

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 143**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08	(2006.01)	C07D 241/20	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)	C07D 243/08	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	C07D 279/12	(2006.01)
C07D 207/26	(2006.01)	C07D 295/16	(2006.01)
C07D 211/06	(2006.01)	C07D 295/26	(2006.01)
C07D 211/68	(2006.01)	C07D 307/14	(2006.01)
C07D 219/06	(2006.01)	C07D 307/04	(2006.01)
C07D 223/10	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)
C07D 241/06	(2006.01)	C07K 5/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2007 E 07824994 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2076491**

54 Título: **Nuevos derivados de benzamida como antagonistas de la bradiquinina**

30 Prioridad:

27.10.2006 HU 0600808

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.11.2013

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
GYÖMRÖI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU**

72 Inventor/es:

**VÁGÓ, ISTVÁN;
BEKE, GYULA;
BOZÓ, ÉVA;
FARKAS, SÁNDOR;
HORNOK, KATALIN;
KESERÜ, GYÖRGY;
SCHMIDT, ÉVA;
SZENTIRMAY, ÉVA y
VASTAG, MÓNICA**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 431 143 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

Nuevos derivados de benzamida como antagonistas de la bradiquinina

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenilsulfamoilbenzamida de fórmula (I) y a antípodos ópticos o racematos y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, que son útiles en el tratamiento o la prevención de procesos dolorosos e inflamatorios. La presente invención se refiere también a los procesos para producir los compuestos de fórmula (I) y a composiciones las farmacológicas que los contienen.

10 **Antecedentes de la Invención**

Las quininas son péptidos endógenos que se forman en el plasma y tejidos periféricos en respuesta a una lesión o infección de los tejidos después de la segmentación catalítica de quininógenos por las enzimas calicreína. Las quininas desempeñan un papel importante en los procesos patofisiológicos que acompañan al dolor y a la inflamación. Sus acciones biológicas son mediadas por dos receptores de membrana acoplados a las proteínas G denominados B1 y B2. Ambos receptores B1 y B2 han sido clonados [*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **184** (1992) 260-268 y *J. Biol. Chem.*, **269** (1994) 21583-21586] y los mecanismos que regulan su expresión, automantenimiento y función de señalización están siendo investigados intensivamente [*Mol. Pharmacol.*, **56** (1999) 325-333 y *J. Cell. Physiol.* **193** (2002) 275-286].

El primer grupo de quininas, la bradiquinina (BK) y la calidina (LysBK) actúan preferentemente mediante la estimulación de los receptores B2 expresados constitutivamente y desensibilizados rápidamente, los cuales están ampliamente distribuidos en numerosos tejidos. Por otra parte, sus metabolitos activos carboxipeptidasa, el segundo grupo de quininas, desArg⁹BK (DABK) y LysdesArg⁹BK (LysDABK) activan los receptores B1 inducibles y no-desensibilizantes, los cuales rara vez se expresan en condiciones no patológicas. En general, los receptores B1 aparecen rápidamente después de una lesión de naturaleza diversa (traumatismo tisular, infecciones, etc.). Por tanto, parece que la sobrerregulación del receptor B1 forma parte de una respuesta generalizada que incluye la coexpresión local (finalmente la sobrerregulación) de las enzimas, receptores, autacoides, citoquinas y quimioquinas que notablemente desempeñan un papel clave en las respuestas temprana y tardía de los tejidos frente a diversos tipos de lesiones.

Se ha demostrado en modelos animales que existe un cambio en la dominancia de la función desde B2 a B1 en estados inflamatorios crónicos. Mientras que el receptor B2 está implicado en la fase aguda de la respuesta al dolor y a la inflamación, el receptor B1 está involucrado en la fase crónica de esta respuesta. La implicación de los receptores de quinina en la transducción de la inflamación y del dolor ha sido respaldada por los resultados de estudios en ratones que carecen de receptores B1 de bradiquinina. Los ratones carentes de receptor B1 son distintos a los ratones de tipo salvaje en cuanto a las funciones sensoriales, mostrando un aumento de los umbrales analgésicos a los estímulos químicos y térmicos nocivos y una reducción drástica en la acumulación de leucocitos polimorfonucleares en los puntos de inflamación [*PNAS*, **97** (2000) 8140-8145 y *Neuropharmacology* **41** (2001) 1006-1012]. Además, el descubrimiento más original en los ratones carentes de receptor B1 fue la evidencia directa de un papel de los receptores centrales de la quinina en la nocicepción, lo que sugiere que la hipotalgesia observada en los ratones noqueados en el receptor B1 se debe en parte a la reducida sensibilización central en la médula espinal. Sin embargo, aparte de los cambios anteriores, los ratones noqueados en B1 eran aparentemente normales, sin ningún cambio patológico aparente.

Recientemente, además de la evidencia de la expresión basal de los receptores B1 periférica, cada vez es más evidente que los receptores B1 se expresan constitutivamente "centralmente" en algunos elementos neuronales, incluyendo la médula espinal y también algunas estructuras superiores. La función de estos receptores no está clara, pero han sido implicados en la transmisión del dolor y la hiperalgesia. Por tanto, se cree que los antagonistas del receptor B1 son útiles para el alivio del dolor no sólo a través de los sitios periféricos sino también por tener un espectro posiblemente más amplio de efectos analgésicos también cuando bloquean los receptores B1 centrales [*NeuroReport* **11** (2000) 4003-4005; *NeuroReport*, **12** (2001) 2311-2313; *Neuroscience* **107** (2001) 665-673 y *Neuroscience Letters* **294** (2000) 175-178].

En base a los datos científicos, los receptores de bradiquinina están involucrados en la mediación del dolor y la hiperalgesia de varias formas. Los antagonistas de los receptores B1 pueden tener diversos modos de acción. Tienen (1) efectos indirectos ("periféricos") sobre los nociceptores por medio de la inhibición de la liberación de otros mediadores algogénicos. N.B. Los receptores B1 aparecen con la inducción inflamatoria en células adyacentes a las neuronas sensoriales (macrófagos, fibroblastos o células endoteliales) y están implicados en los mediadores de liberación (prostaglandinas, citoquinas y óxido nítrico) que sensibilizan o activan los nociceptores. (2) Efectos directos ("periféricos") sobre los nociceptores que expresan los receptores B1 (constitutivamente) o bajo inducción y (3) efectos "centrales" sobre el procesamiento del dolor en el asta dorsal superficial de la médula espinal.

Por tanto, un antagonista del receptor B1 de bradiquinina no peptídico oralmente activo podría ser un agente terapéutico potencial en el tratamiento del dolor inflamatorio crónico.

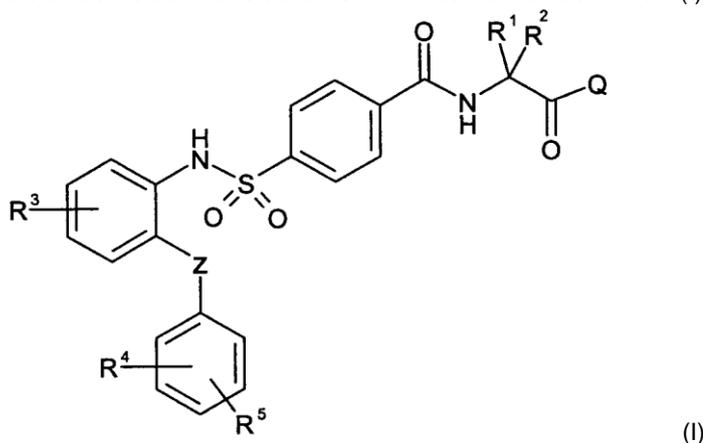
Diversas patentes y solicitudes de patente describen antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina con distintas estructuras químicas. Estos documentos son, por ejemplo, las siguientes solicitudes de patente internacionales:

5 WO200075107, WO02076964, WO04054584, WO02099388, WO05004810.

Sumario de la Invención

Hemos descubierto una clase de derivados de benzamida que tienen gran afinidad por los receptores B1 de la bradiquinina y selectivamente por los receptores B2 de la bradiquinina. La selectividad es particularmente importante, ya que los efectos secundarios no deseados de los compuestos son mucho menos importantes.

10 La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenilsulfamoilbenzamida de fórmula (I):



donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

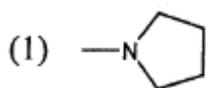
15 R² se selecciona de entre (1) un átomo de hidrógeno; (2) un grupo alquilo(C₁-C₆) de lineal o ramificado; (3) -(CH₂)_n-NH₂; (4) -(CH₂)_n-OH; (5) -(CH₂)_n-CO-NH₂; (6) -(CH₂)_n-COOR^c; (7) bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o átomos de halógeno; o

R¹ y R² y el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros,

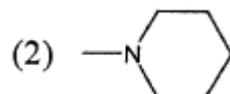
20 R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, nitro, amino o amino sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₄); trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo(C₁-C₄), el grupo -C(=O)-NH₂ o hidroxilo;

Z se selecciona de entre (1) un enlace simple; (2) un átomo de oxígeno; (3) un grupo CH₂; (4) un grupo CO; (5) un grupo NR^c; (6) un átomo de S; (7) un grupo SO₂;

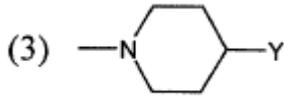
Q se selecciona entre



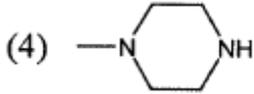
, opcionalmente sustituido con un grupo -(CH₂)_m-OH, o -(CH₂)_n-X-P;



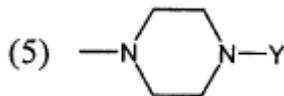
25 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₄), uno o más átomos de halógeno, un grupo -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-CO-NH₂, un grupo trifluorometilo, oxo, un grupo -(CH₂)_m-CN; un grupo -NH-CO-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo -NH-SO₂-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo -(CH₂)_m-COOR^c, un grupo CO-NR^cR^d, un grupo alcoxi(C₁-C₄), un grupo -NH-CO-(CH₂)_m-CF₃, un grupo -NH-SO₂-CH₂-CF₃;



;

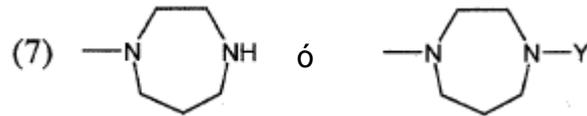
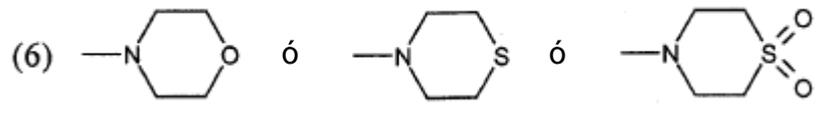


, opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo $-\text{SO}_2$ -(alquilo(C₁-C₄)), un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo $-\text{CO}$ -(alquilo(C₁-C₄)), un grupo $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}$ -(CH₂)_m-OH, un grupo $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, un grupo $-\text{SO}_2\text{-NR}^c\text{R}^d$, un grupo $-\text{CO-NR}^c\text{R}^d$;

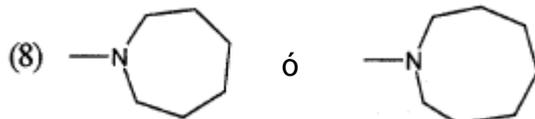


;

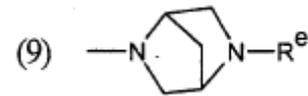
5



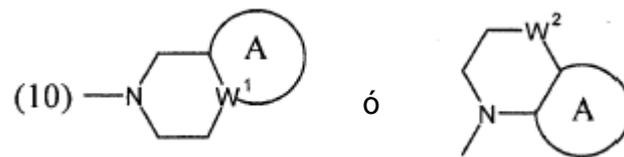
;



, opcionalmente sustituido con un grupo $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$;

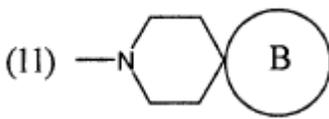


;



;

10



;

Y se selecciona entre (1) $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^a\text{R}^b$; (2) un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-X-P}$;

n es un número entero de 0 a 6;

m es un número entero de 0 a 3;

- X se selecciona de entre (1) un enlace simple, (2) un átomo de oxígeno; (3) un grupo CO-NR^c; (4) un grupo CO ó SO₂;
- 5 P se selecciona de entre (1) un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomo de halógeno, grupo hidroxilo, ciano, amino o alquilo(C₁-C₄); (2) un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos oxo, hidroxilo, ciano, amino o alquilo(C₁-C₄); (3) un grupo cicloalquilo(C₅-C₈);
- 10 R^a y R^b son (1) un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^a y R^b no sean a la vez átomos de hidrógeno; (2) un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; (3) R^a y R^b y el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos forman un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 0 a 3 heteroátomos (además del átomo de nitrógeno al cual están unidos R^a y R^b) seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo o alquilo(C₁-C₄);
- R^c es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
- 15 R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo hidroxialquilo(C₁-C₄), un grupo cicloalquilo(C₃-C₈).
- R^e es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo bencilo;
- 20 A es (1) un anillo cicloalquilo(C₄-C₇); (2) un anillo de 5-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 0 a 4 heteroátomos incluyendo W¹ seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo, amino, fenilo o alquilo(C₁-C₄);
- B es un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo, amino, fenilo o alquilo(C₁-C₄);
- 25 W¹ es un átomo de carbono, de nitrógeno o un grupo CH;
- W² es un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo NH, CH₂ o SO₂;

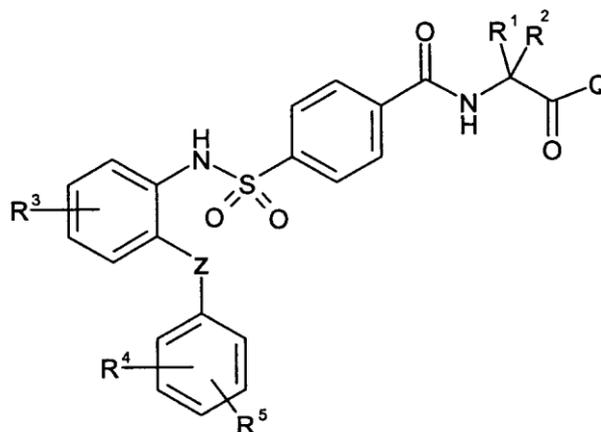
y los antípodas ópticos o racematos y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I), o antípodas ópticos o racematos o sales o hidratos o solvatos de los mismos, como ingrediente activo.

- 30 Otros objetos de la presente invención son la síntesis de los compuestos de fórmula (I), así como la fabricación química y farmacéutica de los medicamentos que contienen estos compuestos, así como la utilización de estos compuestos en métodos de tratamiento, lo que significa la administración a un mamífero a tratar, incluyendo el ser humano, de una cantidad/cantidades eficaz/eficaces de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, como tales o como medicamentos.

35 Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados fenilsulfamoilbenzamida antagonista del receptor B1 de la bradiquinina de fórmula (I):



(I)

donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

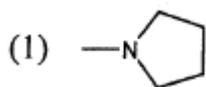
5 R² se selecciona de entre (1) un átomo de hidrógeno; (2) un grupo alquilo(C₁-C₆) de lineal o ramificado; (3) -(CH₂)_n-NH₂; (4) -(CH₂)_n-OH; (5) -(CH₂)_n-CO-NH₂; (6) -(CH₂)_n-COOR^c; (7) bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o átomos de halógeno; o

R¹ y R² y el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros,

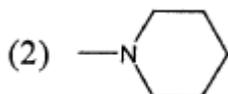
10 R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, nitro, amino o amino sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₄); trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo(C₁-C₄), el grupo -C(=O)-NH₂ o hidroxilo;

Z se selecciona de entre (1) un enlace simple; (2) un átomo de oxígeno; (3) un grupo CH₂; (4) un grupo CO; (5) un grupo NR^c; (6) un átomo de S; (7) un grupo SO₂;

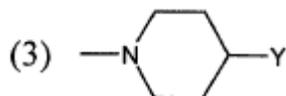
Q se selecciona entre



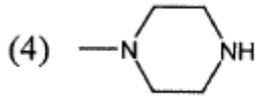
, opcionalmente sustituido con un grupo -(CH₂)_m-OH, o -(CH₂)_n-X-P;



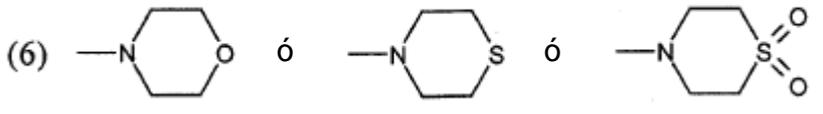
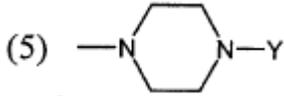
15 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₄), uno o más átomos de halógeno, un grupo -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-CO-NH₂, un grupo trifluorometilo, oxo, un grupo -(CH₂)_m-CN; un grupo -NH-CO-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo -NH-SO₂-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo -(CH₂)_m-COOR^c, un grupo CO-NR^cR^d, un grupo alcoxi(C₁-C₄), un grupo -NH-CO-(CH₂)_m-CF₃, un grupo -NH-SO₂-CH₂-CF₃;



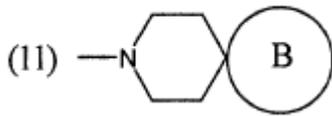
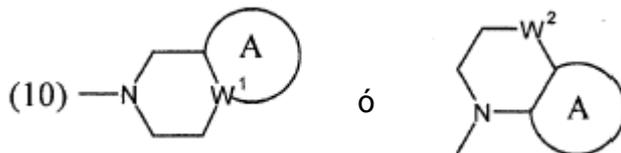
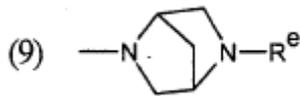
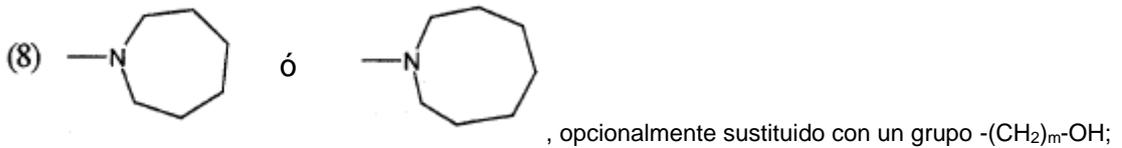
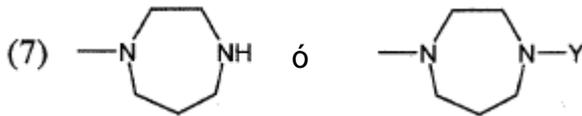
20 ;



, opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo -SO₂-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo -CO-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-OH, un grupo -(CH₂)_m-OH, un grupo -SO₂-NR^cR^d, un grupo -CO-NR^cR^d;



5



10

Y se selecciona entre (1) -(CH₂)_n-NR^aR^b; (2) un grupo -(CH₂)_n-X-P;

n es un número entero de 0 a 6;

m es un número entero de 0 a 3;

15 X se selecciona de entre (1) un enlace simple, (2) un átomo de oxígeno; (3) un grupo CO-NR^c; (4) un grupo CO ó SO₂;

P se selecciona de entre (1) un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomo de halógeno, grupo hidroxilo, ciano, amino o alquilo(C₁-C₄); (2) un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S, SO₂ y N; donde

dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos oxo, hidroxilo, ciano, amino o alquilo(C₁-C₄); (3) un grupo cicloalquilo(C₅-C₈);

- 5 R^a y R^b son (1) un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^a y R^b no sean a la vez átomos de hidrógeno; (2) un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; (3) R^a y R^b y el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos forman un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 0 a 3 heteroátomos (además del átomo de nitrógeno al cual están unidos R^a y R^b) seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo o alquilo(C₁-C₄);
- R^c es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
- 10 R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo hidroxialquilo(C₁-C₄), un grupo cicloalquilo(C₃-C₈).
- R^e es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo bencilo;
- A es (1) un anillo cicloalquilo(C₄-C₇); (2) un anillo de 5-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 0 a 4 heteroátomos incluyendo W¹ seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo, amino, fenilo o alquilo(C₁-C₄);
- 15 B es un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo, amino, fenilo o alquilo(C₁-C₄);
- 20 W¹ es un átomo de carbono, de nitrógeno o un grupo CH;
- W² es un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo NH, CH₂ o SO₂;

y los antípodas ópticos o racematos y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I), o antípodas ópticos o racematos o sales o hidratos o solvatos de los mismos, como ingrediente activo.

- 25 Otros objetos de la presente invención son la síntesis de los compuestos de fórmula (I), así como la fabricación química y farmacéutica de los medicamentos que contienen estos compuestos, así como su utilización en métodos de tratamiento, lo que significa la administración a un mamífero a tratar, incluyendo el ser humano, de una cantidad/cantidades eficaz/eficaces de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, como tales o como medicamentos.
- 30 El término sustituyente "halógeno" denota átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. El término grupo alquilo(C₁-C₄) utilizado en la presente descripción denota grupos metilo, etilo y n-isopropilo y distintos grupos butilo. Estos grupos alquilo(C₁-C₄) pueden encontrarse en los grupos alcoxi(C₁-C₄) y los grupos hidroxialquilo(C₁-C₄).
- El anillo heterocíclico de 4-7 miembros en el sentido de R^a y R^b puede ser, por ejemplo, piperidina, pirrolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.
- 35 El anillo heterocíclico de 4-7 miembros en el sentido de P y B puede ser, por ejemplo, imidazol, triazol, oxazol, tiazol, tetrazol, furano, tetrahidrofurano, pirimidina, piridina, piperidina, pirrolidina, pirazina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

- 40 El anillo de 5-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático en el sentido de A puede ser, por ejemplo, imidazol, triazol, oxazol, tiazol, tetrazol, pirimidina, piridina, piperidina, pirrolidina, pirazina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

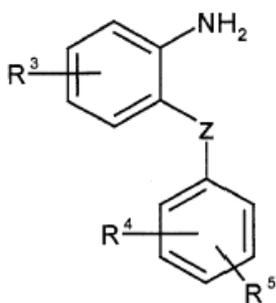
La invención se refiere igualmente a las sales de los compuestos de fórmula (I) formadas con ácidos o bases.

- 45 Se pueden utilizar tanto ácidos orgánicos como inorgánicos para la formación de las sales de adición de ácido. Ácidos inorgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Representantes de ácidos orgánicos monovalentes pueden ser, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y distintos ácidos butíricos, ácidos valéricos y ácidos cápricos. Representantes de ácidos orgánicos bivalentes pueden ser, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido succínico. Se pueden utilizar también otros ácidos orgánicos, tales como hidroxiaácidos, por ejemplo ácido cítrico, ácido tartárico, o ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo ácido benzoico o ácido salicílico, así como

5 ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo ácido metanosulfónico y ácido *p*-toluensulfónico. Un grupo especialmente valioso de sales por adición de ácido es aquel en el cual el componente ácido mismo no tiene ningún efecto terapéutico a la dosis aplicada o no tiene ninguna influencia desfavorable sobre el efecto del ingrediente activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. La razón por la cual las sales de adición de ácido, que no pertenecen a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, pertenecen a la presente invención es que, en determinados casos, pueden resultar ventajosas en la purificación y aislamiento de los compuestos deseados.

10 Entre las sales formadas con bases, son especialmente importantes las sales formadas con metales alcalinos, por ejemplo sodio, potasio, metales alcalinotérreos, por ejemplo calcio y magnesio, así como con amoníaco o aminas orgánicas. Estas últimas bases pueden tener otros sustituyentes, por ejemplo grupos hidroxilo o amino, que pueden influir, por ejemplo, en la solubilidad y manipulación del producto. Las sales formadas con bases son sales de adición de una base farmacéuticamente aceptables.

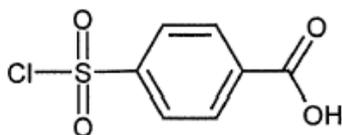
De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar mediante la reacción de un derivado amina de fórmula (II)



(II)

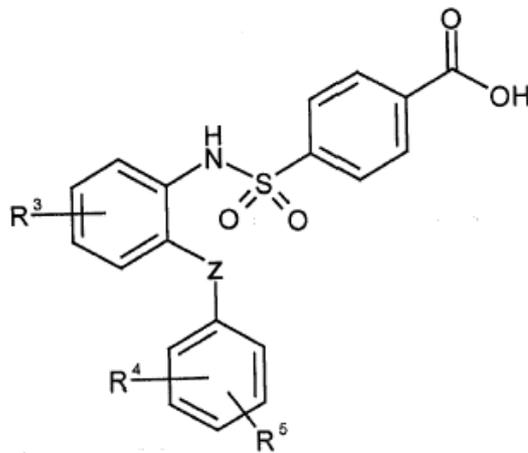
15

donde el significado de R³, R⁴ y R⁵ es el descrito anteriormente para la fórmula (I), con cloruro de sulfonilo de fórmula (III)



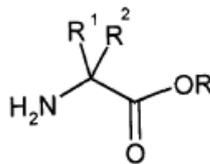
(III)

luego, el derivado de ácido fenilsulfamoilbenzoico así obtenido de fórmula (IV)



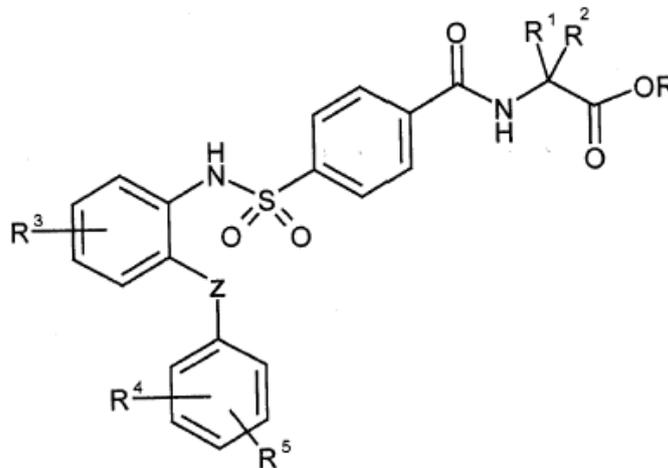
(IV)

donde el significado de R^3 , R^4 y R^5 es el descrito anteriormente para la fórmula (I), se somete a reacción con un aminoácido de fórmula (V)



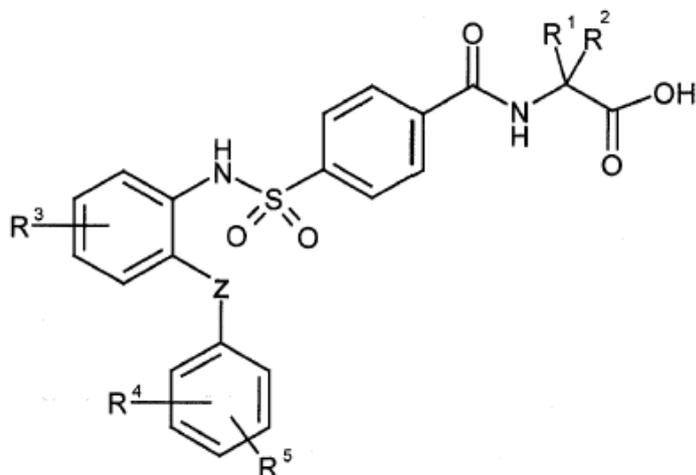
(V)

5 donde el significado de R^1 y R^2 es el descrito anteriormente para la fórmula (I) y R es alquilo(C₁-C₄) y el compuesto así obtenido de fórmula (VI)



(VI)

donde el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R es el definido anteriormente, se hidroliza para proporcionar un derivado de ácido carboxílico de fórmula (VII)



(VII)

donde el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es el definido anteriormente,

finalmente, este último se somete a reacción con un derivado amina Q y el derivado fenilsulfamoilbenzamida obtenido de fórmula (I), en caso dado, se puede transformar en otro compuesto de fórmula (I) mediante la introducción de nuevos sustituyentes y/o por modificación o eliminación de los existentes, y/o por la formación de una sal y/o por la liberación del compuesto de una sal.

La reacción de sulfonilación se lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado, preferentemente en presencia de una base. Las reacciones son seguidas por cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción necesario es de 6-20 horas. El desarrollo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo con distintos métodos:

- a) La mezcla de reacción se concentra y el producto se aísla por cristalización o extracción. Si el producto bruto no está suficientemente puro, se puede utilizar entonces una cromatografía de columna para su purificación. La cromatografía de columna se lleva a cabo en fase normal con Kieselgel 60 como adsorbente y distintos sistemas de disolventes, por ejemplo, n-hexano/acetato de etilo, cloroformo/metanol, diclorometano/acetato de etilo o cloroformo/acetona como eluyentes, o en fase inversa con cargas de tipo ODS-AQ de YMC-Pack (producidos por YMC) y acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético o acetonitrilo/agua/ácido acético como eluyente.
- b) La mezcla de reacción se vierte en agua helada y el producto se aísla por filtración o extracción. El producto bruto se cristaliza o purifica por cromatografía en columna tal como se describe anteriormente. Las estructuras de los productos se determinan por IR, NMR y espectrometría de masas.

- La hidrólisis del compuesto de fórmula (VI) se puede llevar a cabo con una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, preferentemente hidróxido de sodio o de litio, o con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico, preferentemente ácido trifluoroacético.

La formación del enlace amida se lleva a cabo preferentemente mediante la preparación de un derivado activo a partir de un ácido carboxílico de fórmula (IV) o (VII), el cual se somete a reacción respectivamente con un aminoácido de fórmula (V) o con una amina Q, preferentemente en presencia de una base.

La transformación de un ácido carboxílico en un derivado activo se puede llevar a cabo *in situ* durante la formación del enlace amida en un disolvente adecuado (por ejemplo dimetilformamida, acetonitrilo, hidrocarburos clorados o hidrocarburos o mezclas de los mismos). Los derivados activos pueden ser cloruros de ácido (por ejemplo preparados a partir de un ácido carboxílico con cloruro de tionilo), anhídridos mixtos (por ejemplo preparados a partir de un ácido carboxílico con clorofornato de isobutilo en presencia de una base, por ejemplo trietilamina), ésteres activos (por ejemplo preparados a partir de un ácido carboxílico con hidroxibenzotriazol (HOBt) y dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) en presencia de una base, por ejemplo trietilamina). Los derivados activos se pueden preparar a una temperatura que oscila entre 0°C y temperatura ambiente. Un aminoácido adecuado de fórmula (V) o una amina Q se añade como base o como sal formada con un ácido inorgánico a la solución o suspensión así obtenida en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, necesaria para la liberación de la amina. Las reacciones de condensación son seguidas de

una cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción necesario es de 6-20 horas. El desarrollo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo por medio de distintos métodos:

- 5 a) La mezcla de reacción se concentra y el residuo se cristaliza o extrae con un disolvente orgánico adecuado y, en caso dado, se purifica por cromatografía en columna. La cromatografía en columna se lleva a cabo en fase normal con Kieselgel 60 como adsorbente y distintos sistemas de disolventes, por ejemplo tolueno/metanol, cloroformo/metanol o tolueno/ acetona, como eluyentes, o en fase inversa con cargass de tipo ODS-AQ de YMC-Pack (producidos por YMC) y acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético o acetonitrilo/agua/ácido acético como eluyente.
- 10 b) La mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía en columna tal como se describe anteriormente para producir el producto puro.

Las estructuras de los productos se determinan por IR, NMR y espectrometría de masas.

15 Los derivados benzamida obtenidos de fórmula (I), independientemente del método de preparación, en caso dado, se pueden transformar en otro compuesto de fórmula (I) mediante la introducción de otros sustituyentes y/o la modificación y/o eliminación de los existentes, y/o por formación de sales con ácidos y/o por la liberación del derivado benzamida de fórmula (I) de las sales de adición de ácido obtenidas mediante tratamiento con una base y/o el derivado sulfonamida libre de fórmula (I) se puede transformar en una sal por tratamiento con una base.

20 Por ejemplo, la segmentación del grupo bencilo desde el grupo N-bencilo, que representa R^e, se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica o con cloroformiato de cloroetilo en un disolvente adecuado. Los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos hidroxilo libres pueden transformarse en los derivados aciloxi o sulfoxi con distintos agentes de acilación o sulfonilación. Las reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, en hidrocarburos clorados utilizando un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido como agente de acilación en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o carbonato de sodio). Los derivados de sulfonamida de fórmula (I) que contienen un grupo nitro pueden transformarse en aminas mediante reducción y las aminas luego pueden someterse a reacción para producir amidas de ácido, tal como se describe para la acilación de los grupos hidroxilo, o se pueden sintetizar derivados carbamato. Los grupos éster se pueden hidrolizar y los ácidos carboxílicos libres obtenidos se pueden transformar en amidas mediante su reacción con los derivados amino adecuados. El grupo N-(*tert*-butoxicarbonilo) puede ser separado con ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno). Los grupos ciano se pueden transformar en amida, N-hidroxiamidina o en distintos grupos heterocíclicos que contienen N.

30 La mayoría de los aminoácidos de fórmula (V) y de las aminas Q son comerciales o se pueden sintetizar mediante distintos métodos conocidos. En los Ejemplos se describe la síntesis de algunas nuevas aminas Q. Siguiendo estos procedimientos, se pueden preparar también otras aminas Q.

35 Los compuestos de la presente invención, así como sus sales o hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar como tales o adecuadamente en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones (medicamentos) pueden encontrarse en forma sólida, líquida o semilíquida y se pueden añadir materiales adyuvantes y auxiliares farmacéuticos de los que se utilizan comúnmente en la práctica, tales como vehículos, excipientes, diluyentes, estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, aditivos influyentes en el pH y en la presión osmótica, para dar sabor o aromatizar, así como aditivos que favorecen o proveen la formulación.

40 La dosificación necesaria para ejercer el efecto terapéutico puede variar dentro de amplios límites y se ajustará a los requisitos individuales en cada uno de los casos particulares, dependiendo de la etapa de la enfermedad, el estado y el peso corporal del paciente a tratar, así como de la sensibilidad del paciente con respecto al ingrediente activo, la vía de administración y el número de tratamientos diarios. La dosis particular del ingrediente activo que se debe utilizar puede ser determinada con toda seguridad por el médico de cabecera especializado en la técnica con conocimiento del paciente a tratar.

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo de acuerdo con la presente invención contienen normalmente de 0,01 a 100 mg de ingrediente activo en una única unidad de dosificación. Es posible, por supuesto, que la cantidad de ingrediente activo en algunas composiciones sobrepase los límites superiores o inferiores definidos anteriormente.

50 Las formas sólidas de las composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras o ampollas de polvo liofilizado útiles para la preparación de inyecciones. Las composiciones líquidas son composiciones inyectables y que se pueden infundir, medicamentos fluidos, fluidos de carga y gotas. Las composiciones semilíquidas pueden ser ungüentos, bálsamos, cremas, mezclas que se deben agitar y supositorios.

Para una administración única, conviene que las composiciones farmacéuticas comprendan unidades de dosificación que contienen la cantidad de ingrediente activo que ha de administrarse en una sola vez o varias veces

o una mitad, o una tercera o cuarta parte de la misma. Estas unidades de dosificación son, por ejemplo, tabletas que se pueden ranurar con ranuras, favoreciendo la partición por la mitad o en cuatro partes de la tableta, para administrar exactamente la cantidad necesaria de ingrediente activo.

5 Las tabletas se pueden revestir con una capa soluble en ácido para garantizar la liberación del contenido de ingrediente activo cuando abandona el estómago. Estas tabletas son tabletas entéricas recubiertas. Se puede lograr un efecto similar también encapsulando el ingrediente activo.

10 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden contener, por ejemplo, lactosa o almidón como excipientes, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidina o pasta de almidón como ligantes o agentes de granulación. Se añade almidón de patata o celulosa microcristalina como agentes de desintegración, pero se puede utilizar también ultraamilopectina o caseína formaldehído. Como antiadhesivos y lubricantes se puede utilizar talco, ácido silícico coloidal, estearina, estearato de calcio o de magnesio.

15 Las tabletas se pueden fabricar, por ejemplo, por granulación en húmedo, seguida de prensado. Los ingredientes activos y los excipientes mezclados, así como, en caso dado, parte de los desintegrantes, son granulados con una solución acuosa, alcohólica o alcohólica acuosa de los ligantes en un equipo apropiado, luego se seca el granulado. El resto de los agentes desintegrantes, lubricantes y antiadhesivos se añaden al granulado seco y se prensa la mezcla en una tableta. En caso dado, las tabletas se elaboran con una ranura de partición por la mitad para facilitar la administración.

20 Las tabletas pueden obtenerse directamente mediante prensado a partir de la mezcla del ingrediente activo y de los materiales auxiliares apropiados. En caso dado, se pueden revestir las tabletas con los aditivos comúnmente utilizados en la práctica farmacéutica, por ejemplo agentes estabilizadores, condimentos, colorantes tales como azúcar, derivados de la celulosa (metilcelulosa o etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.), plovinilpirrolidona, fosfato de calcio, carbonato de calcio, agentes alimenticios colorantes, aditivos alimenticios, agentes aromatizantes, pigmentos de óxido de hierro, etc. En el caso de las cápsulas, se rellenan éstas con la mezcla del ingrediente activo y de los materiales auxiliares.

25 Las composiciones líquidas orales, por ejemplo suspensiones, jarabes, elixires, pueden elaborarse utilizando agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes colorantes y aromatizantes.

30 Para la administración rectal, la composición se formula en supositorios o clísteres. El supositorio puede contener, aparte del ingrediente activo, un vehículo denominado "adepts para supositorios". Los vehículos pueden ser aceites vegetales, tales como aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈ (preferentemente aquellos con el nombre comercial Witepsol). El ingrediente activo se mezcla homogéneamente con el adepts parqa supositorios fundido y se moldean los supositorios.

35 Para la administración parenteral, la composición se formula como solución inyectable. Para fabricar la solución para inyección, los ingredientes activos se disuelven en agua destilada y/o en distintos disolventes orgánicos, tales como glicol éteres, en caso dado en presencia de solubilizantes, por ejemplo polioxietilensorbitano-monolaurato, -monooleato o -monoestearato (Tween 20, Tween 60, Tween 80). La solución para inyección puede contener también distintos materiales auxiliares, tales como agentes conservantes, por ejemplo tetraacetato de etilendiamina, así como agentes de ajuste del pH y tampones y, en caso dado anestésicos locales, por ejemplo lidocaína. La solución para inyección que contiene el ingrediente activo de la invención se filtra antes de rellenarse las ampollas y éstas se esterilizan después.

40 Si el ingrediente activo fuera higroscópico, entonces se puede estabilizar mediante liofilización.

Utilidades

45 Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la bradiquinina, en particular antagonistas selectivos del receptor B1 de la bradiquinina, y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento o la prevención de procesos dolorosos e inflamatorios. Los compuestos pueden resultar eficaces en el tratamiento del dolor, incluyendo, por ejemplo, el dolor crónico, particularmente el dolor inflamatorio, la hiperalgesia, dolor óseo y articular (osteoartritis), dolor por movimientos repetitivos, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor visceral (colitis ulcerativa, pancreatitis, cistitis, uveítis), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecología), dolor postoperatorio (síndrome de dolor postquirúrgico), dolor postraumático (por ejemplo esguinces o fracturas), dolor neuropático (neuralgia postherpética, lesión nerviosa, dolor del miembro fantasma, mononeuropatía, polineuropatía), dolor dental y dolor por cáncer. Además, para el tratamiento del dolor asociado a la angina, la menstruación, vasculopatías diabéticas, resistencia postcapilar o síntomas de diabetes asociados a la insuficiencia (por ejemplo hiperglicemia, diuresis, proteinuria, así como aumento de nitritos y excreción urinaria de calicreína), hiperalgesia diabética. Además, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento del angioedema, aterosclerosis, shock séptico, por ejemplo como agentes antihipovolémicos y/o antihipotensores, y en la sepsis. Se pueden utilizar como relajantes del músculo liso para el tratamiento del espasmo del tracto gastrointestinal o del útero. Además, los

compuestos de esta invención se pueden emplear adicionalmente para tratar trastornos inflamatorios de la piel, tales como psoriasis y eczema, y lesiones de la piel, incluyendo quemaduras y quemaduras solares (eritema provocado por UV y dolor). Los compuestos se pueden utilizar para tratar el dolor inflamatorio de diverso origen (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis, enfermedad hepática, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, nefritis, rinitis alérgica, rinitis vasomotora, uveítis, gingivitis), alergias. Estos compuestos se pueden emplear terapéuticamente para tratar la enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de agotamiento respiratorio adulto, bronquitis, neumonía, asma. Se pueden utilizar para controlar, limitar o invertir la hiperreactividad de las vías aéreas en el asma, para tratar el asma intrínseca y extrínseca, incluyendo el asma alérgica (atópica o no atópica), el asma ocupacional, viral o bacteriana exacerbada, otras asmas no alérgicas, "síndrome del niño jadeante", así como la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Pueden resultar eficaces contra la neumoconiosis, incluyendo la aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis. Además, pueden ser eficaces en algunos trastornos neurológicos, por ejemplo contra la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, el edema cerebral, dolores de cabeza, incluyendo el dolor de cabeza en racimo, migrañas, incluido su uso profiláctico y agudo, así como en trauma cerrado de cabeza.

Evaluación biológica

Ensayo funcional:

Evaluación de la potencia antagonista in vitro en los receptores B1 y B2 mediante la medida de la concentración citosólica de ión calcio con un fluorímetro lector de placas en células que expresan los receptores B1 o B2 humanos recombinantes

Cultivo celular

Células de ovario de hámster chino (CHO) expresando de forma estable los receptores B1 (CHO-B1, Euroscreen) o B2 (CHO-B2, Perkin-Elmer) humanos recombinantes se cultivaron en un Medio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía un 10% de Suero de Ternera Fetal (FCS), 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomycin, 0,25 µg/ml de anfotericina B, 1% de Medio Mínimo Esencial de Eagle (MEM), una solución de aminoácidos no esenciales, 600 µg/ml de G418, 1% de piruvato (para la línea celular de B2). Se mantuvieron las células a 37°C en una incubadora humidificada bajo una atmósfera 5% de CO₂/95% de aire y se traspararon 1:4 tres veces por semana. Se colocaron las células en placas a 1,5-2,5 x 10⁴ células/pocillo en microplacas estándar de 96 pocillos, se realizaron las medidas de la concentración citosólica de ión calcio ([Ca²⁺]_i) 1-2 días después de la puesta en placas de las células.

Medición fluorimétrica de la concentración citosólica de calcio

Se llevaron a cabo las medidas de [Ca²⁺]_i en células de CHO-B1 y CHO-B2 que expresan de forma estable los receptores B1 y B2 humanos respectivamente. Se cultivaron las células en microplacas estándar de 96 pocillos y, antes de la medida, se cargaron con un tinte fluorescente sensible al Ca²⁺, fluo-4/AM (2 µM): después de la eliminación del medio de cultivo, se añadió el tinte a las células (disueltas en un tampón de ensayo: 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 20 mM D-glucosa, 2 mM probenecid, 100 µl/pocillo) y se incubaron las células a 37°C en una incubadora humidificada bajo una atmósfera 5% de CO₂/95% de aire durante 40-120 minutos. Para interrumpir la carga de tinte, se lavaron las células dos veces con el tampón de ensayo. Después del lavado, se añadieron diversas concentraciones de los compuestos de ensayo (diluidos en un medio extracelular a partir de una solución stock en DMSO, la concentración final de DMSO era < 0,1%) o de tampón a cada pocillo, dependiendo del plan experimental. Después de la incubación a 37°C durante 20-25 minutos, la línea base y los cambios de [Ca²⁺]_i provocados por el agonista se midieron columna por columna con un fluorímetro lector de placas (Fluoroskan Ascent, Labsystems). La excitación y la detección de la emisión se llevaron a cabo desde el fondo de la placa. Filtros empleados para Fluo-4: filtro de excitación - 485 nm, filtro de emisión - 538 nm. La totalidad del proceso de medición se realizó a 37°C y fue controlada por un software hecho a medida. La potencia inhibidora de los compuestos de ensayo se evaluó midiendo la reducción en la elevación de [Ca²⁺]_i provocada por el agonista en presencia de distintas concentraciones de los compuestos. Los agonistas eran LysDABK para CHO-B1 y bradiquinina para las células CHO-B2. Los agonistas se aplicaron a una concentración EC₈₀, los valores EC₈₀ se obtuvieron a partir de curvas dosis-respuesta determinadas diariamente. Los datos sobre la fluorescencia se expresaron como ΔF/F (cambio de fluorescencia normalizada a la línea base). Todos los tratamientos de una sola placa se midieron en múltiples pocillos. Se promediaron los datos procedentes de todos los pocillos con el mismo tratamiento y se emplearon los valores medios para el análisis. La potencia inhibidora de un compuesto en un único punto de concentración se expresó como porcentaje de inhibición de la respuesta del agonista control. Las curvas sigmoidales concentración-inhibición se ajustaron a los datos (obtenidos de tres experimentos independientes como mínimo) y se determinaron los valores IC₅₀ como la concentración que produce la mitad de la máxima inhibición causada por el compuesto.

Los compuestos de referencia examinados medidos en las pruebas funcionales y de unión son los siguientes:

- 1) 4-{2-[(2,2-difeniletil)amino]-5-[4-[4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-1-piperidinil]sulfonil]benzoil}morfolina (NVP-SAA164, Br. J. Pharmacol. **144** (2005) 889-899); K_i 8 nM; IC_{50} : 33 nM;
- 2) (R)-N-[2,3-dihidro-2-oxo-5-(2-feniletil)-1-propil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]-N'-{4-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]fenil]urea (J. Med. Chem. **46** (2003) 1803-1806); K_i 0,59 nM; IC_{50} 1,9 nM;
- 5 3) N-[4-(1,4'-bipiperidin)-1'-ilfenil]-N'-[(3R)-2,3-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-oxo-1-propil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]urea (J. Med. Chem. **46** (2003) 1803-1806); K_i 13,4 nM; IC_{50} 64,5 nM.

Los datos de K_i e IC_{50} medimos para los compuestos de referencia están totalmente de acuerdo con los datos proporcionados en la literatura.

En la Tabla 1 se relacionan los compuestos más eficaces de esta invención medidos en el ensayo funcional.

10

Tabla 1

Ejemplo nº	B1 func.	Ejemplo nº	B1 func.
1.1	++++	2.34	++++
1.2	++++	3.1	++++
1.3	++++	3.2	++++
1.4	++++	3.3	++++
1.5	++++	3.4	++++
1.6	++++	3.5	++++
1.7	++++	3.6	++++
1.8	++++	3.7	++++
1.9	++++	3.8	++++
1.10	++++	3.9	++++
1.11	++++	3.10	++++
1.12	++++	3.13	++++
1.13	++++	3.14	++++
1.21	++++	3.15	++++
1.22	++++	3.16	++++
2.2	++++	3.17	++++
2.3	++++	11.1	+++
2.4	++++	11.2	+++
2.5	++++	11.3	++++
2.6	++++	11.4	++++
2.7	++++	11.5	++++
2.10	+++	11.6	++++
2.15	+++	11.7	++++
2.22	++++		

+ $IC_{50} > 0,5 \mu M$ ++ IC_{50} entre 0,1 y 0,5 μM +++ IC_{50} está 20 y 100 nM++++ $IC_{50} < 20$ nM

Ensayos de unión al receptor

1. Unión al receptor B1 humano recombinante de la bradiquinina

- 15 Los ensayos de unión se llevaron a cabo en receptores de bradiquinina-1 humanos recombinantes (expresados en células CHO) de acuerdo con la Euroscreen Technical Data Sheet (Cat. No.: ES-091). Se incubaron 20 μg de proteína/tubo con [3,4-prolil-3,4- $^3H(N)$]-[Des-Arg¹⁰]-Calidina como radioligando. La unión no específica se determinó en presencia de 10 μM de Lys-des-Arg⁹-Bradiquinina. El volumen final de incubación era de 250 μl . Las muestras se incubaron durante 15 minutos a 25°C, luego se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros GF/B
- 20 preimpregnados durante 1 hora como mínimo en 0,5% de PEI. La radioactividad se determinó por espectroscopía de escintilación líquida.

En la Tabla 2 se relacionan los compuestos más eficaces de esta invención medidos en el ensayo de unión.

Tabla 2

Ejemplo nº	Unión de B1	Ejemplo nº	Unión de B1
1.1	++++	2.34	++++
1.2	++++	3.1	++++
1.3	++++	3.2	++++
1.4	++++	3.3	++++
1.5	++++	3.4	++++
1.6	++++	3.5	++++
1.7	++++	3.6	++++
1.8	++++	3.7	++++
1.9	++++	3.8	++++
1.10	++++	3.9	++++
1.11	++++	3.10	++++
1.12	++++	3.13	++++
1.13	++++	3.14	++++
1.21	++++	3.15	++++
1.22	++++	3.16	++++
2.2	++++	3.17	++++
2.3	++++	11.1	+++
2.4	++++	11.2	+++
2.5	++++	11.3	++++
2.6	++++	11.4	++++
2.7	++++	11.5	++++
2.10	+++	11.6	++++
2.15	+++	11.7	++++
2.22	++++		

+ $K_i > 0,5 \mu\text{M}$ ++ K_i está 0,1 y 0,5 μM +++ K_i entre 20 y 100 nM++++ $K_i < 20$ nM

5 2. Unión al receptor B2 humano recombinante de la bradiquinina

Los ensayos de unión se llevaron a cabo en receptores de bradiquinina-2 humanos recombinantes (expresados en células CHO) de acuerdo con la Receptor Biology Technical Data Sheet (Cat. No.: RBHB2M) con modificaciones menores. Se incubaron 8,4 μg de proteína/tubo con [2,3-prolil-3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]-Bradiquinina como radioligando. La unión no específica se determinó en presencia de 5 μM de bradiquinina. El volumen final de incubación era de 200 μl . Las muestras se incubaron durante 90 minutos a +4°C, luego se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros GF/B preimpregnados durante 1 hora como mínimo en 0,5% de PEI. La radioactividad se determinó por espectroscopía de escintilación líquida.

Los compuestos mostraron una gran afinidad y selectividad (> 50 veces) para el receptor B1 humano en comparación con el receptor B2 humano según los ensayos tanto funcional como de unión.

15 La síntesis de los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención es ilustrada por los siguientes Ejemplos no limitativos.

Ejemplo de Referencia 1

Clorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il)piperidin-4-ilmetanona

a) 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

20 Se agitó a temperatura ambiente una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico (Aldrich) (21,88 g, 95,4 mmol), trietilamina (13,3 ml, 95,4 mmol) y HBTU [hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (Advanced Chem. Tech.)] (38,36 g, 101,0 mmol) en dimetilformamida seca (100 ml) durante cinco minutos antes de añadir N-metilpiperazina (10,6 ml, 95,5 mmol). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 mediante la adición de trietilamina, la mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche,

25 luego se concentró al vacío. El residuo se trató con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x250 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) (Merck) como adsorbente y cloroformo:metanol = 9:1 como eluyente, para producir 25,8 g (87%) del compuesto del título en forma de un aceite.

b) Clorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il)piperidin-4-ilmetanona

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25,8 g, 82,8 mmol), dioxano seco (500 ml) y cloruro de hidrógeno 6,5N en dioxano (275 ml) durante toda la noche, luego se diluyó con dietil éter y se agitó a 0°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con dietil éter y se secaron para producir 12,44 g (54%) del compuesto del título. P. fus.: 305-307°C (descomposición).

Ejemplo 1.1: 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-iletíl]etil}benzamida

a) *2,4-dicloro-1-(2-nitrofenoxi)benzeno*

Se agitó a 100°C durante 2 horas una mezcla de 1-fluor-2-nitrobenzeno (4,8 ml, 45,42 mmol), carbonato de potasio (13,8 g, 0,1 mol) y 2,4-diclorofenol (8,16 g, 50,06 mmol) en dimetilformamida seca (70 ml). Se retiraron por filtración los sólidos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió entre dietil éter e hidróxido de sodio 1N, la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para producir 11,69 g (91%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillento, que se solidifica en reposo. P. fus.: 58-59°C. MS (EI) 285,2 (MH⁺). Lit. [*Chem. Heterocycl. Compd. (Trad. Inglesa)* 11 (1975) 1356-1358] P. fus.: 57-58°C.

b) *2-(2,4-diclorofenoxi)fenilamina* [*Chem. Abstr.* 84 (1976) 164313q]

A una solución agitada de 2,4-dicloro-1-(2-nitrofenoxi)benzeno (3,5 g, 12,32 mmol) en acetato de etilo (60 ml) se añadió dihidrato de cloruro estannoso (13,89 g, 61,6 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas antes de ser templada con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (192 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para producir 3,1 g (99%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillento: MS (EI) 255,2 (MH⁺).

c) *Ácido 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico*

Bajo atmósfera de argón, a una solución enfriada con hielo de 2-(2,4-diclorofenoxi)fenilamina (0,5 g, 1,97 mmol) en piridina seca (5 ml) se añadió poco a poco ácido 4-clorosulfonilbenzoico (0,45 g, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó al vacío, el residuo se trató con ácido clorhídrico 1N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash utilizando Kieselgel 60 (0,015-0,040 mm) como adsorbente (Merck) y cloroformo:metanol:ácido acético = 294:6:1 como eluyente, para producir 0,6 g (70%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro, que cristalizó a partir de dietil éter - éter de petróleo. MS (EI) 439,3 (MH⁺).

d) *{4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

Se agitó a temperatura ambiente una solución de ácido 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico (8,207 g, 18,7 mmol), trietilamina (5,2 ml, 37,4 mmol) y HBTU (8,24 g, 21,7 mmol) en dimetilformamida seca (150 ml) durante cinco minutos antes de añadir clorhidrato de etil éster de glicina (Aldrich) (2,614 g, 18,7 mmol). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 mediante la adición de trietilamina, la mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se trató con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml), los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) (Merck) como adsorbente y n-hexano:acetato de etilo = 2:1 como eluyente, para producir 7,68 g (78%) del compuesto del título. MS (EI) 524 (MH⁺).

e) *Ácido {4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

A una solución agitada de {4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo (7,68 g, 14,67 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (36 ml), agua (18 ml) y metanol (18 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,09 g, 73,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1M, el sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 6,76 g (93%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillento. MS (EI) 496,2 (MH⁺).

f) *4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-iletíl]etil}benzamida*

A una solución agitada de ácido {4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (42 mg, 0,085 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (0,2 ml), se añadió 1-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazina (EMKA-

5 Chemie) (18 mg, 0,1 mmol), HBTU (46 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (60 μ l, 0,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,015-0,040 mm) como adsorbente (Merck) y una elución en gradiente que empezaba con un 100% del eluyente A y un procesamiento hasta una mezcla del 70% de A y 30% del eluyente B durante un período de 15 minutos (eluyente A: cloroformo; eluyente B: metanol que contenía un 5% de hidróxido de amonio), para producir 45,8 mg (82%) del compuesto del título. MS (EI) 661,2 (MH⁺).

Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon a partir de ácido {4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 1.1/e) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

10

Tabla 1

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH ⁺)
1.2	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	635,2
1.3	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-dietilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	663,2
1.4	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]etil}benzamida	675,2
1.5	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	675,2
1.6	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)piperidin-1-il]etil}benzamida	660,2
1.7	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)etil}benzamida	642,1
1.8	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	705,2
1.9	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-piperidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]etil}benzamida	689,2
1.10	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	649,2
1.11	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-[1,4]diazepan-1-il]etil}benzamida	689,2
1.12	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	691,2
1.13	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-iletal)piperazin-1-il]etil}benzamida	675,2
1.14	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletal)piperazin-1-il]etil}benzamida	675,2
1.15	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-morfolin-4-iletal)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	677,2
1.16	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletal)piperazin-1-il]etil}benzamida	689,2
1.17	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(metilfenil-carbamoil)metil]piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	711,2
1.18	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	691,2
1.19	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)etil}benzamida	642,2
1.20	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	689,2
1.21	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etil}benzamida	632,2
1.22	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil}benzamida	579,2
1.23	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	652,2
1.24	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil}benzamida	640,2
1.25	N-(2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida	646,2

1.26	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletel)benzamida	563,2
1.27	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-oxopiperidin-1-il)etil]benzamida	577,1
1.28	N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida	577,1
1.29	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)benzamida	549,1
1.30	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)benzamida	565,1
1.31	N-[2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida	588,1
1.32	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-trifluorometilpiperidin-1-il)etil]benzamida	631,1
1.33	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletel)benzamida	581,1
1.34	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	577,1
1.35	N-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida	668,1
1.36	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	658,1
1.37	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-etanosulfonilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	656,1
1.38	1-(2-[4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-benzoilamino]acetil)piperidin-4-carboxilamida	606,1
1.39	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	593,2
1.40	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]benzamida	578,1
1.41	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	593,1
1.42	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	607,1
1.43	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	565,1
1.44	N-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida	606,1
1.45	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]etil]benzamida	662,1
1.46	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(3-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	656,1
1.47	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-2-oxoetil]benzamida	613
1.48	N-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida	618,2
1.49	4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	592,1

Ejemplo 2.1: Clorhidrato de N-[2-oxo-2-[(S)-2-(piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida

a) *Ácido 4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoico*

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-fenoxifenilamina (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 370,2 (MH⁺).

b) *[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetato de etilo*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d. MS (EI) 455,2 (MH⁺).

10 c) *Ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acético*

Se preparó el compuesto del título a partir de [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 427,2 (MH⁺).

d) *Bencil éster de ácido (S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]- acetil}pirrolidin-2-carboxílico*

5 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acético y clorhidrato de bencil éster de L-prolina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d. MS (EI) 614,3 (MH⁺).

e) *Ácido (S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil}pirrolidin-2-carboxílico*

Se preparó el compuesto del título a partir de bencil éster de ácido (S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil}pirrolidin-2-carboxílico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 524,2 (MH⁺).

10 e) *Tert-butil éster de ácido 4-((S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)- benzoilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil}pirrolidin-2-carboxílico y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d. MS (EI) 714,3 (M+Na⁺).

15 g) *Clorhidrato de N-{2-oxo-2-[(S)-2-(piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-il]etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida*

20 A una solución agitada de *tert*-butil éster de ácido 4-((S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico (0,115 g, 0,166 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 9M en etanol (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió dietil éter (20 ml), los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con dietil éter y se secaron para producir 0,089 g (89%) del compuesto del título. MS (EI) 592,2 (MH⁺).

Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon a partir de ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acético (Ejemplo 2.1/c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

Tabla 2

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH ⁺)
2.2	N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)piperazin-1-il]etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	592,2
2.3	N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	566,2
2.4	N-{2-[4-(2-dietilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	594,2
2.5	N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	606,2
2.6	N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	580,2
2.7	N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)piperidin-1-il]etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	591,2
2.8	N-{2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	577,2
2.9	N-{2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	563,2
2.10	N-{2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	510,2
2.11	N-{2-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	583,2
2.12	N-{2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	571,2
2.13	N-{2-oxo-2-piperidin-1-iletal}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	494,2
2.14	N-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	620,2
2.15	1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil}-piperidin-4-carboxilamida	537,2
2.16	N-{2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	524,2
2.17	N-{2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	510,2
2.18	N-{2-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	538,2
2.19	N-{2-oxo-2-(4-oxopiperidin-1-il)etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	508,2

2.20	N-[2-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	524,2
2.21	N-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	509,2
2.22	N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	524,2
2.23	N-[2-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	538,2
2.24	N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	508,2
2.25	N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletal)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	480,2
2.26	N-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	496,2
2.27	N-(2-Oxo-2-tiomorfolin-4-iletal)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	512,2
2.28	N-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	544,1
2.29	N-[2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	519,2
2.30	N-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	537,2
2.31	N-[2-oxo-2-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	593,2
2.32	N-[2-[4-(3-hidroxi-fenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	587,2
2.33	N-[2-[4-(4-hidroxi-fenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	587,2
2.34	N-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	592,1
2.35	N-[2-(4-morfolin-4-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	579,2
2.36	N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	523,2
2.37	N-[2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	570,2
2.38	N-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	599,2
2.39	N-[2-[4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	589,2
2.40	N-[2-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	589,2
2.41	N-[2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	589,2
2.42	N-[2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	599,2
2.43	N-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	549,2
2.44	N-[2-oxo-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	579,2
2.45	N-[2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	577,2
2.46	N-[2-[4-(4-cianofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	596,2
2.47	N-[2-(4-etanosulfonilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	587,2
2.48	N-[2-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	596,2
2.49	N-[2-(4-ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	591,2
2.50	N-[2-(octahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	548,2
2.51	(1-[2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil]-piperidin-4-il)acetato de metilo	566,2
2.52	N-[2-oxo-2-[4-(3-piperidin-4-ilpropil)piperidin-1-il]etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	619,3
2.53	N-[2-(4-cianometilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	533,2
2.54	N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	496,1
2.55	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	530,2
2.56	N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	508,2
2.57	(2-hidroxietyl)amida de ácido 1-[2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil]piperidin-4-carboxílico	581,2

2.58	N-[2-(4-acetilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	551,2
2.59	N-[2-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	587,2
2.60	Cicloheptilamida de ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]acetil}piperidin-4-carboxílico	633,2
2.61	N-[2-((S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	597,2
2.62	Dimetilamida de ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]acetil}piperidin-4-carboxílico	565,4
2.63	N-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida	524,4
2.64	Tert-butilamida de ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]acetil}piperidin-4-carboxílico	593,4
2.65	N-(2-azocan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	522,4

Ejemplo 3.1: 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il- etil)piperazin-1-il]etil}benzamida

a) *Ácido 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoico*

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-aminobenzofenona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 382,2 (MH⁺).

b) *[4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoilamino]acetato de etilo*

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d. MS (EI) 867,2 (MH⁺).

c) *Ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoilamino]acético*

10 Se preparó el compuesto del título a partir de [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 439,2 (MH⁺).

d) *4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)piperazin-1-il]etil}benzamida*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoilamino]acético y 1-(2-pirrolidin-1-iletel)piperazina (EMKA-Chemie) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 604,2 (MH⁺).

15 Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon a partir de ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoilamino]acético (Ejemplo 3.1/c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

Tabla 3

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH ⁺)
3.2	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	578,2
3.3	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-benzamida	506,2
3.4	N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzamida	520,2
3.5	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	531,2
3.6	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)etil]benzamida	574,2
3.7	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	520,2
3.8	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-[4-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	618,2
3.9	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	536,2
3.10	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	550,2
3.11	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-benzamida	492,2
3.12	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	508,2
3.13	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]etil}benzamida	618,2
3.14	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-[4-(3-dimetilamino-propil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	592,2
3.15	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)piperidin-1-il]etil}benzamida	603,2

3.16	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	522,2
3.17	1-[2-[4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoilamino]acetil]-piperidin-4-carboxilamida	549,2
3.18	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-benzamida	508,2
3.19	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]benzamida	521,2
3.20	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-ilet)benzamida	524,2
3.21	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-2-oxoetil]benzamida	556,1
3.22	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	536,2
3.23	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-[1,4]diazepan-1-il]etil]benzamida	632,5
3.24	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-(4-oxopiperidin-1-il)etil]benzamida	520,3

Ejemplo 4.1: 4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)benzamida

a) *Ácido 4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico*

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilamina [*Yakugaku Zasshi*; **88** (1968) 1361, 1365; *Chem. Abstr.*; **70** (1969) 68312] de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 406,3 (MH⁺).

b) *{4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d.

c) *Ácido {4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

10 Se preparó el compuesto del título a partir de {4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 463,1 (MH⁺).

d) *4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)benzamida*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido {4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético y piperidina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 533,3 (MH⁺).

15 Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon a partir de ácido {4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 4.1/c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

Tabla 4

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH ⁺)
4.2	N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida	544,4
4.3	4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	546,3
4.4	4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	560,3
4.5	4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	574,4
4.6	4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]benzamida	607,4
4.7	4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)piperidin-1-il]etil]benzamida	627,5

20 **Ejemplo 5.1: 4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida**

a) *2-cloro-4-fluor-1-(2-nitrofenoxi)benzeno*

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-cloro-4-fluorofenol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/a.

b) *2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilamina*

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-cloro-4-fluor-1-(2-nitrofenoxi)benzeno de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/b.

c) *Ácido 4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico*

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilamina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 422,1 (MH⁺).

d) *{4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d.

e) *Ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

10 Se preparó el compuesto del título a partir de {4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 479 (MH⁺).

f) *4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético y 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 562,3 (MH⁺).

15 Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon a partir de ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 5.1/c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

Tabla 5

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH⁺)
5.2	4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-il]etil}benzamida	644,4
5.3	4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-il]etil}benzamida	658,5
5.4	4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil}benzamida	643,4
5.5	4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	576,3
5.6	1-(2-{4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-benzoilamino}acetil)piperidin-4-carboxilamida	589,3
5.7	4-[2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	644,4

20 **Ejemplo 6.1: 4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-il]etil}benzamida**

a) *Ácido 4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoico*

Se preparó el compuesto del título a partir de (2-aminofenil)-(2,4-diclorofenil)metanona [Synthesis, (1980) 677-688] y ácido 4-clorosulfonilbenzoico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 451 (MH⁺).

25 b) *{4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d. MS (EI) 536,1 (MH⁺).

c) *Ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

30 Se preparó el compuesto del título a partir de etil éster del ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 508 (MH⁺).

d) *4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-il]etil}benzamida*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético y 1-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazina (EMKA-Chemie) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 673,2 (MH⁺).

- 5 Los compuestos de la Tabla 6 se prepararon a partir de ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 6.1/c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

Tabla 6

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH ⁺)
6.2	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-piperidin-1-iletíl)piperazin-1-iletíl]benzamida	701,4
6.3	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-iletíl]benzamida	687,2
6.4	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	661,4
6.5	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-iletíl]benzamida	672,4
6.6	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	591,2
6.7	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	605,2
6.8	1-(2-{4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-benzoilamino}acetil)piperidin-4-carboxilamida	618,3
6.9	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	673,4

Ejemplo 7.1: 4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida

- 10 a) *Ácido 4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico*

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-fluorofenoxi)fenilamina [*Helv. Chim. Acta*; **48** (1965) 336-347] de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 388,2 (MH⁺).

- b) *{4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

- 15 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d.

- c) *Ácido {4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

Se preparó el compuesto del título a partir de {4-[2-(4-fluorofenoxi)-fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 445,1 (MH⁺).

- d) *4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida*

- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido {4-[2-(4-fluorofenoxi)-fenilsulfamoil]benzoilamino}acético y 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 528,4 (MH⁺).

Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon a partir de ácido {4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 7.1/c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

25

Tabla 7

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH ⁺)
7.2	4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)benzamida	512,3
7.3	4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida	542,4
7.4	4-[2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}benzamida	556,2

Ejemplo 8.1: N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)fenilsulfamoil]benzamida

- a) *Ácido 4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)fenilsulfamoil]benzoico*

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-trifluorometilfenoxi)-fenilamina [*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* (1976) 1279-1285] de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 438,0 (MH⁺).

b) *{4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

5 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d.

c) *Ácido {4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

Se preparó el compuesto del título a partir de {4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 475,2 (MH⁺).

d) *N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)fenilsulfamoil]benzamida*

10 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido {4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético y 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 578,3 (MH⁺).

Ejemplo 9.1: N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)fenilsulfamoil]benzamida

a) *Ácido 4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzoico*

15 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-trifluorometoxifenoxi)-fenilamina [*J. Med. Chem.* **13** (1970) 295-297] de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 454,1 (MH⁺).

b) *{4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d.

20 c) *Ácido {4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

Se preparó el compuesto del título a partir de {4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 511 (MH⁺).

d) *N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)- fenilsulfamoil]benzamida*

25 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido {4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético y 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 594,3 (MH⁺).

Los compuestos de la Tabla 9 se prepararon a partir de ácido {4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 9.1/c) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

Tabla 9

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH⁺)
9.2	<i>N-[2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-il]-etil]-4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzamida</i>	676,5
9.3	<i>N-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzamida</i>	676,5

30

Ejemplo 10.1: 4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4- hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida

a) *4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrofenoxi)benceno*

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromo-2-clorofenol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/a. MS (EI) 329,3 (MH⁺).

35 b) *2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilamina*

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrofenoxi)benzeno de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/b. MS (EI) 300,2 (MH⁺).

c) *Ácido 4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico*

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-fenilamina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/c. MS (EI) 483,4 (MH⁺).

d) *{4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoico y clorhidrato de etil éster de glicina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/d.

e) *Ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético*

10 Se preparó el compuesto del título a partir de {4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acetato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/e. MS (EI) 541,1 (MH⁺).

f) *4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida*

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético y 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f. MS (EI) 623,3 (MH⁺).

15 Los compuestos de la Tabla 10 se prepararon a partir de ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 10.1/e) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.1/f.

Tabla 10

Ejemplo	Nombre	MS (EI) (MH ⁺)
10.2	4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)piperazin-1-il]etil}benzamida	705,4
10.3	4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]etil}benzamida	720,4
10.4	4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)piperidin-1-il]etil}benzamida	705,4
10.5	1-(2-{4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-benzoilamino}acetil)piperidin-4-carboxilamida	651,3
10.6	4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)2-oxoetil]benzamida	638,3
10.7	4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida	706,4

20 **Ejemplo 11.1: Clorhidrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxi-fenilsulfamoil)benzamida**

A una solución agitada de ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzoilamino]-acético (Ejemplo 2.1/c) (36 mg, 0,085 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (0,2 ml) así como *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (Fluka) (20 mg, 0,1 mmol), se añadió HBTU (46 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (30 µl, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,015-0,040 mm) como adsorbente (Merck) y una elución en gradiente que empezaba con un 100% del eluyente A y un procesamiento hasta un 100% del eluyente B durante un período de 20 minutos (eluyente A: n-hexano; eluyente B: acetato de etilo). El compuesto purificado se disolvió en acetato de etilo (0,5 ml), se añadió de cloruro de hidrógeno 2,5M en acetato de etilo (2,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó al vacío para producir 29 mg (62%) del compuesto del título. MS (EI) 509,2 (MH⁺).

Ejemplo 11.2: Clorhidrato de N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletel)-4-(2-fenoxi-fenilsulfamoil)benzamida

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido [4-(2-fenoxi-fenilsulfamoil)benzoilamino]acético (Ejemplo 2.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 495,2 (MH⁺).

35 **Ejemplo 11.3: Clorhidrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido [4-(2-fenoxi-fenilsulfamoil)benzoilamino]acético (Ejemplo 2.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperidin-4-ilcarbámico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 509,0 (MH⁺).

Ejemplo 11.4: Clorhidrato de 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)benzamida

5 Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 1.1/e) y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 564,2 (MH⁺).

Ejemplo 11.5: Clorhidrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida

10 Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 1.1/e) y *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (Fluka) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 578,2 (MH⁺).

Ejemplo 11.6: Clorhidrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título a partir del ácido [4-(2-benzoil-fenilsulfamoil)benzoilamino]acético (Ejemplo 3.1/c) y *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (Fluka) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 521,2 (MH⁺).

Ejemplo 11.7: Clorhidrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)benzamida

20 Se preparó el compuesto del título a partir del ácido [4-(2-benzoil-fenilsulfamoil)benzoilamino]acético (Ejemplo 3.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 507,2 (MH⁺).

Ejemplo 11.8: Clorhidrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzamida

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido [4-(2-benzoil-fenilsulfamoil)benzoilamino]acético (Ejemplo 3.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperidin-4-ilcarbámico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 521,2 (MH⁺).

25 **Ejemplo 11.9: Clorhidrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 1.1/e) y *tert*-butil éster de ácido piperidin-4-ilcarbámico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 577,2 (MH⁺).

30 **Ejemplo 11.10: Clorhidrato de 4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[5-fluor-2-(4-fluorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 4.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 531,2 (MH⁺).

35 **Ejemplo 11.11: Clorhidrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 6.1/c) y *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (Fluka) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 589,3 (MH⁺).

40 **Ejemplo 11.12: Clorhidrato de 4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 6.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 575,3 (MH⁺).

45 **Ejemplo 11.13: Clorhidrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorobenzoil)fenilsulfamoil]benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 6.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperidin-4-ilcarbámico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 589,3 (MH⁺).

5 **Ejemplo 11.14: Clorhidrato de *N*-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 9.1/c) y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 579,3 (MH⁺).

10 **Ejemplo 11.15: Clorhidrato de 4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]- *N*-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)benzamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)fenilsulfamoil]benzoilamino}acético (Ejemplo 10.1/e) y *tert*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (Aldrich) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11.1. MS (EI) 609,2 (MH⁺).

Ejemplo 12: *N*-((*S*)-2-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxi- fenilsulfamoil)benzamida

15 Una mezcla agitada de *N*-[2-((*S*)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida (Ejemplo 2.61) (46 mg, 0,077 mmol) y un Pd/C 10% (10 mg) en ácido acético (5 ml) se hidrogenó a 5 bar a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,015-0,040 mm) (Merck) como adsorbente y cloroformo:metanol:hidróxido de amonio = 9:1:0,1 como eluyente, para producir
20 37,9 mg (97%) del compuesto del título. MS (EI) 507,1 (MH⁺).

Ejemplo 13: Preparación de composiciones farmacéuticas

a) *Tabletas*

Se mezclaron 0,01-50% de ingrediente activo de fórmula (I), 15-50% de lactosa, 15-50% de almidón de patata, 5-15% de polivinilpirrolidona, 1-5% de talco, 0,01-3% de estearato de magnesio, 1-3% de dióxido de silicio coloidal y 2-7% de ultramilopectina, luego se granularon por granulación en húmedo y se prensaron en tabletas.

b) *Grageas, tabletas recubiertas de película*

Las tabletas elaboradas de acuerdo con el método descrito anteriormente se revistieron con una capa compuesta de una película enterosoluble o gastrosoluble, o de azúcar y talco. Se pulieron las grageas mediante una mezcla de cera de abeja y cera de carnauba.

30 c) *Cápsulas*

Se mezclaron perfectamente 0,01-50% de ingrediente activo de fórmula (I), 1-5% de sulfato de lauril-sodio, 15-50% de almidón, 15-50% de lactosa, 1-3% de dióxido de silicio coloidal y 0,01-3% de estearato de magnesio, se pasó la mezcla por un tamiz y se rellenaron cápsulas de gelatina dura con la misma.

d) *Suspensiones*

35 Ingredientes: 0,01-15% de ingrediente activo de fórmula (I), 0,1-2% de hidróxido de sodio, 0,1-3% de ácido cítrico, 0,05-0,2% de nipagina (4-hidroxibenzoato de metil-sodio), 0,005-0,02% de nipasol, 0,01-0,5% de carbopol (ácido poliacrílico), 0,1-5% de etanol al 96%, 0,1-1% de agente aromatizante, 20-70% de sorbitol (solución acuosa al 70%) y 30-50% de agua destilada.

40 A la solución de nipagina y ácido cítrico en 20 ml de agua destilada, se añadió carbopol por pequeñas partes bajo fuerte agitación, y se dejó reposar la solución durante 10-12 horas. Luego, se añadieron bajo agitación el hidróxido de sodio en 1 ml de agua destilada, la solución acuosa de sorbitol y finalmente el aroma etanólico de frambuesa. A este soporte, se añadió el ingrediente activo por pequeñas partes y se suspendió con un homogeneizador de inmersión. Finalmente, se llenó la suspensión hasta el volumen final deseado con agua destilada y el jarabe en suspensión se pasó por un equipo de molienda coloidal.

45 e) *Supositorios*

Para cada supositorio, se mezclaron perfectamente 0,01-15% de ingrediente activo de fórmula (I) y 1-20% de lactosa, luego un 50-95% de adeps para supositorios (por ejemplo Witepsol 4), se derritió, se enfrió a 35°C y la

mezcla de ingrediente activo y lactosa se mezcló en el mismo con un homogeneizador. La mezcla obtenida se moldeó en formas refrigeradas.

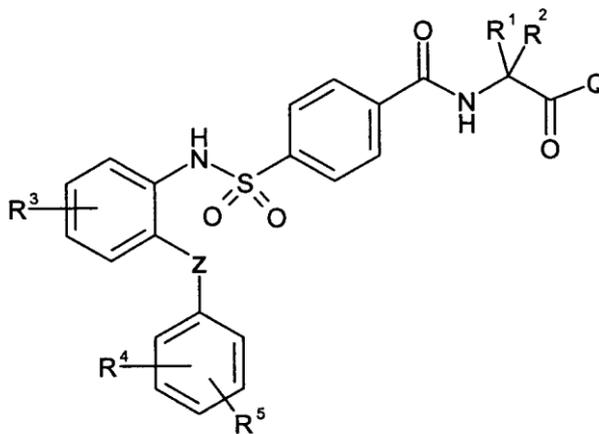
f) *Composiciones para ampollas de polvo liofilizado*

- 5 Una solución al 5% de manitol o lactosa se elaboró con agua bidestilada para inyecciones y la solución se filtró para obtener una solución estéril. Una solución al 0,01-5% de ingrediente activo de fórmula (I) se elaboró también con agua bidestilada para inyecciones y se filtró esta solución para obtener una solución estéril. Estas dos soluciones se mezclaron en condiciones asépticas, se rellenaron ampollas con partes de 1 ml, el contenido de las ampollas se liofilizó y se sellaron las ampollas bajo nitrógeno. El contenido de las ampollas se disolvió en agua estéril o en una solución acuosa estéril al 0,9% (fisiológica) de cloruro de sodio antes de su administración.

10

REIVINDICACIONES

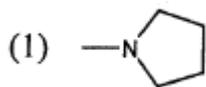
1. Derivados de fenilsulfamoilbenzamida antagonistas del receptor B1 de la bradiquinina de fórmula (I):



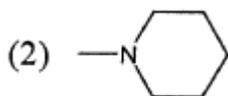
(I)

donde

- 5 R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
- R^2 se selecciona de entre (1) un átomo de hidrógeno; (2) un grupo alquilo(C₁-C₆) de lineal o ramificado; (3) $-(CH_2)_n-NH_2$; (4) $-(CH_2)_n-OH$; (5) $-(CH_2)_n-CO-NH_2$; (6) $-(CH_2)_n-COOR^c$; (7) bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o átomos de halógeno; o
- R^1 y R^2 y el átomo de carbono al cual ambos están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros,
- 10 R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, nitro, amino o amino sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₄); trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluorometoxi, alcoxycarbonilo(C₁-C₄), el grupo $-C(=O)-NH_2$ o hidroxilo;
- Z se selecciona de entre (1) un enlace simple; (2) un átomo de oxígeno; (3) un grupo CH₂; (4) un grupo CO; (5) un grupo NR^c; (6) un átomo de S; (7) un grupo SO₂;
- 15 Q se selecciona entre

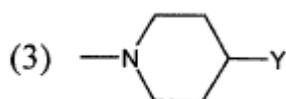


, opcionalmente sustituido con un grupo $-(CH_2)_m-OH$, o $-(CH_2)_n-X-P$;

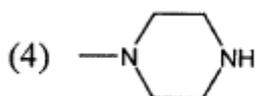


, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₄), uno o más átomos de halógeno, un grupo $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-CO-NH_2$, un grupo trifluorometilo, oxo, un grupo $-(CH_2)_m-CN$; un grupo $-NH-CO$ -(alquilo(C₁-C₄)), un grupo $-NH-SO_2$ -(alquilo(C₁-C₄)), un grupo $-(CH_2)_m-COOR^c$, un grupo $CO-NR^cR^d$, un grupo alcoxi(C₁-C₄), un grupo $-NH-CO-(CH_2)_m-CF_3$, un grupo $-NH-SO_2-CH_2-CF_3$;

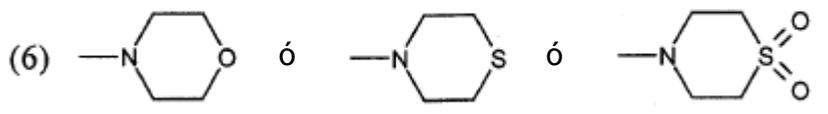
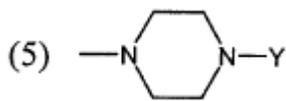
20



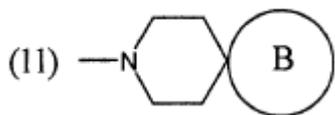
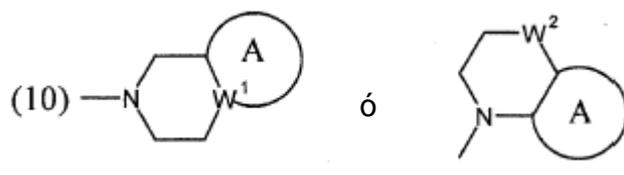
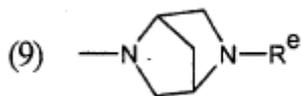
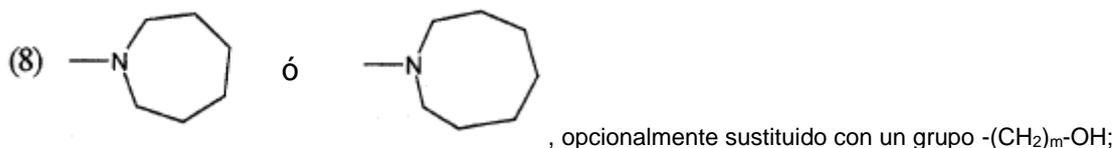
;



, opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo -SO₂-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo -CO-(alquilo(C₁-C₄)), un grupo -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-OH, un grupo -(CH₂)_m-OH, un grupo -SO₂-NR^cR^d, un grupo -CO-NR^cR^d;



5



10

Y se selecciona entre (1) -(CH₂)_n-NR^aR^b; (2) un grupo -(CH₂)_n-X-P;

n es un número entero de 0 a 6;

m es un número entero de 0 a 3;

15

X se selecciona de entre (1) un enlace simple, (2) un átomo de oxígeno; (3) un grupo CO-NR^c; (4) un grupo CO ó SO₂;

P se selecciona de entre (1) un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomo de halógeno, grupo hidroxilo, ciano, amino o alquilo(C₁-C₄); (2) un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S, SO₂

y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos oxo, hidroxilo, ciano, amino o alquilo(C₁-C₄); (3) un grupo cicloalquilo(C₅-C₈);

R^a y R^b son (1) un átomo de hidrógeno, con la condición de que R^a y R^b no sean a la vez átomos de hidrógeno; (2) un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; (3) R^a y R^b y el átomo de nitrógeno al cual están ambos unidos forman un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 0 a 3 heteroátomos (además del átomo de nitrógeno al cual están unidos R^a y R^b) seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo o alquilo(C₁-C₄);

R^c es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo hidroxialquilo(C₁-C₄), un grupo cicloalquilo(C₃-C₈).

R^e es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo bencilo;

A es (1) un anillo cicloalquilo(C₄-C₇); (2) un anillo de 5-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 0 a 4 heteroátomos incluyendo W¹ seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo, amino, fenilo o alquilo(C₁-C₄);

B es un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, SO₂ y N; donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo oxo, ciano, hidroxilo, amino, fenilo o alquilo(C₁-C₄);

W¹ es un átomo de carbono, de nitrógeno o un grupo CH;

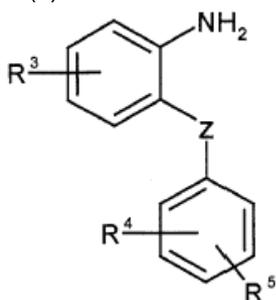
W² es un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo NH, CH₂ o SO₂;

y los antípodas ópticos o racematos y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo: 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)il]piperazin-1-il]etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(2-dietilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)il]piperidin-1-il]etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenil-sulfamoil]-N-[2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)[1,4]-diazepan-1-il]-2-oxoetil]-benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-[4-(3-piperidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-[1,4]-diazepan-1-il]etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-ilet)il]piperazin-1-il]etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etil]benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenil-sulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida; N-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenil-sulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)il]piperazin-1-il]etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; N-[2-[4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; N-[2-[4-(2-dietilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; N-[2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; N-[2-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; N-[2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)il]-piperidin-1-il]etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; 1-[2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]acetil]piperidin-4-carboxilamida; N-[2-(4-hidroxiacetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; N-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-4-(2-fenoxi-fenilsulfamoil)benzamida; clorhidrato de N-[2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; clorhidrato de N-[2-oxo-2-piperazin-1-ilet)il]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; clorhidrato de N-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)benzamida; clorhidrato de 4-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-piperazin-1-ilet)il]-benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilet)il]piperazin-1-il]-2-ilet)il]benzamida; 4-(2-benzoilfenil-sulfamoil)-N-[2-[4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-piperidin-1-ilet)il]benzamida; N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida; 4-(2-benzoil-fenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-(4-

trifluorometil-piperidin-1-il)etil]benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-{2-[4-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-{2-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]etil}benzamida; 4-(2-benzoilfenil-sulfamoil)-*N*-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)piperidin-1-il]etil}-benzamida; 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]benzamida; 1-{2-[4-(2-benzoilfenilsulfamoil)benzoilamino]acetil}-piperidin-4-carboxilamida; clorhidrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)benzamida; clorhidrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-*N*-(2-oxo-2-piperazin-1-iletal)benzamida.

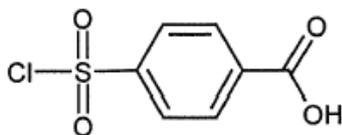
3. Proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un derivado amina de fórmula (II)



(II)

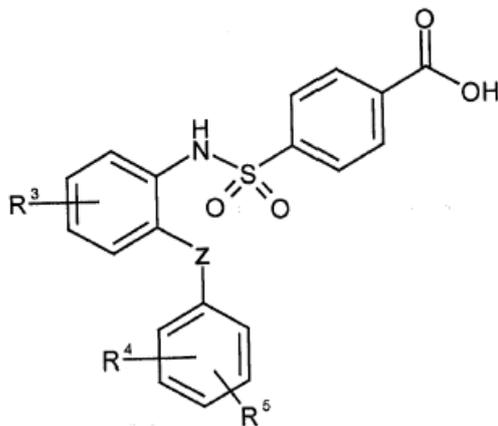
donde el significado de R^3 , R^4 y R^5 es tal como se describe anteriormente para la fórmula (I)

15 con cloruro de sulfonilo de fórmula (III)



(III)

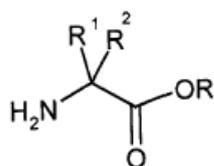
luego, reacción del derivado de ácido fenilsulfamoilbenzoico así obtenido de fórmula (IV)



(IV)

donde el significado de R^3 , R^4 y R^5 es tal como se describe anteriormente para la fórmula (I)

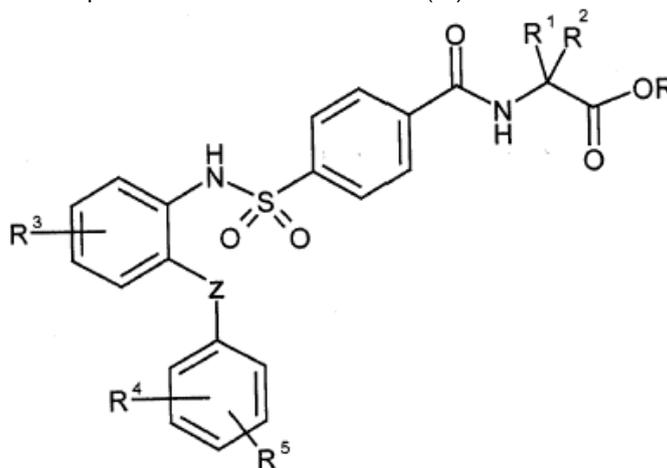
20 con un aminoácido de fórmula (V)



(V)

donde el significado de R^1 y R^2 es tal como se describe anteriormente para la fórmula (I) y R es un grupo alquilo (C_1-C_4)

e hidrólisis del compuesto así obtenido de fórmula (VI)

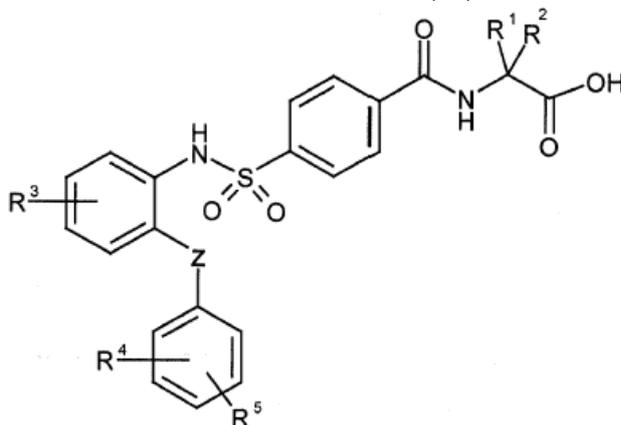


(VI)

5

donde el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R es tal como se define anteriormente,

para proporcionar un derivado de ácido de fórmula (VII)



(VII)

donde el significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es tal como se define anteriormente

10

finalmente, se somete a reacción el derivado de ácido de fórmula (VII) con un derivado amina Q para obtener un derivado fenilsulfamoilbenzamida de fórmula (I) o los antipodas ópticos o racematos y/o sales y/o hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4.

15

Proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la transformación de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) mediante la introducción de nuevos sustituyentes y/o la modificación o eliminación de los existentes, y/o la formación de sal y/o la liberación del compuesto de las sales.

5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o los antípodas ópticos o racematos o la sal o hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 6. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o los antípodas ópticos o racematos o una sal o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de un estado que requiere la inhibición de un receptor de bradiquinina.
7. Utilización según la reivindicación 6, caracterizada porque el receptor de bradiquinina es el receptor B1 de la bradiquinina.
- 10 8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o los antípodas ópticos o racematos o una sal o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en un método para tratar y/o prevenir un estado que requiere la inhibición de un receptor de bradiquinina.
9. Compuesto para su utilización según la reivindicación 8, caracterizado porque el receptor de la bradiquinina es el receptor B1 de la bradiquinina.