetidino, 4-piperidino, 3-piperidino, 3-pirrolidino o 1-piperifinilcarboxilato de etilo;

20 o

R1 se selecciona entre los siguientes sistemas de anillos (a-k):



donde R3 es H o alquilo C₁₋₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Como se usa en este documento, la expresión "alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburos monocíclico, saturado, de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

10 Como se usa en este documento, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo saturado o no aromático, monocíclico insaturado, de 4-8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de tales anillos incluyen pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares.

15 Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático, monocíclico, de 5-6 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales anillos aromáticos monocíclicos incluyen piridilo, pirrolilo, piranilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br o I.

20 Como se usa en este documento, la expresión "alcoxi C₁₋₃" se refiere a un resto alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alcoxi incluidos en este documento metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi y similares.

25 Como se usa en este documento, la expresión "opcionalmente sustituido", a menos que se defina específicamente, se refiere a sustituido, independientemente, en cada caso, de una a tres veces, con grupos tales como halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, heterociclilo, arilo y heteroarilo, de tal forma que los sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos adicionalmente, excepto para halógeno, de una a tres veces, independientemente, con halógeno o alquilo C₁₋₂.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémica y ópticamente activa. Todos estos compuestos y diastereómeros se incluyen dentro del

alcance de la presente invención.

Adecuadamente, X se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ ciano, CF₃ y OCF₃.

En una realización, X es halógeno.

- 5 En otra realización, X se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl y Br.

En otra realización, X es Cl.

Adecuadamente, R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heteroarilo, donde los restos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, independientemente, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halógeno, CF₃, OCF₃, feniloxi y benciloxi; o

- 10 R₂ es fenilo sustituido con metilendioxo o con metilendioxo (di-halo-sustituido).

En una realización, R₂ representa fenilo, opcionalmente sustituido, independientemente, una o dos veces, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halógeno, OCF₃ o feniloxi.

En una realización, R₂ representa piridilo, opcionalmente sustituido una vez con halógeno.

En otra realización, R₂ representa piridilo sustituido con cloro.

- 15 En otra realización, R₂ representa fenilo sustituido con difluorometilendioxo.

En otra realización, R₂ representa cicloalquilo C₃₋₆.

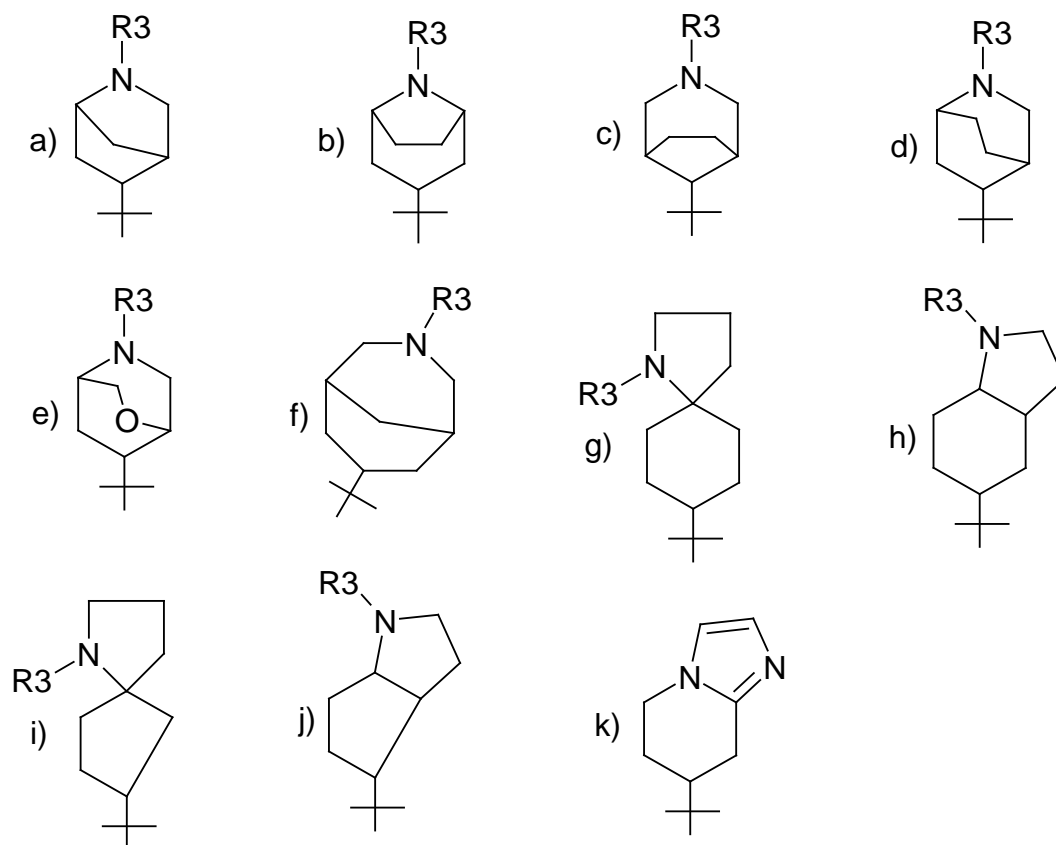
En otra realización, R₂ representa halometilfenilo, trihalometiloxifenilo, dihalofenilo, etilfenilo o feniloxifenilo.

En otra realización, R₂ representa 3-fluoro-2-metilfenilo, 2-trifluorometiloxifenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-etilfenilo o 2-feniloxifenilo.

- 20 En otra realización, R₂ representa halopiridilo.

En otra realización, R₂ representa 2-cloro-3-piridilo.

Adecuadamente, R₁ representa grupo que consiste en los siguientes sistemas de anillos (a-k):



donde R3 es H o alquilo C₁₋₃.

En una realización, el resto heterociclilo R1 es pirrolidinilo.

5 En una realización, el resto heterociclilo R1 se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, piperidino y pirrolidinilo.

En otra realización, R1 se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilmetilo, azetidino, piperidino, pirrolidinilo y 1-piperidinilcarboxilato de etilo.

En otra realización, R1 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-pirrolidinilmetilo, 3-azetidino, 4-piperidino, 3-piperidinilo, 3-pirrolidinilo y 1-piperidinilcarboxilato de etilo.

10 En una realización, R1 representa un resto heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octilo y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octilo.

En otra realización, R1 representa 3-exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-ilo o 3-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se conocen bien por los especialistas en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, también pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados se conocen bien por los especialistas en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario.

20 Los compuestos ilustrativos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[[3-(3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil]fenil)-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}-N'-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}urea;

25 N-[3-(3-azetidilsulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;

- N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)urea;
 N-[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
- 5 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-etilfenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)urea;
- 10 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]-N'-(2-etilfenil)urea;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-etilfenil)urea;
- 15 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)urea;
 N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)urea;
 N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-(feniloxi)fenil)urea;
- 20 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-(feniloxi)fenil)urea;
 4-[[6-cloro-3-(((3-fluoro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino]-2-hidroxifenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea;
 N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 4-[[6-cloro-2-hidroxi-3-(((2-(feniloxi)fenil)amino)carbonil)amino]fenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;
- 25 N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-(feniloxi)fenil)urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil)urea;
 4-[[6-cloro-3-(((2-cloro-3-fluorofenil)amino)carbonil)amino]-2-hidroxifenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)urea;
- 30 N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil)urea; y
- 35 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)urea;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adecuadamente, la sal es la sal hidrocioruro.

En una realización, los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;

5 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-[2-(feniloxi)fenil]urea;

4-[[6-cloro-3-(((3-fluoro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino]-2-hidroxifenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

4-[[6-cloro-2-hidroxi-3-(((2-(feniloxi)fenil)amino)carbonil)amino]fenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;

10 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]-N'-[2-(feniloxi)fenil]urea;

N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]urea;

4-[[6-cloro-3-(((2-cloro-3-fluorofenil)amino)carbonil)amino]-2-hidroxifenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;

N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]urea;

N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]urea;

15 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;

N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]urea; y

20 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)urea;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

25 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;

N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]urea; y

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)urea;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea; y

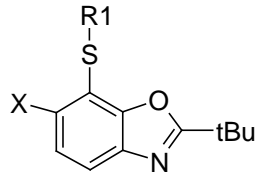
N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]urea;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

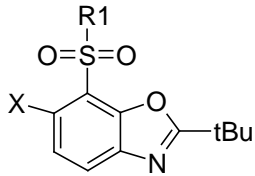
Los presentes compuestos pueden sintetizarse por un método que comprende las etapas de:

A) oxidar un sulfuro de acuerdo con la Fórmula (II):



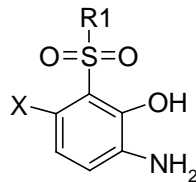
(II)

para dar una sulfona de acuerdo con la Fórmula (III):



(III)

5 B) hidrolizar la sulfona para dar un aminofenol de acuerdo con la Fórmula (IV):

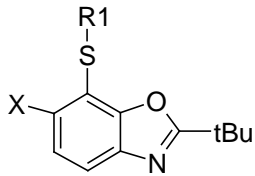


(IV)

y

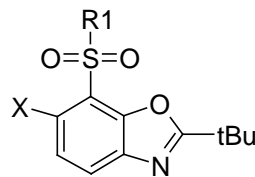
C) exponer el aminofenol a un isocianato o precursor de isocianato para producir el producto final.

10 La presente invención también incluye nuevos intermedios seleccionados entre el grupo que consiste en las Fórmulas (II):



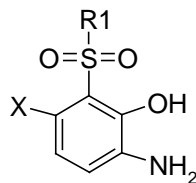
(II)

(III):



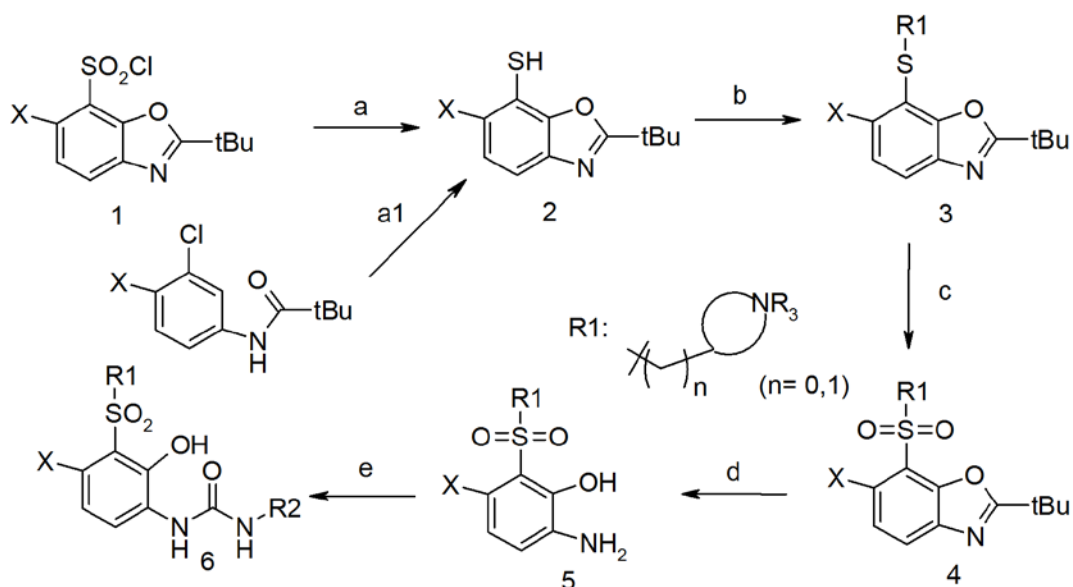
(III)

y (IV):



(IV)

Los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse aplicando procedimientos sintéticos, ilustrándose algunos de ellos en el Esquema 1 que se muestra a continuación. La síntesis proporcionada en estos Esquemas puede aplicarse para la producción de compuestos de Fórmula (I) que tienen una diversidad de grupos diferentes que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opcionales que se protegen adecuadamente, para conseguir compatibilidad con las reacciones indicadas en este documento. La desprotección posterior, en esos casos, produce después compuestos de la naturaleza descrita en general. Cuando se ha establecido el núcleo de urea, pueden prepararse compuestos adicionales de estas fórmulas aplicando técnicas convencionales para la interconversión de grupos funcionales, bien conocidas en la técnica.

Esquema 1

a) arilfosfina, DMF; a1) i. BuLi, ii. azufre; b) R1-LG, base; c) Agente de oxidación;

d) H₂SO₄ o HCl; e) R₂C=N=O o R₂CON₃

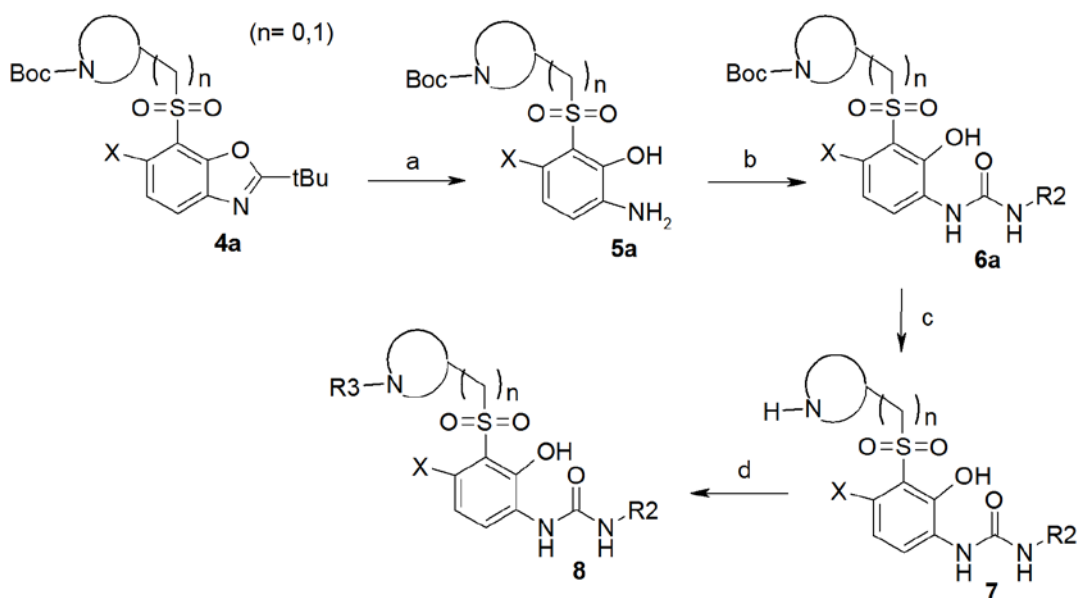
En los ejemplos en los que R1 contiene un resto o restos de amina terciaria o aromática, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1.

El cloruro de sulfonilo **1** (preparado de acuerdo con el documento WO 01/68033A2, incorporado en este documento como referencia hasta el punto en el que enseña cómo preparar el Esquema 1, compuestos **1**) se reduce para dar el tiol correspondiente **2** en condiciones tales como trifenilfosfina en DMF. Como alternativa, el compuesto **2** puede prepararse por inactivación del anión de litio correspondiente (véase el documento WO 01/68033A2, incorporado en este documento como referencia hasta el punto en el que enseña cómo preparar el Esquema 1, compuestos **1**) con azufre (S₈). Después, la alquilación de **2** se realiza por tratamiento con R1-LG, donde LG se refiere a un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o sulfonato, en presencia de una base. Después, los sulfuros resultantes **3** se oxidan para dar las sulfonas **4** por exposición a un agente de oxidación tal como peróxido de hidrógeno. La hidrólisis del resto de benzoxazol produce los aminofenoles **5** que, a su vez, se exponen a un isocianato o a un precursor de isocianato adecuado que puede transformarse en el icocianato *in situ*. Esta reacción produce la urea final **6**.

En los casos en los que R1 contiene una amina primaria o secundaria protegida con un grupo Boc o un grupo protector de ácido lábil similar, los compuestos pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. La formación de sulfona y la hidrólisis se realizan como se ha descrito anteriormente, sin embargo, puesto que esta última

provocará la retirada del grupo Boc, éste debe introducirse de nuevo, lo que puede realizarse en condiciones de reacción adecuadas tales como anhídrido de Boc e hidróxido sódico, produciendo el compuesto **5a**. Después de la formación de urea, el grupo Boc se retira para dar el producto deseado **7** en condiciones ácidas tales como ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano. Finalmente, la amina resultante puede elaborarse adicionalmente mediante una operación conocida por los especialistas en la técnica tal como aminación reductora para formar las aminas secundarias o terciarias **8**.

Esquema 2



a) i) $\text{H}_2\text{SO}_4/1,4\text{-dioxano}$ ac. ii) NaOH , Boc_2O ; b) $\text{R}_2\text{C}=\text{N}=\text{O}$ o R_2CON_3

c) HCl 4 N, 1,4-dioxano; d) NaCNBH_3 , aldehído o cetona

Los Intermedios **4a**, **5a**, **6a**, **7** y **8** representan nuevos intermedios en el Esquema 2.

EJEMPLOS SINTÉTICOS

Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl , DCM se refiere a diclorometano, THF se refiere a tetrahidrofurano, EtOAc se refiere a acetato de etilo, Hex y Hx se refieren a hexano, IMS se refiere a alcohol metilado industrial, TBME se refiere a *tert*-butilmetil éter, DMF se refiere a dimetilformamida y BOC y Boc se refieren a *tert*-butiloxycarbonilo. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}\text{C}$ (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa.

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Jeol Delta2 (300 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint. (quintuplete), m (multiplete), a (ancho).

A menos que se indique otra cosa, "ultrarrápida" y "cromatografía en columna" se refieren a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando los sistemas de disolventes establecidos.

Los datos de LC-MS se obtuvieron en un PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150 combinado con un sistema Shimadzu LC (Controlador SCL-10A y detector dual de UV) o en un Waters micromass ZQ combinado con un módulo de separación Waters 2695.

Material de Partida 1:

N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropanamida:

Se disolvió 3,4-dicloroanilina (150 g) en 1,0 l de TBME y la solución se enfrió a 10°C . Se añadió hidróxido sódico (140,7 g de una solución acuosa al 30%) con agitación mecánica. Se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (125,9 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 35°C . Después de la adición, la temperatura de la reacción se mantuvo a $30\text{-}35^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos más. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se mantuvo a $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. El precipitado resultante se retiró por

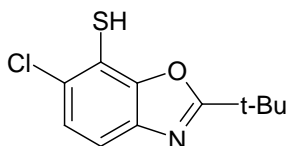
filtración y se lavó con 600 ml de agua/MeOH (90/10) y después con 900 ml de agua. El sólido resultante se secó en un horno de vacío a 55°C durante 4 días. Rendimiento: 162 g. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,22 (9H, s).

Material de Partida 2:

5 cloruro de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7-sulfonilo:

Se disolvió *N*-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropanamida (121 g) en 720 ml de THF y la solución se enfrió a -50°C. Se añadió butillitio (433 ml, 2,5 N en hex) mientras se mantenía la temperatura interna entre -45°C y -35°C. (temp. final: -35°C). Se mantuvo a -25°C durante 40 min. Un análisis por hplc de la mezcla de reacción reveló que aún quedaba 5-10% del material de partida. Se añadieron 35 ml más de butillitio a -30°C y la reacción se mantuvo de -30 a -25°C durante 30 minutos más (HPLC: sin cambios significativos). La mezcla de reacción se enfrió a -45°C y se burbujeó SO₂ a través de la solución hasta que pareció alcanzarse la saturación. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó de -10 a 0°C durante 45 min. Se burbujeó argón (2 volúmenes de globo doble) a través de la solución, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a -5°C. Se añadió cloruro de sulfurilo (58,8 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 22°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo a 10-15°C durante 1 h (HPLC: completa). Se añadió EtOAc y la mezcla se concentró, se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. El material bruto cristalizó y se trituró con hexano caliente. Rendimiento: 87,2 g. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,43 (9H, s).

Intermedio 1:

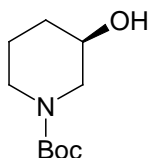


El Material de Partida 1, *N*-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropanamida (preparado de acuerdo con el documento WO01/68033A2, incorporado en este documento como referencia, hasta el punto en el que enseña la síntesis del Material de Partida 1, también descrito anteriormente) se disolvió en THF seco (400 ml) y después se enfrió a -75°C en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (160 ml, 2,5 M en hexano, 5 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -60°C. Cuando se añadió todo el *n*-BuLi, la reacción se agitó a -5°C durante 1,5 h, después se enfrió a -70°C y se añadió azufre ("flores de azufre") (13 g) seguido de agitación de -70°C a temperatura ambiente durante una noche. Después de agitar la mezcla de reacción a -10°C, la solución cambió de color amarillo a pardo/naranja. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con una solución 2 N de HCl (200 ml) y se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y se basificó con una solución 2 N de NaOH a un valor de pH de 12-13 y después se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó de nuevo con una solución 2 M de HCl a un valor de pH de aproximadamente 1 y se extrajo con diclorometano (2 veces) que se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando 1:5 de (EtOAc/Hex). Rendimiento: 6 g (30%, aceite naranja). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,39-7,30 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 1,50 (9H, s).

Como alternativa, el Intermedio 1 se prepara de la siguiente manera:

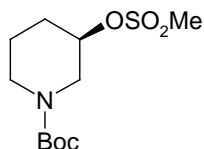
Se disolvió trifetilfosfina (89 g) en DCM (200 ml) y DMF (2,2 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/metanol a -1°C. A esto se le añadió una solución del cloruro de 6-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-benzoxazol-7-sulfonilo, Material de Partida 2, (preparado de acuerdo con el documento WO01/68033A2, incorporado en este documento como referencia, hasta el punto en el que enseña la síntesis del Material de Partida 2, también descrito anteriormente) (35 g) en DCM (100 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó usando ácido clorhídrico 2 N (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en hidróxido sódico 2 N (400 ml) y se agitó rápidamente durante 3 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua. El filtrado y los lavados combinados se enfriaron en un baño de hielo/agua y se acidificaron usando ácido clorhídrico 5 N a un valor de pH de ~1. Éste se extrajo usando TBME (400 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar el Intermedio 1 (22,85 g) en forma de un sólido pardo.

Intermedio 2: (Procedimiento general A)



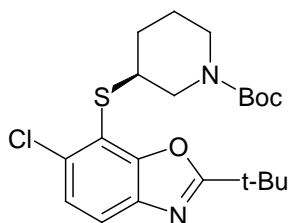
- 5 A una suspensión de hidrocloreto de (R)-(+)-3-hidroxipiperidina (1 g) en DCM (20 ml) se le añadió Et₃N (3,04 ml) seguido de BOC₂O (1,75 g) y se dejó a 0°C durante el fin de semana. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y después con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se introdujo en una columna (ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 – 10%/DCM). Rendimiento: 1,55 g. ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,74-3,69 (2H, m), 3,56-3,48 (1H, m), 3,18-3,03 (2H, m), 1,92-1,83 (1H, m), 1,79-1,71(2H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,43 (9H, s).

Intermedio 3: (Procedimiento general B)



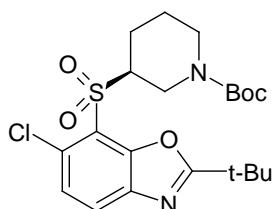
- 10 A una solución del Intermedio 2 (1 g) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota Et₃N (1,38 ml) seguido de MsCl (0,46 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se inactivó con agua (10 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), se añadió sílice con una espátula, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Rendimiento: 1,4148 g. ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,71 (1H, s a), 3,62 (2H, d a), 3,49-3,27 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,01-1,76 (3H, m), 1,79-1,71 (2H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,45 (9H, s).

- 15 **Intermedio 4: (Procedimiento general C)**



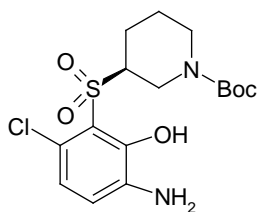
- 20 A una suspensión de NaH (0,30 g) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota el Intermedio 1 (usando el Material de Partida 1) (1,22 g). Después de agitar durante 1 hora, se añadió el Intermedio 3 (1,41 g) en THF y la reacción se calentó a 80°C y se dejó en reposo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron (NaSO₄) y se concentraron. El residuo se introdujo en una columna (ultrarrápida, EtOAc al 20%/Hx, sílice). Rendimiento: 946,9 mg. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H).

- 25 **Intermedio 5: (Procedimiento general D)**



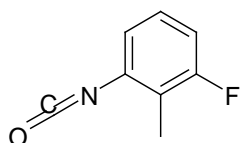
- 30 A una solución de intermedio 4 (946,9 mg) en DCM (10 ml) se le añadió mCPBA (2,31 g) en DCM (10 ml) a -10°C. La reacción se agitó a -10°C durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y después se extrajo con DCM (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se introdujo en una columna (ultrarrápida, EtOAc al 30%/Hx, sílice). Rendimiento 353,6 mg (35%, aceite amarillo). MS (m/z, ES⁺, M+H): 457,08.

Intermedio 6: (Procedimiento general E)



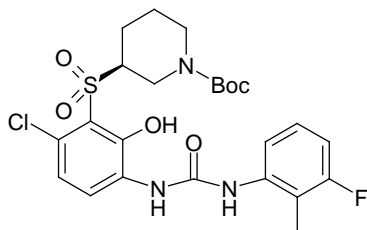
5 A una solución del Intermedio 5 (353 mg) en IMS (5 ml) se le añadió HCl acuoso concentrado (5 ml). Después, la reacción se calentó a 80°C y se dejó en reposo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para retirar el IMS. El residuo se basificó a un valor de pH de 12 con la adición de NaOH acuoso saturado, EtOAc (30 ml) y BOC₂O (1 equiv., 0,17 g) a 0°C y se dejó en reposo durante una noche. La mezcla de reacción se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (con Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se introdujo en una columna (ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de AE al 10% - 30%/Hx). Rendimiento: se aislaron dos fracciones que contenían el producto: 58,0 mg y 180,9 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 291,01.

10 **Intermedio 7: (Procedimiento general F)**



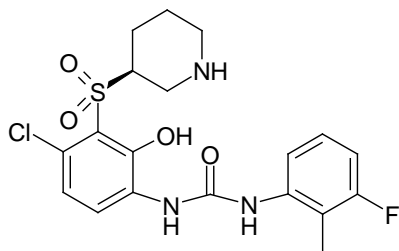
15 Se disolvió 3-fluoro-2-metilaniolina (7,4 g) en DCM (220 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (220 ml) seguido de trifosgeno (5,85 g). La reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 h. Después de este tiempo, el producto se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite amarillo. La adición de hexano permitió la precipitación de una sal blanca que se retiró por filtración. La retirada del hexano al vacío produjo un aceite amarillo (7,69 g, 86%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,09 (dd, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

Intermedio 8: (Procedimiento general G)



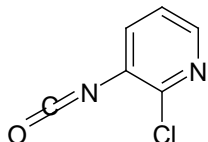
20 A una solución del Intermedio 6 (60 mg) en DCM (3 ml) se le añadió el Intermedio 7 (70 mg) y la reacción se dejó en reposo durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se introdujo en una columna (ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20% - 30%/Hx). Rendimiento: 56,2 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 542,01.

25 **Ejemplo 1: N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil)-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea. (Procedimiento general H)**

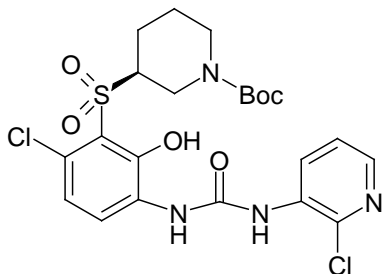


El Intermedio 8 (56,2 mg) y HCl 4 N/dioxano (3 ml) se agitaron juntos a temperatura ambiente y se dejaron en reposo durante una noche. Los Intermedios 6, 5, 4, 3 y 2 se prepararon como se ha descrito anteriormente. El Intermedio 1

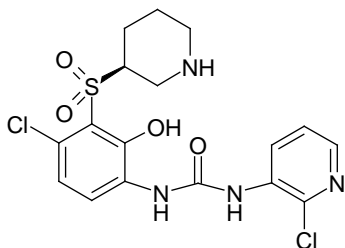
se preparó usando el Material de Partida 1 para sintetizar el Ejemplo 1. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se añadió Et₂O. Precipitó un sólido que se filtró y se secó. Rendimiento bruto: 28,4 mg. El producto bruto se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se añadió Et₂O. Precipitó un sólido, el disolvente se decantó y el sólido se secó. Rendimiento: 18,8 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 441,98, RMN (MeOD) δ 8,40 (1H, d, ArH), 7,46 (1H, d, ArH), 7,19-7,15 (2H, m, ArH), 6,85 (1H, t, ArH), 4,14 (1H, dt, CH), 3,66 (1H, dd, CH), 3,37 (2H, d, CH₂), 3,04 (1H, dt, CH), 2,19 (3H, s, ArCH₃), 2,14-1,69 (4H, m, 2 x CH₂).

Intermedio 9:

Se añadió trifosgeno (7,7 g) en DCM (40 ml) a 3-amino-2-cloropiridina (10 g) en DCM (200 ml) y NaCHO₃ acuoso saturado (200 ml) a 0°C. Después, la reacción se dejó en agitación durante 1 h. Después, el producto se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido blanquecino. La trituración con hexano seguido de formación de los sólidos y retirada del disolvente del eluyente produjo el producto en forma de un aceite incoloro. Después de lavar abundantemente el producto con argón y de ponerlo en el frigorífico, apareció un sólido cristalino blanco (6 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,22 (s a, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H).

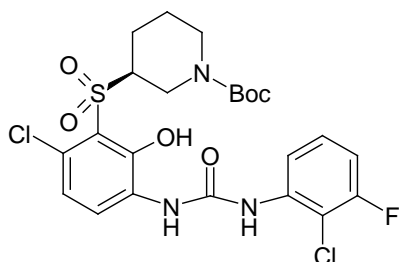
Intermedio 10:

A una solución del Intermedio 6 (60 mg) en DCM (3 ml) se le añadió el Intermedio 9 (71 mg) y la reacción se dejó en reposo durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se introdujo en una columna (ultrarrápida, EtOAc al 20-30%/Hx, sílice). Rendimiento: 60,0 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 544,97

Ejemplo 2. N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea

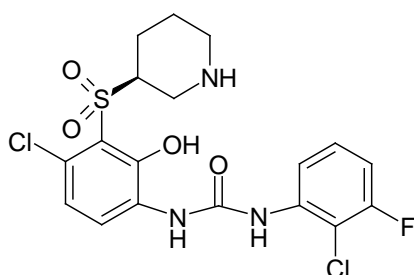
El Intermedio 10 (60 mg) y HCl 4 N/dioxano (3 ml) se agitaron juntos a temperatura ambiente y la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Los Intermedios 6, 5, 4, 3 y 2 se prepararon como se ha descrito anteriormente. El Intermedio 1 se preparó usando el Material de Partida 1 para sintetizar el Ejemplo 2. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se añadió EtOAc. Precipitó un sólido, el disolvente se decantó y el sólido se retiró. Rendimiento: 9,1 mg. MS (m/z, ES⁺, M+H): 444,91. RMN (MeOD) δ 8,57 (1H, dd, ArH), 8,45 (1H, d, ArH), 8,04 (1H, dd, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 7,19 (1H, d, ArH), 4,17-4,09 (1H, m, CH), 3,64 (1H, dd, CH), 3,39-3,33 (2H, m, CH₂), 3,05 (1H, dt, CH), 2,15-1,74 (4H, m, 2 x CH₂).

Intermedio 11:



5 A una solución del Intermedio 6 (60 mg) en DCM (3 ml) se le añadió isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo (79 mg) y la reacción se dejó en reposo durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se introdujo en una columna (ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 - 30%/Hx). Rendimiento: 71,2 mg. R_f: 0,51 (AE al 50%/Hx). MS (m/z, ES⁺, M+H): 561,95.

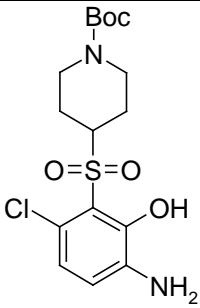
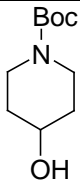
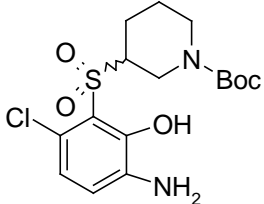
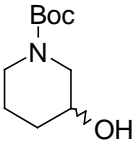
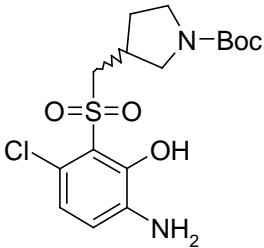
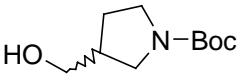
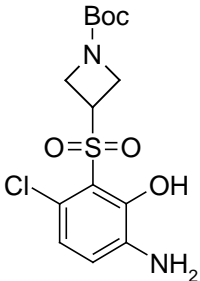
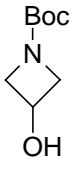
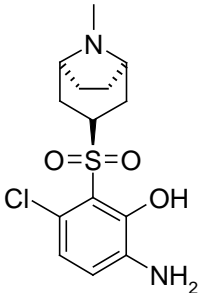
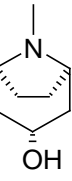
Ejemplo 3. N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil)urea

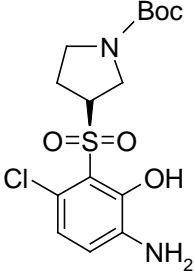
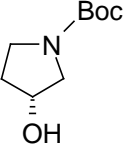


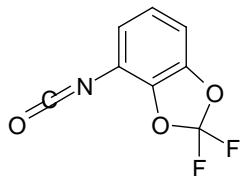
10 El Intermedio 11 (71,2 mg) y HCl 4 N/dioxano (3 ml) se agitaron juntos a temperatura ambiente y la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Los Intermedios 6, 5, 4, 3 y 2 se prepararon como se ha descrito anteriormente. El Intermedio 1 se preparó usando el Material de Partida 1 para sintetizar el Ejemplo 3. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se añadió Et₂O. Precipitó un sólido que se filtró y se secó. Rendimiento: 50,1 mg (sólido blanquecino). MS (m/z, ES⁺, M+H): 461,96, RMN (MeOD) δ 8,42 (1H, d, ArH), 7,93 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, dt, ArH), 7,18 (1H, d, ArH), 6,95 (1H, dt, ArH), 4,21-4,11 (1H, m, CH), 3,66 (1H, dd, CH), 3,39-3,31 (2H, m, CH₂), 3,03 (1H, dt, CH), 2,17-1,72 (4H, m, 2 x CH₂).

15

Tabla 1. Intermedios preparados de acuerdo con los procedimientos generales A-E.

Intermedio	Estructura	Material de partida (disponible en el mercado)	Preparación: procedimientos generales:	Rendimiento global, caracterización.
12			B-E	53%, LCMS (m/z, (M+H): 391.
13			B-E	16%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 290,97
14			B-E	11%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 290,97
15			B-E	5%, LCMS m/z, (M+H): 363.
16			B-D, E (sin procedimiento de re-introducción de boc)	37%, Rf: 0,20 (MeOH)

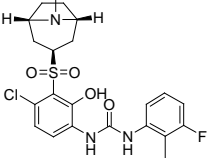
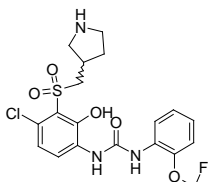
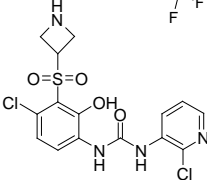
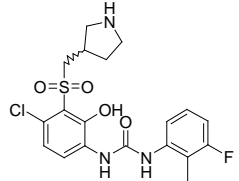
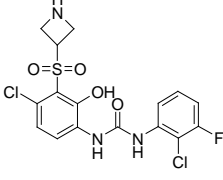
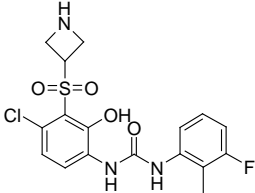
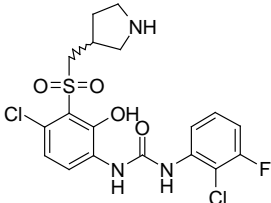
17	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CC[C@H](C1)S(=O)(=O)c2cc(Cl)c(O)c(N)c2</chem>	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CC[C@@H](O)C1</chem>	B-E	44%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H-t-Bu): 321,00
----	--	---	-----	---

Intermedio 18:

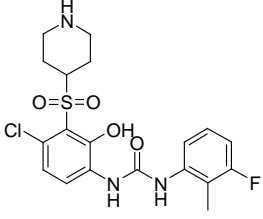
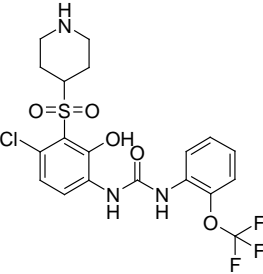
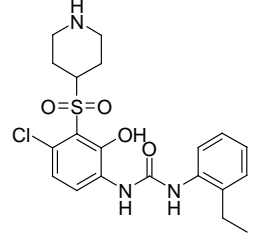
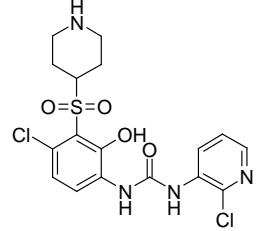
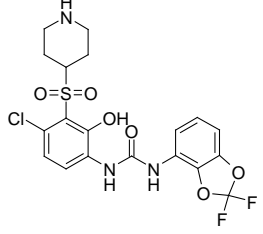
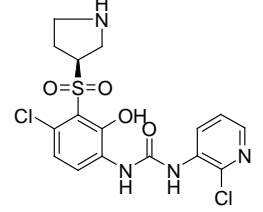
5 Se trataron dos extracciones de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-amina (1 g y 3,58 g) con trifosgeno (566 mg y 2,04 mg) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml y 80 ml) en DCM (20 ml y 80 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 9, produciendo 3,27 g del producto deseado después de que se combinaran las 2 extracciones. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,05 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (d, 1H).

El Intermedio 1 se preparó usando el Material de Partida 1 para todas las síntesis.

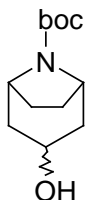
Tabla 2. Ejemplos preparados a partir de los intermedios de la Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre	Materiales de partida: Preparado a partir del intermedio	Preparación: procedimientos generales:	Cantidad de producto final, % de rendimiento global, caracterización.
4		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[[3-(<i>exo</i>)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil]fenil)- <i>N'</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)urea	16, 7	I	400 mg, 56%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 482,04
5		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil)- <i>N'</i> -(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)urea	14, isocianato de 2-(trifluorometoxi)fenilo	G-H	52 mg, 53%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 493,92
6		<i>N</i> -[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]- <i>N'</i> -(2-cloro-3-piridinil)urea	15, 9	G-H	16 mg, 25%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 416,88
7		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil)- <i>N'</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)urea	14, 7	G-H	76 mg, 87%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 441,98
8		<i>N</i> -[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]- <i>N'</i> -(2-cloro-3-fluorofenil)urea	15, isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo	G-H	11 mg, 17%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 433,86
9		<i>N</i> -[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]- <i>N'</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)urea	15,7	G-H	18 mg, 24%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 413,93
10		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil)urea	14, isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo	G-H	100 mg, ~100%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 461,90

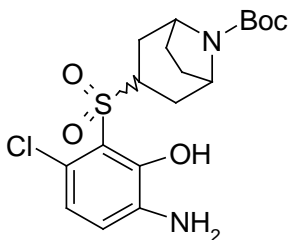
11		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]- <i>N</i> -(2-etilfenil)urea	13, isocianato de 2-etilfenilo	G-H	52 mg, 60%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 437,97
12		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]- <i>N</i> -(2-cloro-3-piridinil)urea	13, 9	G-H	56 mg, 61%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 444,91
13		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]- <i>N</i> -{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}urea	13, isocianato de 2-(trifluorometoxi)fenilo	G-H	37 mg, 40%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 493,92
14		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]- <i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)urea	13, 7	G-H	24 mg, 26%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 441,98
15		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]urea	13, isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo	G-H	43 mg, 61%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 461,90
16		<i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]- <i>N</i> -(2,3-diclorofenil)urea	13, isocianato de 2,3-diclorofenilo	I, H	6 mg, 5%, LCMS (m/z, (M+H)): 478
17		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorofenil)- <i>N</i> -[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]urea	12, isocianato de 2,3-diclorofenilo	G-H	135 mg, 46%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 461,96

18		N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)-fenil]-N-(3-fluoro-2-metilfenil)urea	12, 7	G-H	145 mg, 53%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 442,04
19		N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)-fenil]-N-{2-[(trifluorometil)oxi]-fenil}urea	12, isocianato de 2-(trifluorometoxi)fenilo	G-H	103 mg, 47%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 493,92
20		N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)-fenil]-N-(2-etilfenil)urea	12, isocianato de 2-etilfenilo	G-H	27 mg, 15%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 437,90
21		N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)-fenil]-N-(2-cloro-3-piridinil)urea	12, 9	G-H	70 mg, 25%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 445,03
22		N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)-fenil]-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)urea	12, 18	G-H	23 mg, 7%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 489,97
23		N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil]-N-(2-cloro-3-piridinil)urea	17, 9	G-H	201 mg, 54%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 430,97

24		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil)- <i>N'</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)urea	17, 7	G-H	60 mg, 89%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 428,00
25		<i>N</i> -(2-cloro-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil)urea	17, isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo	G-H	76 mg, 20%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 447,96
26		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil)- <i>N'</i> -[2-(feniloxi)fenil]urea	17, isocianato de 2-fenoxifenilo	G-H	109 mg, 26%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 488,06

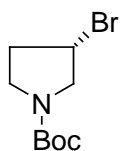
Intermedio 19:

- 5 Se disolvió N-Boc-nortropinona (6,3 g) en MeOH (150 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH₄ y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con agua, se acidificó a un valor de pH de 3 y se extrajo con DCM (x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo el producto deseado (5,0 g, 79%, sólido blanco). R_f: 0,38 (EtOAc/Hx: 1/1).

Intermedio 20:

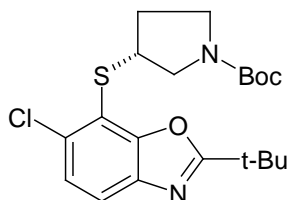
- 10 El Intermedio 19 se preparó a partir del Intermedio 18 y el Intermedio 1 (usando el Material de Partida 1) de acuerdo con los procedimientos generales B, C, D y E. Rendimiento global: 29%, MS (m/z, ES⁺, M+H): 316,99.

Intermedio 21:



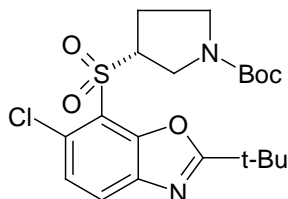
- 5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió (R)-(-)-N-Boc-3-pirrolidinol (1,5 g) en una atmósfera de argón. Después, se añadió CBr_4 (1,5 g) seguido de THF seco (50 ml) y la mezcla se enfrió a 5°C . Después, se añadió PPh_3 durante 5 min y el progreso se siguió mediante análisis por TLC. El sólido se retiró por filtración y se lavó con éter. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 1:3 de EtOAc:Hx. Rendimiento: 2,3 g (>100%, usado sin purificación adicional). ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,48 (s a, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,62-3,46 (m, 2H), 2,38-2-18 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio 22: (Procedimiento General I)



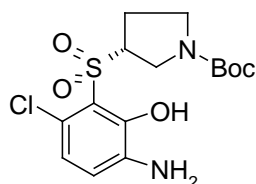
- 10 El Intermedio 1 (1,0 g), el Intermedio 21 (1,24 g) y K_2CO_3 (0,49 g) en metiletilcetona (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El Intermedio 1 se preparó usando el Material de Partida 1. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 1:4 de EtOAc:Hx. Rendimiento: 0,60 g (36%, aceite pardo). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,50-3,27 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).
- 15

Intermedio 23:



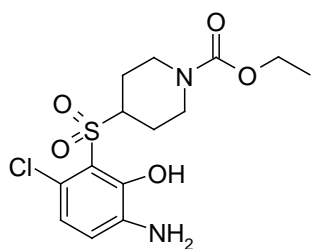
- 20 El Intermedio 22 (0,40 g) se agitó en DCM (4 ml) a -10°C y se añadió mCPBA (0,68 g). La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 30 min. La reacción se interrumpió con una solución de NaHCO_3 , se extrajo con DCM y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con 1:3 de EtOAc:Hx. Rendimiento: 0,30 g (69%, sólido blanco). LCMS (m/z, M+H): 443.

Intermedio 24: (Procedimiento General J)



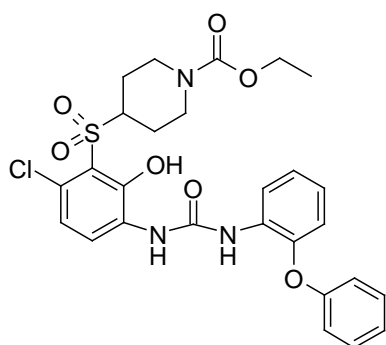
- 25 El Intermedio 23 (0,30 g) se agitó en THF (2 ml), después se añadió HCl conc. y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se retiró y la mezcla restante se basificó con una solución acuosa al 50% de NaOH. La mezcla se enfrió a 0°C , se añadió EtOAc seguido de BOC_2O (0,155 g) y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 33-75% en hexano. 0,25 g (rendimiento cuantitativo). LCMS (m/z, M+H-tBu): 321,00
- 30

Intermedio 25:



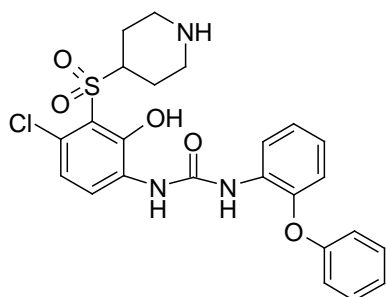
El Intermedio 25 se preparó a partir del Intermedio 1 (0,5 g) y N-Boc-4-bromopiperidina (0,59 g) de acuerdo con los procedimientos generales I, D y J. Rendimiento: 0,50 g (global 58%). El Intermedio 1 se preparó usando el Material de Partida 1.

5 **Ejemplo 27. 4-((6-cloro-2-hidroxi-3-(((2-(feniloxi)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)sulfonil)-1-piperidinacarboxilato de etilo. (Procedimiento General K)**



10 El Intermedio 25 (0,25 g) e isocianato de 2-fenoxifenilo (0,175 g) se disolvieron en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El exceso de DMF se evaporó y la mezcla restante se cargó sobre una columna y se eluyó con 1:3 de EtOAc:Hx. Rendimiento: 400 mg (cuantitativo, sólido blanco) MS (m/z, ES⁺, M+H): 574,17.

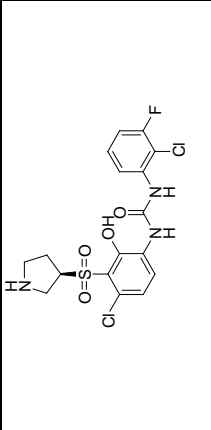
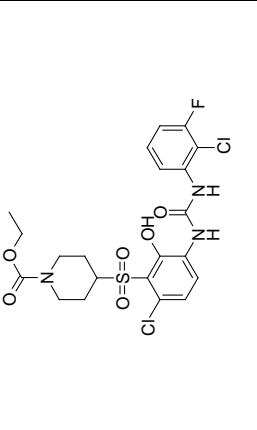
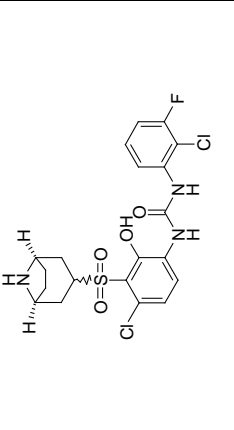
Ejemplo 28. N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-[2-(feniloxi) fenil]urea

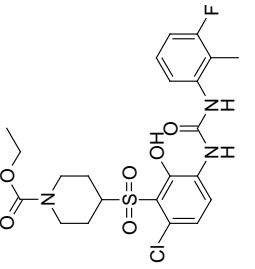
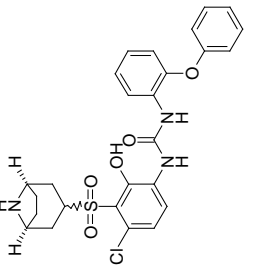
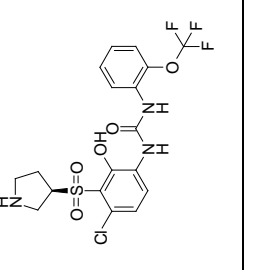


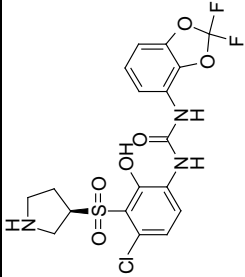
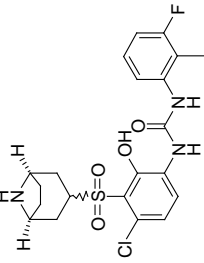
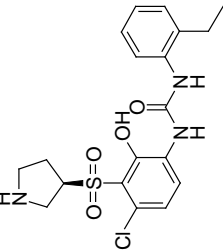
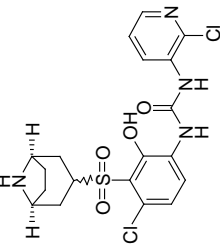
15 El Ejemplo 27 (0,20 g) se agitó en CHCl₃ (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió yodotrimetilsilano (0,21 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. No se produjo la reacción, sin embargo, se añadieron hasta dos extracciones de clorotrimetilsilano (0,037 g por extracción) y NaI (0,051 g por extracción) y la reacción se calentó a 75°C durante 6 h más. En este momento, se añadió MeOH y la mezcla se agitó durante 30 minutos más, después de lo cual los disolventes se retiraron y se añadió amoniaco en metanol. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto
20 bruto se trituroó con DCM/éter y después se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol. Rendimiento: 10 mg (al 6%, sólido pardo claro) MS (m/z, ES⁺, M+H): 502,06.

Los Intermedios 4-6, 8, 10-17, 20, 22-25 son nuevos intermedios.

Tabla 3. Ejemplos preparados a partir de los intermedios 20, 24 y 25.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Materiales de partida: Preparado a partir de los intermedios	Preparación: procedimientos generales:	Cantidad de producto final, % de rendimiento global, caracterización
29		N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonyl]fenil)urea	24, isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo	G-H	400 mg, 58%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 447,93
30		4-[[6-cloro-3-([(2-cloro-3-fluorofenil)amino]carbonyl)amino]-2-hidroxifenil]sulfonyl]-1-piperidinacarboxilato de etilo	25, isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo	G	100 mg, 42%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 533,95
31		N-{3-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonyl]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea	20, isocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo	G-H	285 mg, 42%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 487,93

32		4-{{[6-cloro-3-((3-fluoro-2-metilfenil)amino)carbonil]amino}-2-hidroxiifenil} sulfonil}-1-piperidinacarboxilato de etilo	25, 7	G	12 mg, 5%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 513,98
33		<i>N</i> -(3-[1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxiifenil)- <i>N'</i> -[2-(feniloxi)fenil]urea	20 , isocianato de 2-fenoxifenilo	G-H	20 mg, 6%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 528,14
34		<i>N</i> -(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3 <i>R</i>)-3-pirrolidinisulfonil]fenil)- <i>N'</i> -[2-(trifluorometil)oxi]fenil]urea	14, isocianato de 2-(trifluorometoxi)fenilo	G-H	25 mg, 9%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 479,91

35		N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil)-N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)urea	13, 18	G-H	8 mg, 3%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 475,87
36		N-(3-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxi-fenil)-N-(3-fluoro-2-metilfenil)urea	20, 7	G-H	43 mg, 15%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 468,09
37		N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]-fenil)-N-(2-etilfenil)urea	24 , isocianato de 2-etilfenilo	G-H	53 mg, 56%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 423,97
38		N-(3-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxi-fenil)-N-(2-cloro-3-piridinil)urea	20, 9	G-H	24 mg, 12%, MS (m/z, ES ⁺ , M+H): 471,04

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden usarse en la fabricación de una medicina para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano, u otro mamífero, que empeore o se produzca por una producción excesiva o no regulada de citoquina IL-8 por las células de dicho mamífero, tales como, pero sin limitación, monocitos y/o macrófagos, u otras quimioquinas que se unen al receptor de IL-8 α o β , también denominado receptor de tipo I o de tipo II.

Por consiguiente, se describe un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, donde la quimioquina es una que se une a un receptor de IL-8 α o β , comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, las quimioquinas son IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la función de las citoquinas, en particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, de tal forma que se regulen biológicamente de forma negativa hasta conseguir niveles normales de función fisiológica, o en algunos casos niveles por debajo de los normales, para mejorar el estado de enfermedad. Los niveles anormales de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, por ejemplo, en contexto de la presente invención constituyen: (i) niveles de IL-8 libre mayores o iguales a 1 picogramo por ml; (ii) cualquier nivel de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 asociado a células por encima de los niveles fisiológicos normales; o (iii) la presencia de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 por encima de los niveles basales en células o tejidos en los que se produce IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 respectivamente.

Hay muchos estados de enfermedad en los que una producción de IL-8 excesiva o no regulada está implicada en el empeoramiento y/o causa de la enfermedad. Las enfermedades mediadas por quimioquinas incluyen psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ictus, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, lesión de reperfusión cardiaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción de injerto contra hospedador, enfermedad de Alzheimer, rechazo de aloinjertos, malaria, reestenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, enfermedades virales tales como rinovirus o liberación no deseada de células madre hematopoyéticas.

Estas enfermedades se caracterizan principalmente por una infiltración masiva de neutrófilos, infiltración de células T o crecimiento neovascular y están asociadas con un aumento de la producción de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio o el crecimiento direccional de células endoteliales. A diferencia de otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 tienen la propiedad única de promover la quimiotaxis de neutrófilos, de liberar enzimas incluyendo pero sin limitación la elastasa, así como de producir y activar superóxido. Las quimioquinas α , pero particularmente GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, que actúan a través del receptor de IL-8 de tipo I o II, pueden promover la neovascularización de tumores al promover el crecimiento direccional de células endoteliales. Por lo tanto, la inhibición de la quimiotaxis o activación inducida por IL-8 conduciría a una reducción directa en la infiltración de neutrófilos.

Ciertas pruebas recientes también implican el papel de las quimioquinas en el tratamiento de las infecciones por VIH, Littleman *et al.*, Nature 381, página 661 (1996) y Koup *et al.*, Nature 381, página 667 (1996).

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

También se describe forma para tratar lesiones del SNC por los compuestos antagonistas del receptor de quimioquinas de Fórmula (I). Este tratamiento se proporciona en una situación aguda, así como para la prevención de lesiones en los individuos considerados susceptibles de tener lesiones.

Las lesiones del SNC como se definen en este documento incluyen traumatismos craneales abiertos o penetrantes, tales como por cirugía, o una lesión traumática craneal cerrada, tal como por una herida en la región cefálica. También se incluyen dentro de esta definición el ictus isquémico, particularmente en el área cerebral.

El ictus isquémico puede definirse como un trastorno neurológico focal que se produce por un suministro de sangre insuficiente a un área particular del cerebro, normalmente como consecuencia de un émbolo, trombo o un cierre ateromatoso local del vaso sanguíneo. Se ha ido descubriendo el papel de las citoquinas inflamatorias en esta área y

la presente invención proporciona formas para el tratamiento potencial de estas lesiones. Se dispone de relativamente pocos tratamientos para una lesión aguda tal como éstas.

El TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión a leucocitos endoteliales. Los leucocitos se infiltran en las lesiones cerebrales isquémicas y, por lo tanto, los compuestos que inhiben o reducen los niveles de TNF serían útiles para el tratamiento de lesiones cerebrales isquémicas. Véase Liu *et al.*, Stroke, Vol. 25., Nº 7, páginas 1481-88 (1994) cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

En Shohami *et al.*, J. of Vasc & Clinical Physiology y Pharmacology, Vol. 3, Nº 2, páginas 99-107 (1992) se describen modelos de lesiones craneales cerradas y el tratamiento con agentes 5-LO/CO mixtos. Se descubrió que el tratamiento con una formación reducida de edema mejoraba el resultado funcional en los animales tratados.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la unión de la IL-8 a los receptores de IL-8 α o β , como se demuestra por una reducción en la quimiotaxis y 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 a receptores *in vitro* que se describen en este documento. Se ha demostrado que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de los receptores de IL-8 de tipo II.

Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por IL-8" se refiere a todos y cada uno de los estados de enfermedad en los que participa IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, por la producción de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 o haciendo que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 provoquen la liberación de otra monoquina, tal como pero sin limitación IL-1, IL-6 o TNF. Por lo tanto, un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, la IL-1 es un componente importante y en el que se exacerba la secreción, producción o acción de la IL-1 en respuesta a IL-8, se consideraría un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por quimioquinas" se refiere a todos y cada uno de los estados de enfermedad en los que participa una quimioquina que se une a un receptor de IL-8 α o β tal como, pero sin limitación, IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78. Esta expresión incluiría un estado de enfermedad en el que participa IL-8, por producción de la propia IL-8 o haciendo que IL-8 provoque la liberación de otra monoquina, tal como pero sin limitación IL-1, IL-6 o TNF. Por lo tanto, un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, IL-1 es un componente importante y en el que se exacerba la secreción, producción o acción de la IL-1 en respuesta a IL-8, se consideraría un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Como se usa en este documento, 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 las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, pero sin limitación, monoquinas y linfoquinas, independientemente de las células que la produzcan. Por ejemplo, generalmente se dice que una monoquina se produce y secreta por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o monocito. Sin embargo, muchas otras células también producen monoquinas, tales como células destructoras naturales (natural killer), fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células estromáticas de la médula ósea, queratinocitos epidérmicos y linfocitos B. Generalmente se dice que las linfoquinas se producen por células linfocíticas. Los ejemplos de citoquinas incluyen, pero sin limitación, interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y factor de necrosis tumoral beta (TNF- β).

Como se usa en este documento, el término "quimioquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética, de forma similar al término "citoquina" mencionado anteriormente. Una quimioquina principalmente se secreta a través de las membranas celulares y produce quimiotaxis y activación de glóbulos blancos específicos y leucocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliales y células del músculo liso. Los ejemplos de quimioquinas incluyen, pero sin limitación, IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PF4 y MCP 1, 2, y 3.

Para usar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Por lo tanto, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas que los incorporan, convenientemente pueden administrarse por cualquiera de las vías usadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos convencionales de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también pueden administrarse en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos

procedimientos pueden implicar mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, según sea apropiado, en la preparación deseada. Se apreciará que la forma y carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable viene dictada por la cantidad de ingrediente activo con la que se combina, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o líquido. Son ejemplos de vehículos sólidos lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Son ejemplos de vehículos líquidos jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir un material de retraso en el tiempo bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Puede emplearse una amplia diversidad de formas farmacéuticas. De esta manera, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede transformarse en comprimidos, ponerse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o granulada o en forma de un trocisco o gragea. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se use un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica, es decir, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externamente en la epidermis o en la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de tal forma que el compuesto no entre significativamente en la corriente sanguínea. Por el contrario, administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel en el sitio de inflamación tal como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el ojo, oído o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, de 0,001% a 10% p/p, por ejemplo, de 1% a 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender hasta 10% p/p, pero preferiblemente comprenderá menos de 5% p/p, más preferiblemente de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen las adecuadas para aplicación en la piel o en los ojos. Una loción oftálmica puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y puede prepararse por métodos similares a los utilizados para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación en la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y refrescar la piel, tal como un alcohol a acetona y/o un hidratante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en forma de polvo, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasienta o no grasienta. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, de maíz, de cacahuete, de ricino o de oliva; lanolina o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitano o un derivado de polioxietileno del mismo. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices síliceas y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y preferiblemente incluyendo un agente tensioactivo. La solución resultante después puede aclararse por filtración y transferirse a un recipiente adecuado que después se cierra herméticamente y se esteriliza por tratamiento en un autoclave o mantenimiento a 98-100°C durante media hora. Como alternativa, la solución puede esterilizarse por filtración y transferirse al recipiente por una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para incluirse en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral. Las formas de dosificación apropiadas para esta administración pueden prepararse por técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también puede administrarse por inhalación, es decir, por inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación apropiadas para esta administración, tal como una formulación de aerosol o un inhalador dosificador, pueden prepararse por técnicas convencionales.

Para todos los métodos de uso descritos en este documento para los compuestos de Fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario preferiblemente será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diario será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario preferiblemente será de 0,1 mg a 150 mg, administrado de uno a cuatro, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación diario por inhalación preferiblemente será de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg al día. Un especialista en la técnica también reconocerá que la cantidad óptima y la separación de las dosificaciones individuales de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se determinará por la naturaleza y grado de la afección a tratar, la forma, vía y sitio de administración y el paciente particular que se vaya a tratar, y que estos óptimos pueden determinarse por técnicas convencionales. Un especialista en la técnica también apreciará que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administradas al día durante un número definido de días, puede averiguarse por los especialistas en la técnica usando ensayos convencionales de determinación de cursos de tratamiento.

15 **Combinaciones:**

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo seleccionados entre agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas del adrenoceptor β_2 , agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, antivirales o antihistamínicos. De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos, por ejemplo, seleccionados entre un agente anti-inflamatorio tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista del adrenoceptor β_2 , un agente antiinfeccioso tal como un antibiótico o un antiviral, o un antihistamínico. Una realización de la invención incluye combinaciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un agonista del adrenoceptor β_2 , y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4 y/o un antihistamínico.

Será evidente para una persona especialista en la técnica que, cuando sea apropiado, los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácidos, en forma de profármacos, o en forma de ésteres, por ejemplo, alquil ésteres inferiores, o en forma de solvatos, por ejemplo hidratos para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas tales como la solubilidad del ingrediente terapéutico. También será evidente que cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención incluye una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenoceptor β_2 . Los ejemplos de agonistas del adrenoceptor β_2 incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero individual tal como el enantiómero *R*), salbutamol (que puede ser un racemato o un diastereómero individual tal como el diastereómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo, la sal xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. En una realización, los agonistas del adrenoceptor β_2 son agonistas del adrenoceptor β_2 de actuación a largo plazo, por ejemplo, compuestos que proporcionan una broncodilatación eficaz durante aprox 12 horas o más. Otros agonistas del adrenoceptor β_2 incluyen los descritos en los documentos WO2002/066422, WO2002/070490, WO2002/076933, WO2003/024439, WO2003/072539, WO2003/091204, WO2004/016578, WO2004/022547, WO2004/037807, WO2004/037773, WO2004/037768, WO2004/039762, WO2004/039766, WO2001/42193 y WO2003/042160.

Otros ejemplos de agonistas del adrenoceptor β_2 incluyen:

3-(4-{{6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino

hexil]oxi}butil)bencenosulfonamida;

3-(3-{{7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino}heptil]oxi}propil) bencenosulfonamida;

50 4-{{(1R)-2-[[6-{{2-[[2,6-diclorobencil]oxi]etoxi}hexil]amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol;

4-{{(1R)-2-[[6-{{4-[[3-(ciclopentilsulfonil]fenil]butoxi}hexil]amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil) fenol;

N-[2-hidroxi-5-{{(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-{{(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino}fenil]etil]amino}etil] fenil]formamida;

N-2{{2-[[4-{{3-fenil-4-metoxifenil]aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina; y

5-{{(R)-2-(2-{{4-[[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

El agonista del adrenergico receptor β_2 puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- ó 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

- 5 Los agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los ejemplos de corticosteroides que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad anti-inflamatoria.

Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona), S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-cianometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster del 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[[R]-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-diene-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. En una realización, los corticosteroides incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-cianometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico. En una realización, el corticosteroide es S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico.

Los ejemplos de corticosteroides también incluyen los descritos en los documentos WO2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265, WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 y WO2006/072600.

- 30 Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo de glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen los incluidos en las siguientes solicitudes de patentes y patentes publicadas: WO2003/082827, WO1998/54159, WO2004/005229, WO2004/009017, WO2004/018429, WO2003/104195, WO2003/082787, WO2003/082280, WO2003/059899, WO2003/101932, WO2002/025655, WO2001/16128, WO2000/66590, WO2003/086294, WO2004/026248, WO2003/061651, WO2003/08277, WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo de glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen los incluidos en las siguientes patentes: WO2003/082827, WO1998/54159, WO2004/005229, WO2004/009017, WO2004/018429, WO2003/104195, WO2003/082787, WO2003/082280, WO2003/059899, WO2003/101932, WO2002/025655, WO2001/16128, WO2000/66590, WO2003/086294, WO2004/026248, WO2003/061651 y WO2003/08277.

Los ejemplos de agentes anti-inflamatorios incluyen anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).

Los ejemplos de AINE incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo, antagonistas de quimioquinas tales como un antagonista de CCR3), inhibidores de la síntesis de citoquinas o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. En una realización, la invención incluye inhibidores de la iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) para administración oral. Los ejemplos de inhibidores de iNOS incluyen los descritos en los documentos WO1993/13055, WO1998/30537, WO2002/50021, WO1995/34534 y WO1999/62875. Los ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los descritos en el documento WO2002/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa o que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4, por ejemplo, un inhibidor de PDE4B y/o PDE4D.

Los compuestos inhibidores de PDE4 incluyen ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopropiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Además, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopropiloxi)-4-

metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas, que se describen en la patente de Estados Unidos N° 5.552.438, expedida el 3 de septiembre de 1996.

Otros compuestos inhibidores de PDE4 incluyen AWD-12-281 (N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[4-fluorofenil]metil]-5-hidroxi- α -oxo-1H-indol-3-acetamida) de Elbion (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edinburgo) 1998, Abst P.98; N° de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)benzamida) (véase el documento EP 0 706 513 B1 de Byk Gulden Lomborg, por ejemplo véase el Ejemplo 5); una ftalazinona (documento WO1999/47505) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina que está en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

En las solicitudes de patente internacionales publicadas WO2004/024728, WO2004/056823, WO2004/103998 (por ejemplo, el Ejemplo 399 ó 544 descrito en este documento), WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 y WO2005/090354, todos en nombre de Glaxo Group Limited, se describen compuestos otros compuestos inhibidores de PDE4.

Son ejemplos de agentes anticolinérgicos los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares para administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, en forma del hidrobromuro, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se describe en el documento WO2001/04118. Los compuestos ejemplares para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro vendido con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, vendido con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre Spasmomen), cloruro de tropio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y vendido con el nombre Vesicare).

Se describen otros compuestos en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745. Las presentes combinaciones incluyen, pero sin limitación:

yoduro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;

bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; y

bromuro de (1R,5S)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981, incorporada en este documento en su totalidad como referencia. Éstos incluyen, por ejemplo:

yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;

(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

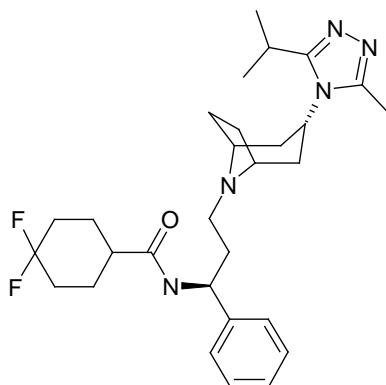
3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;

N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

- yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
 5 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
 [3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 10 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o
 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.
 Otros compuestos incluyen:
 yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 15 bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o
 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

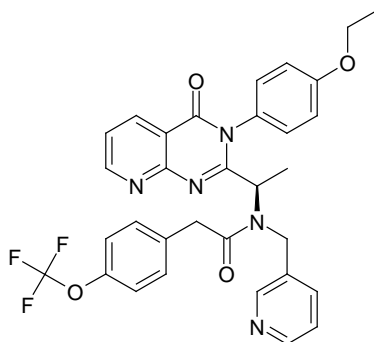
20 En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista de H1. Los ejemplos de antagonistas de H1 incluyen, sin limitación, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol,
 25 olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelennamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En otra realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antagonista (y/o agonista inverso) de H3. Los ejemplos de antagonistas de H3 incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO2004/035556 y WO2006/045416. Otros antagonistas de receptores de
 30 histamina que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos descritos en Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003).

35 En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista del receptor CCR5 tal como 4,4-difluoro-N-((1S)-3-{3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il}-1-fenilpropil)ciclohexanocarboxamida:



En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista del receptor CXCR3 tal como N-((1R)-1-{3-[4-(etiloxi)fenil]-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il}etil)-N-(3-piridinilmetil)-2-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}acetamida:

5



De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un inhibidor de PDE4.

10 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un agonista del adrenorreceptor β_2 .

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un corticosteroide.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un agonista de GR no esteroideo.

20 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un anticolinérgico.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un antihistamínico.

25 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista del adrenorreceptor β_2 .

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4.

30

Las combinaciones mencionadas anteriormente convenientemente pueden presentarse para uso en forma de una formulación farmacéutica y, de esta manera, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan otro aspecto de la invención.

5 Los compuestos individuales de estas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

10 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con otro agente terapéuticamente activo.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β_2 .

15 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un corticosteroide.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista de GR no esteroideo.

20 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un anticolinérgico.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un antihistamínico.

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor CXCR3.

25 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional una combinación farmacéutica de la invención junto con un antagonista del receptor CCR5.

La invención se describirá a continuación haciendo referencia a los siguientes ejemplos biológicos.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

30 Los efectos inhibidores de las quimioquinas IL-8 y GRO- α de los compuestos de la presente invención se determinan por el siguiente ensayo *in vitro*:

Ensayo de Unión a Receptores:

35 Se obtuvo [125 I] IL-8 (recombinante humana) de GE Healthcare, con actividad específica de 2000 Ci/mmol. Todos los demás compuestos químicos eran de calidad analítica. Se expresaron individualmente elevados niveles de receptores CXCR1 humanos recombinantes (IL-8 de tipo α) y CXCR2 (IL-8 de tipo β) en células de ovario de hámster chino (CHO) no adherentes como se ha descrito previamente (Holmes, *et al.*, *Science*, **1991**, 253, 1278). Las membranas se prepararon de acuerdo con un protocolo descrito previamente, Haour, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 249 pág. 2195-2205 (1974)), incorporado en este documento como referencia en la extensión necesaria para preparar las presentes membranas, con la excepción de que el tampón de homogeneización se modificó a Tris-HCl 40mM (pH 7,5), MgSO₄ 1 mM, EGTA 0,5 mM (ácido etilenglicol-bis(2-aminoetileter)-N,N,N',N' tetra-acético), PMSF (fluoruro de α -toluenosulfonilo) 1 mM, 2,5 mg/l de leupeptina y 0,1 mg/ml de aprotinina. Las células se homogeneizaron y se centrifugaron a 2.000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora. Se desechó el sobrenadante y se almacenaron las membranas a -80°C. Se determinó la concentración de proteínas usando el reactivo BioRad de acuerdo con el protocolo de fabricación usando albúmina de suero bovino (BSA) como patrón.

45 La unión de IL-8 se realizó usando Ensayos de Proximidad de Centelleo (SPA) usando perlas de aglutinina de germen de trigo en un formato de placa de 96 pocillos. Se preincubaron membranas CHO-CXCR1 o CHO-CXCR2 con las perlas en el tampón de unión durante 30 minutos a 4°C. El tampón contenía tampón Bis-Trispropano 20 mM, pH 8,0, que contenía MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,1 mM y NaCl 25 mM. Los compuestos se diluyeron en DMSO a 20X la dilución final (concentración final del compuesto entre 1 nM y 30 μ M y concentración final de DMSO de 5%). El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos (optiplate 96, Packard) a temperatura ambiente, en 0,1 ml de tampón de unión con membranas y CHAPS (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato) al 0,04%, BSA al 0,0025% y [125 I] IL-8 0,23 nM. Las placas se agitaron en una plataforma durante 1 hora, al final de la incubación, las placas se

centrifugaron a 2.000 rpm durante 5 minutos y se contaron en un contador Top Count. El receptor IL-8 R α , CXCR1 o de Tipo I también se denomina en este documento receptor no permisivo y el receptor IL-8 R β recombinante, CXCR2 o de Tipo II se denomina receptor permisivo.

5 Los compuestos ejemplificados de Fórmula (I), los Ejemplos 1 a 38, mostraron actividad inhibidora positiva en este ensayo a niveles de CI₅₀ < 30 μ M, y se considerarían activos.

Ensayo de Quimiotaxis:

10 Las propiedades inhibidoras *in vitro* de estos compuestos se determinaron en un ensayo de quimiotaxis de neutrófilos. Se aislaron neutrófilos humanos primarios a partir de sangre entera periférica usando centrifugación en gradiente discontinuo de percoll, sedimentación con dextrano y lisis hipotónica. Los quimioatrayentes IL-8 (CXCL8) o GRO- α (CXCL1) se colocaron en la cámara inferior de una cámara de 96 pocillos (ChemoTx System, Neuro Probe, Gaithersburg, MD). La concentración de agonista usada fue una concentración CE80. Las dos cámaras estaban separadas por una membrana de policarbonato de 5 μ m. Cuando se ensayaron los compuestos de esta invención, se preincubaron con las células antes de su colocación en la parte superior del filtro. Se permitió que procediera la quimiotaxis durante 45 minutos en un incubador humidificado a 37°C con CO₂ al 5%. Al final del periodo de incubación, se retiró la membrana y las células que habían migrado a la cámara inferior se transfirieron a una placa de 96 pocillos. Estas células se midieron usando un ensayo de viabilidad celular luminiscente (Celltiter-Glo, Promega, Madison, WI). Cada muestra se ensayó por duplicado y cada compuesto se repitió al menos tres veces. Las células de control positivo fueron células sin compuesto añadido y representan la respuesta quimiotáctica máxima. El control negativo (no estimulado) carecía de quimioquina añadida a la cámara inferior. La diferencia entre el control positivo y el control negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

15 Los Ejemplos 1 a 3 se ensayaron en este ensayo. Un compuesto se consideraría activo si los valores de CI₅₀ fueran <5 μ M.

Ensayo CD11b en Sangre Entera Humana:

25 Los compuestos indicados se ensayaron para determinar su capacidad de inhibir la expresión inducida por GRO α de la integrina CD11b en neutrófilos en sangre entera humana.

30 Se extrajo sangre (9 ml) usando una vía de mariposa y una jeringa de 10 ml que contenía 0,2 ml de Heparina Sódica de trabajo. La sangre se mantuvo 37°C hasta que se colocó en hielo en la siguiente etapa 5. Después se diluyeron las soluciones madre del compuesto hasta 12 veces la concentración final máxima, 120 μ M. Después se realizaron diluciones semi-logarítmicas en vehículo. Después se añadieron diez microlitros de las diluciones de compuesto o vehículo a los tubos de polipropileno de 12x75 apropiados. Se añadieron cien microlitros de sangre entera por tubo y los tubos se incubaron durante 10 minutos, en un baño de agua a 37°C con agitación inicial (suave) y de nuevo a los 5 minutos. Las soluciones madre de GRO α se diluyeron 1:166,66 en BSA-DPBS al 0,1% a una concentración "12x" de 120 nM y se añadieron 10 μ l de la dilución de GRO α o BSA-DPBS al 0,1% a los tubos apropiados de modo que la concentración final de GRO α fuera igual a 10 nM. Los tubos se incubaron durante 10 minutos a 37°C con agitación manual suave y de nuevo a los 5 minutos. Después, las muestras se colocaron en hielo y se añadieron 250 μ l de dilución de trabajo CellFix enfriada con hielo seguido de una incubación de un minuto en hielo. Se prepararon tubos Eppendorf durante la incubación de GRO α añadiendo los anticuerpos apropiados. Cada tubo recibió 10 μ l de CD11b-FITC y 5 μ l de CD16-PE, con la excepción de que el control de isotipo recibió 10 μ l de IgG2a-FITC en lugar de CD11b. Se añadieron 50 μ l de la sangre fijada de cada tubo al tubo Eppendorf apropiado. Después se dejó que las muestras se incubaran durante 20 minutos a 4°C en la oscuridad. Se añadieron mezclas de sangre/anticuerpo a 500 μ l de DPBS frío al tubo de poliestireno de 12x75 marcado apropiadamente. La mezcla resultante se mantuvo en hielo. Se añadió solución madre de LDS (10 μ l) y la mezcla se incubó durante 10 minutos a 4°C antes del análisis de flujo. Las muestras se mantuvieron en un entorno oscuro. La adición de LDS se hizo por etapas según se recogieron las muestras en el citómetro de flujo de modo que todas las muestras se procesaron ~10-20 minutos después de la adición de LDS.

45 Se usó un caudal medio para la recogida de flujo y se aumentó el umbral FL3 para eliminar los glóbulos rojos del análisis usando la señal de LDS. La compensación de color se estableció de manera apropiada usando muestras no marcadas y muestras de un color para restar la caída de LDS en PE y la caída de PE en FITC y FITC en PE. Para el citómetro BD LSR, LDS=FL3, PE=FL2, FITC=FL1. Se recogió un mínimo de 2000-3000 acontecimientos que satisfacen la barrera de granulocitos por SSC frente a FSC y fueron positivos para CD16 por la señal FL2.

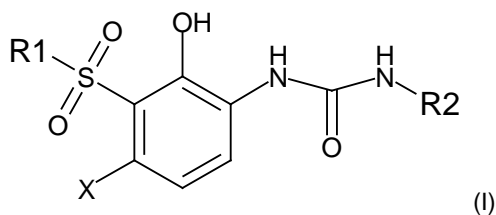
50 Los compuestos ejemplificados de Fórmula (I), los Ejemplos 1-3, 12, 17, 18, 23 y 26 mostraron actividad inhibidora positiva en este ensayo a valores de CI₅₀ de <5 μ M, y se considerarían activos. Los compuestos de los Ejemplos 1-3, 12, 17, 18, 23 y 26 ensayados en el ensayo anterior tenían un valor de CI₅₀ de aproximadamente 2 μ M a aproximadamente 0,5 μ M.

55 **Movilización de Calcio en células CHO-K1 que expresan CXCR2 y G α 16 de manera estable:**

Se cultivaron células CHO-K1 que expresaban CXCR2 y $G\alpha_{16}$ de manera estable a una confluencia de 80% en DMEM/F12 (de HAM) 1:1, con FCS al 10% (inactivado por calor), con L-glutamina 2 mM y con 0,4 mg/ml de G418 mientras se mantenía a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Veinticuatro horas antes del ensayo, se recogieron las células y se sembraron, 40.000 células por pocillo, en una placa de 96 pocillos, de paredes negras, de fondo transparente (Packard View) y se devolvieron al incubador de CO₂. En el día del ensayo, los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100% a 300X la concentración de ensayo deseada. Se retiró de las células por aspiración el medio de crecimiento y se reemplazó por 100 µl de medio de carga (EMEM con sales de Earl con L-Glutamina, BSA al 0,1%, (Bovuminar Cohen Fraction V de Seriologicals Corp.), colorante indicador fluorescente de éster de Fluo-4-acetoximetilo 4 µM (Fluo-4 AM, de Molecular Probes), y probenecid 2,5 mM), y las células se incubaron durante 1 hora a 37°C en un incubador de CO₂. Se aspiraron los medios de carga y se reemplazaron por 100 µl de EMEM con sales de Earl con L-Glutamina, gelatina al 0,1% y probenecid 2,5 mM y se incubaron durante 10 minutos más. Se transfirió el compuesto diluido en serie (3 µl) en DMSO a 300X a una placa de 96 pocillos que contenía 297 microlitros de KRH (NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH₂PO₄ 1,03 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,0 mM, MgCl₂ 1,1 mM, Glucosa 11 mM, HEPES 20 mM (pH 7,4)) con probenecid 2,5 mM y gelatina al 0,1% (compuesto ahora a 3X). Se retiraron los medios de las células por aspiración y las células se lavaron 3 veces con KRH con probenecid 2,5 mM, con gelatina al 0,1%. Se añadió KRH (100 µl) con probenecid 2,5 mM con gelatina al 0,1% a los pocillos, después se añadieron 50 µl de compuesto 3X en KRH con probenecid 2,5 mM y gelatina al 0,1% a los pocillos (compuesto ahora a 1X) y se incubaron a 37°C en un incubador de CO₂ durante 10 minutos. Las placas se colocaron en FLIPR (Lector de Placa de Formación de Imágenes Fluorométricas, Molecular Devices, Sunnyvale CA) para el análisis que se ha descrito previamente (Sarau et al., 1999). Se determinó el porcentaje de movilización máxima de Ca²⁺ inducida por IL-8 humana, por IL-8 1,0 nM, una concentración CE₈₀ para CXCR2, para cada concentración de compuesto y se calculó la CI₅₀ como la concentración del compuesto de ensayo que inhibe 50% de la respuesta máxima inducida por IL-8 1,0 nM. Los Ejemplos 1-38 mostraron una actividad inhibidora positiva en este ensayo a valores de CI₅₀ de < 10 µM y se considerarían activos. Los Compuestos 1-38 ensayados por el ensayo anterior tenían una CI₅₀ de aproximadamente 6000 nM a aproximadamente 5 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que

5 X se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, CF₃ y OCF₃;

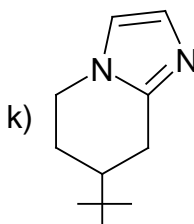
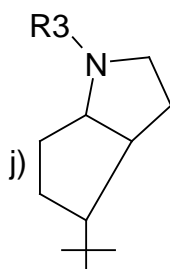
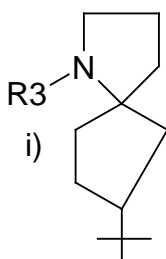
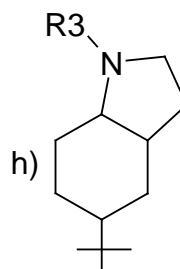
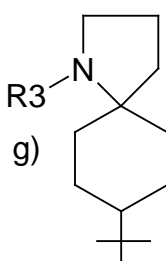
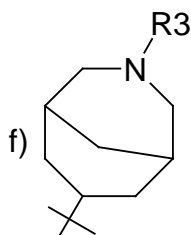
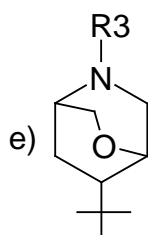
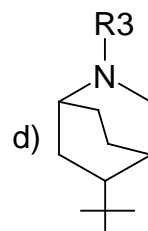
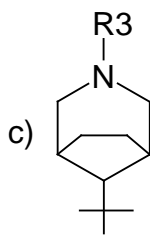
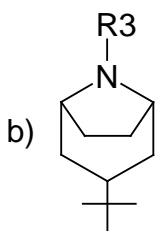
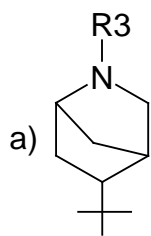
R2 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heteroarilo, donde los restos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, independientemente, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halógeno, CF₃, OCF₃, feniloxi y benciloxi; o

R2 es fenilo sustituido con metilenodioxo o con metilenodioxo (di-halo-sustituido);

10 R1 es 3-pirrolidinilmetilo, 3-azetidinoilo, 4-piperidinilo, 3-piperidinilo, 3-pirrolidinilo o 1-piperidinilcarboxilato de etilo;

o

R1 se selecciona entre los siguientes sistemas de anillos (a-k):



15 donde R3 es H o alquilo C₁₋₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es 3-pirrolidinilmetilo, 3-azetidinoilo, 4-piperidinilo, 3-piperidinilo, 3-pirrolidinilo o 1-piperidinilcarboxilato de etilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es halógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es Cl.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R2 es fenilo, opcionalmente sustituido, independientemente, una o dos veces, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, halógeno, OCF₃ y feniloxi.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R2 se selecciona entre el grupo que consiste en 3-fluoro-2-metilfenilo, 2-trifluorometiloxifenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-etilfenilo o 2-feniloxifenilo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R2 es 3-fluoro-2-metilfenilo o 2-cloro-3-fluorofenilo.
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R2 es piridilo, opcionalmente sustituido una vez con halógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]sulfonil)fenil)-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil)-N'-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}urea;
 15 N-[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil)-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)urea;
 N-[3-(3-azetidinisulfonil)-4-cloro-2-hidroxifenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 20 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidinilmetil)sulfonil]fenil}urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-etilfenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}urea;
 25 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]-N'-(2-etilfenil)urea;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)-N'-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-etilfenil)urea;
 30 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}urea;
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)-N'-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}urea;
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-[2-(feniloxi)fenil]urea;
 35 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-[2-(feniloxi)fenil]urea;
 4-[[6-cloro-3-(((3-fluoro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino]-2-hidroxifenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;
 N-{3-[(3-exo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfonil]-4-cloro-2-hidroxifenil}-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea;
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil)-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 4-[[6-cloro-2-hidroxi-3-[[2-(feniloxi)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;

- N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil}-N'-[2-(feniloxi)fenil]urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-piperidinilsulfonil)fenil]urea;
 4-[[6-cloro-3-(((2-cloro-3-fluorofenil)amino)carbonil)amino]-2-hidroxifenil]sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de etilo;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]urea;
 5 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3R)-3-pirrolidinilsulfonil]fenil]urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]-N'-(2-cloro-3-piridinil)urea;
 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil]urea;
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
 10 N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]urea; y
 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)urea;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es N-{4-cloro-2-hidroxi-3-(3-piperidinilsulfonil)fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea.
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocioruro.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende otro agente activo terapéuticamente.
- 25 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar como una sustancia terapéutica activa.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por una quimioquina, donde la quimioquina se une a un receptor de IL-8 α o β en un mamífero.
- 30 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, para usar en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 35 20. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por una quimioquina.
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la enfermedad mediada por una quimioquina se selecciona entre el grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos.
- 40 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad mediada por una quimioquina es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la enfermedad mediada por una quimioquina se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ictus, choque séptico, choque endotóxico, sépsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, lesión de reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción de injerto
- 45

contra hospedador, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, reestenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, enfermedades virales tales como rinovirus y liberación no deseada de células madre hematopoyéticas.

- 5 24. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y uno o más ingredientes terapéuticos adicionales.