

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 343**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/18** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2009 E 09796030 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2379507**

54 Título: **Compuestos de sulfonamida para el tratamiento de trastornos respiratorios**

30 Prioridad:

**30.12.2008 IN CH33242008**

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

**11.02.2014**

73 Titular/es:

**PULMAGEN THERAPEUTICS (INFLAMMATION)  
LIMITED (100.0%)**

**The Coach House, Grenville Court, Britwell Road  
Burnham, Slough, Buckinghamshire SL1 8DF, GB**

72 Inventor/es:

**RAMDAS, VIDYA;  
FINCH, HARRY y  
FOX, CRAIG**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 442 343 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

Compuestos de sulfonamida para el tratamiento de trastornos respiratorios

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de sulfonamida que son agonistas de PPAR $\gamma$  y al uso de tales compuestos para el tratamiento de enfermedad respiratoria.

10 **Antecedentes de la invención**

Se ha reconocido un amplio espectro de enfermedades y trastornos respiratorios y muchos de ellos tienen etiologías solapantes y que interactúan. Dos de las más extendidas y prevalentes de estas enfermedades son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. Las enfermedades respiratorias tienen un componente inflamatorio significativo. Por ejemplo, la terapia actual para EPOC y asma se centra principalmente en la reducción de los síntomas usando broncodilatadores de acción inmediata y prolongada o bien como monoterapias o bien como combinaciones de broncodilatadores agonistas de  $\beta_2$  de acción prolongada con corticosteroides inhalados (ICS).

EPOC es una causa principal de morbilidad en todo el mundo con una prevalencia global en adultos de más de 40 años de edad que se estima actualmente que es de entre el 9 y el 10% (Halbert *et al*, Eur. Respir. J, 2006, 28 (3): 523-32). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 600 millones de personas padecen EPOC, muriendo unos tres millones por la enfermedad cada año lo que hace que sea la tercera causa principal de mortalidad y la quinta causa principal de morbilidad en el mundo en 2020.

Las características clínicas de EPOC incluyen falta de aliento, tos y esputo, con obstrucción crónica de las vías respiratorias e hiperinsuflación pulmonar como resultado de bronquitis crónica y enfisema (dilatación de los espacios aéreos pulmonares distales). También se encuentra en EPOC hiperactividad bronquial crónica, que es prominente en asma bronquial. La remodelación de las vías aéreas en EPOC conduce a estrechamiento de las vías aéreas persistente e irreversible e hipersecreción de mucosa. Se desconoce la causa directa del estrechamiento de las vías aéreas y la hipersensibilidad, aunque generalmente se propone que anomalías en la función del músculo liso de las vías aéreas dan como resultado una disminución o alteración de la relajación o un aumento de la contractilidad.

EPOC es una causa significativa de muerte y discapacidad. Las directrices de tratamiento proponen una detección temprana e implementación de programas para dejar de fumar para ayudar a reducir la morbilidad debida a la enfermedad. Sin embargo, la detección y el diagnóstico tempranos han resultado difíciles por varios motivos.

EPOC tarda años en desarrollarse y los fumadores con frecuencia niegan cualquier efecto perjudicial de fumar, atribuyendo los signos de alarma iniciales de un aumento de la falta de aliento a un signo de la edad. De manera similar, con frecuencia el médico general no reconoce episodios agudos de bronquitis como signos iniciales de EPOC. Muchos pacientes muestran características de más de una enfermedad (por ejemplo bronquitis crónica o bronquitis asmática) haciendo que el diagnóstico preciso sea un desafío, particularmente en la enfermedad temprana. Además, muchos pacientes no buscan ayuda médica hasta que experimentan síntomas más graves con una reducción de la función pulmonar, tales como disnea, tos persistente y producción de esputo. Como consecuencia, a la gran mayoría de pacientes no se les diagnostica o se les trata hasta que están en un estadio más avanzado de la enfermedad.

A pesar de recientes avances que se han realizado en la comprensión de las causas de trastornos respiratorios, siguen siendo tristemente difíciles de tratar. A partir de lo anterior, puede observarse que existe una necesidad de identificar compuestos novedosos para la prevención y el tratamiento de trastornos respiratorios tales como EPOC y asma.

Actualmente, el tratamiento de EPOC se centra principalmente en la reducción de los síntomas usando broncodilatadores de acción inmediata y prolongada o bien como monoterapias o bien como combinaciones de broncodilatadores agonistas de  $\beta_2$  de acción prolongada con corticosteroides inhalados (ICS). Los datos antiinflamatorios decepcionantes para ICS o bien solos o bien en combinación con agonistas  $\beta_2$  han intensificado la búsqueda de un fármaco antiinflamatorio eficaz para EPOC. Una hipótesis en investigación es si agentes novedosos, manifiestamente antiinflamatorios, pueden detener o ralentizar la disminución de la función característica de EPOC. La reducción de la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones se ha convertido en una diana cada vez más importante para la terapia contra EPOC ya que el pronóstico para pacientes tras exacerbaciones es malo. Se espera que la terapia antiinflamatoria en EPOC, y en el asma, reduzca la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, mejore la calidad de vida y quizás reduzca la disminución de la función pulmonar. La terapia antiinflamatoria eficaz en EPOC también puede producir una mejora en la función pulmonar.

Los agonistas de receptor gamma de receptores de proliferación de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) son una clase de fármaco que aumenta la sensibilidad a la glucosa en pacientes diabéticos y actualmente dos agonistas de PPAR $\gamma$  están

aprobados para su uso clínico en la diabetes; rosiglitazona y pioglitazona. Véase Campbell IW, *Curr Mol Med*. Mayo de 2005; 5 (3): 349-63. Ambos de estos compuestos son tiazolidindionas (TZD), y, en la práctica, se administran por vía oral para la administración sistémica. Se cree que la activación fisiológica de PPAR $\gamma$  aumenta la sensibilidad de tejidos periféricos a insulina, facilitando así el aclaramiento de la glucosa de la sangre y produciendo el efecto antidiabético deseado.

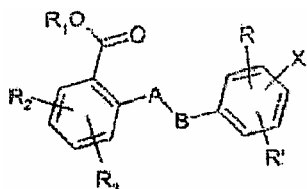
Desafortunadamente, los agonistas de PPAR $\gamma$  también tienen efectos cardiovasculares no deseados, incluyendo hemodilución, edema periférico y pulmonar, e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). ICC es un síndrome clínico complejo caracterizado por disnea por esfuerzo, fatiga y, con frecuencia, edema periférico resultante de disfunción del ventrículo izquierdo (LVR). También se cree que estos efectos no deseados resultan de la activación de PPAR $\gamma$ . En particular, se ha dedicado un esfuerzo significativo a investigar la hipótesis de que los agonistas de PPAR $\gamma$  alteran el mantenimiento normal del equilibrio hídrico mediante unión al receptor PPAR $\gamma$  en el riñón. Véase Guan *et al*, *Nat Med*. 2005; 11 (8): 861-6 y Zhang *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 28; 102 (26): 9406-11. El tratamiento con agonistas de PPAR $\gamma$  por vía oral para la administración sistémica también está asociado con un aumento no deseado del peso corporal.

Además de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, se ha publicado una variedad de informes que demuestran el potencial de agonistas de PPAR $\gamma$  específicos, tales como rosiglitazona, para ejercer efectos antiinflamatorios. Por ejemplo, (i) se ha notificado que rosiglitazona ejerce efectos en pacientes diabéticos que concuerdan con un efecto antiinflamatorio (Haffner *et al*, *Circulation*. 6 de agosto de 2002; 106 (6): 679-84, Marx *et al*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 de febrero de 2003; 23 (2): 283-8); (ii) se ha notificado que rosiglitazona ejerce efectos antiinflamatorios en una gama de modelos de animales de inflamación, incluyendo: edema de la pata inducido por carragenanos (Cuzzocrea *et al*, *Eur J Pharmacol*. 1 de enero de 2004; 483 (1): 79-93), colitis inducida por TNBS (Desreumanux *et al*, *J Exp Med*. 2 de abril de 2001; 193 (7): 827-38, Sanchez-Hidalgo *et al*, *Biochem Pharmacol*. 15 de junio de 2005; 69 (12): 1733-44), encefalomiелitis experimental (Feinstein *et al*, *Ann Neurol*. Junio de 2002; 51 (6): 694-702) artritis inducida por colágeno (Cuzzocrea *et al*, *Arthritis Rheum*. Diciembre de 2003; 48 (12): 3544-56) e inducida por adyuvante (Shiojiri *et al*, *Eur J Pharmacol*. 19 de julio de 2002; 448 (2-3): 231-8), pleuresía inducida por carragenanos (Cuzzocrea *et al*, *Eur J Pharmacol*. 1 de enero de 2004; 483 (1): 79-93), inflamación pulmonar inducida por ovoalbúmina (Lee *et al*, *FASEB J*. Junio de 2005; 19 (8): 1033-5) y neutrofilia de tejido pulmonar inducida por LPS (Birrell *et al*, *Eur Respir J*. Julio de 2004; 24 (1): 1 8-23) y (iii) se ha notificado que rosiglitazona ejerce efectos antiinflamatorios en células aisladas, incluyendo expresión de iNOS en macrófagos murinos (Reddy *et al*, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Marzo de 2004; 286 (3): L613-9), actividad de MMP-9 inducida por TNF $\alpha$  en células epiteliales bronquiales humanas (Hetzl *et al*, *Thorax*. Septiembre de 2003; 58 (9): 778-83), proliferación de células del músculo liso de las vías aéreas humanas (Ward *et al*, *Br J Pharmacol*. Febrero de 2004; 141 (3): 517-25) y liberación de MMP-9 por neutrófilos (documento WO 0062766).

Basándose en observaciones de la actividad antiinflamatoria en células relevantes para el pulmón, se ha dado a conocer la utilidad de agonistas de PPAR $\gamma$  en general para el tratamiento de trastornos respiratorios inflamatorios incluyendo asma, EPOC, fibrosis cística, fibrosis pulmonar (véanse las solicitudes de patente WO 00/53601, WO 02/13812 y WO 00/62766). Estas descripciones incluyen la administración por vía tanto oral como inhalada.

Se sabe que los pacientes con EPOC corren un riesgo mayor que otras poblaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Curkendall *et al*, *Ann Epidemiol*, 2006; 16: 63-70, Padeletti *et al*, *Int J Cardiol*. 2008; 125 (2): 209-15) y por tanto es importante que se mantenga al mínimo la activación sistémica de los receptores PPAR $\gamma$  en estos pacientes para evitar aumentar la probabilidad de ICC. La administración de fármacos respiratorios por la vía inhalada es un enfoque para seleccionar como diana el pulmón con un agente antiinflamatorio al tiempo que se mantiene la exposición sistémica del fármaco baja, reduciendo la probabilidad de actividad sistémica y la observación de efectos secundarios.

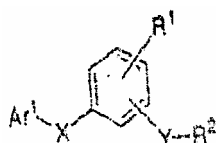
El documento WO 2005/026134 da a conocer compuestos de la siguiente fórmula:



en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo sustituido opcionalmente, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo o heteroaralcoxilo; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> combinados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros, condensado, sustituido opcionalmente siempre que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> estén unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí; y A-B es -NH-S(O)<sub>2</sub>-; o A-B es -Y-C(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>- en el que Y es O o S; R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo inferior. El documento WO 2005/026134 da a conocer que estos compuestos proporcionan

agentes farmacológicos que se unen a receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR) y son útiles para el tratamiento de estados mediados por la actividad de receptor PPAR en mamíferos. Tales estados incluyen dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, enfermedades inflamatorias del intestino (EII), colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los compuestos son particularmente útiles en mamíferos como agentes hipoglicémicos para el tratamiento y la prevención de estados en los que están implicadas tolerancia a la glucosa alterada, hiperglicemia y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2 y síndrome X.

El documento WO 99/38845 da a conocer moduladores de la actividad PPAR-gamma que tienen la siguiente fórmula:



en la que el símbolo Ar representa un grupo arilo; la letra X representa un enlace divalente seleccionado del grupo que consiste en -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilenoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-, -C(O)-, -N(R<sup>11</sup>)-, -N(R<sup>11</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>k</sub> y un enlace sencillo, en los que R<sup>11</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y arilalquilo y el subíndice k es un número entero de desde 0 hasta 2. La letra Y, en la fórmula (I), representa un enlace divalente seleccionado del grupo que consiste en alquileo, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>12</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-, -N(R<sup>13</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-, -N(R<sup>13</sup>)-, -N(R<sup>12</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>n</sub>-, un enlace sencillo, y combinaciones de los mismos, en los que en R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y arilalquilo; y los subíndices m y n son independientemente números enteros de desde 0 hasta 2. El símbolo R<sup>1</sup> representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -CO(R<sup>14</sup>), -C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -O-C(O)-OR<sup>17</sup>, -O-C(O)-R<sup>17</sup>, -O-C(O)-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-R<sup>17</sup> y -N(R<sup>14</sup>)-C(O)-OR<sup>17</sup>, en los que R<sup>14</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo y arilalquilo, y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo y arilalquilo, o tomados junto con el nitrógeno al que están unidos cada uno forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. El símbolo R<sup>17</sup> representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, arilo y arilalquilo. Adicionalmente, para los grupos R<sup>1</sup> descritos anteriormente, el subíndice p es un número entero de desde 0 hasta 3, y el subíndice q es un número entero de desde 1 hasta 2. El símbolo R<sup>2</sup> representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, arilo y arilalquilo. Los compuestos descritos anteriormente, así como composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos anteriormente, pueden usarse para el tratamiento de estados tales como diabetes tipo II y obesidad.

Por tanto, teniendo en cuenta la posible utilidad antiinflamatoria de agonistas de receptores PPAR<sub>γ</sub> en el tratamiento de enfermedad respiratoria, y sopesando esa posible utilidad con los efectos secundarios no deseados de la alta exposición sistémica a esta clase de fármacos, existe una necesidad de agonistas de receptores PPAR<sub>γ</sub> que sean eficaces en el tratamiento de tales enfermedades, tengan propiedades fisicoquímicas que los hagan adecuados para la administración pulmonar mediante inhalación y tengan una baja exposición sistémica tras la inhalación.

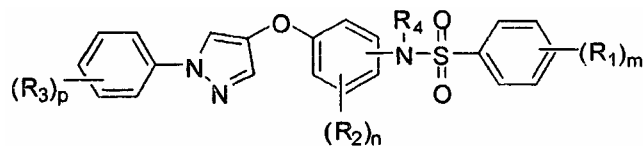
La exposición sistémica de un fármaco inhalado se alcanza generalmente mediante dos métodos. Tras la inhalación oral de un fármaco respiratorio el 10-50% de la dosificación suministrada por el dispositivo (por ejemplo inhalador o nebulizador) se administra al aparato respiratorio en el que puede alcanzar su acción farmacológica deseada en los pulmones. En última instancia, cualquier fármaco que no se haya metabolizado por los pulmones, se suministra por los pulmones a la circulación sistémica. Una vez que el fármaco activo está presente en la circulación, la tasa de aclaramiento del fármaco del plasma es crítica para su actividad sistémica. Por tanto, una propiedad deseada de un fármaco inhalado para el tratamiento de enfermedad pulmonar es que tenga un área bajo la curva (AUC) en plasma baja con respecto a la dosis administrada ya que esto limitará la actividad farmacológica sistémica y por tanto reducirá la probabilidad de efectos secundarios. La idoneidad de diferentes compuestos con respecto a esto puede evaluarse determinando el AUC en plasma tras la administración de dosis i.v. a dosificaciones equivalentes. Los compuestos adecuados para la inhalación para el tratamiento de enfermedad pulmonar tendrán un AUC en plasma baja y los compuestos que es probable que sean propensos a efectos secundarios sistémicos tendrán un AUC en plasma mayor.

Tras la inhalación oral de un fármaco respiratorio, el 50-90% restante de la dosis inhalada se traga. Por tanto, otro método de reducción de la exposición sistémica por un fármaco inhalado es que el fármaco tenga una biodisponibilidad oral reducida (capacidad del tracto GI para absorber fármaco intacto y suministrarlo a la circulación). Un compuesto que tiene baja biodisponibilidad oral tendrá una exposición en plasma significativamente menor según se mide mediante AUC en plasma tras la administración de dosis oral que cuando se administra una

dosificación equivalente del mismo compuesto por la vía intravenosa (i.v.).

### Descripción de la invención

- 5 Según un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

- 10 en la que:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> representan cada uno independientemente halo, ciano, nitro, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, ácido carboxílico, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONMe<sub>2</sub>, CONHEt, CONEt<sub>2</sub>, CONHPh, CON(OMe)Me, COOR” en el que R” representa alquilo o fenilalquilo;

- 15 R<sub>4</sub> representa hidrógeno o alquilo;

m, n o p representan independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

- 20 el término “alquilo” incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados o insaturados, tanto ramificados como de cadena lineal, que tienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono.

El término “compuesto de fórmula (I)” o “compuesto de la invención” tal como se usa en el presente documento incluye cualquiera de los estereoisómeros individuales del compuesto.

- 25 Según otro aspecto, la presente solicitud también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de, o en la preparación de una composición para el tratamiento de, una enfermedad respiratoria tal como asma (leve, moderada o grave), por ejemplo, asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo inducida por aspirina y por AINE) e inducida por polvo, asma resistente a esteroides, síndrome alérgico de las vías respiratorias, bronquitis incluyendo bronquitis infecciosa y eosinófila, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis cística, fibrosis pulmonar incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis pulmonar idiopática, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar (incluyendo hipertensión arterial pulmonar); actividad antitusiva incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con estados inflamatorios y secretores de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el catarro común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, influenza (terapia profiláctica y terapéutica), coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus, edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, silicosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfisema, bronquitis crónica, tuberculosis y cáncer de pulmón.

- 45 En particular, las composiciones de la presente invención pueden usarse para la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria tal como las indicadas anteriormente en un individuo que necesita tal actividad que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) se administrará con frecuencia por vía inhalada.

- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, tal como una composición adaptada para la inhalación por la nariz o la boca que comprende un compuesto de la invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 55 Para describir la invención, determinados términos se definen en el presente documento de la siguiente manera.

- Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” incluye grupos hidrocarbonados alifáticos, saturados o insaturados, tanto ramificados como de cadena lineal, que tienen desde 1 hasta 10, más preferiblemente de 1 a 6, átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” significa una cadena de átomos de carbono y se define como “alquil-O-”, en el que el grupo alquilo es tal como se definió anteriormente. Las cadenas de átomos de carbono de los grupos alcoxilo descritos y reivindicados en el presente documento están saturadas, pueden ser lineales o ramificadas. Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo e isopropoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “halo” o “halógeno” significa grupos fluoro, cloro, bromo o yodo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo” significa un alquilo tal como se definió anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo se sustituyen por un grupo halo definido anteriormente. Los grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen trifluorometilo, clorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, trifluorometilo y hexafluoroetilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalcoxilo” es haloalquil-O-, en el que haloalquilo es tal como se definió anteriormente. Los grupos haloalcoxilo a modo de ejemplo incluyen trifluorometoxilo, clorometoxilo, fluoroetoxilo, cloroetoxilo, trifluorometoxilo y hexafluoroetoxilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término, “ácido carboxílico o sus ésteres o sus amidas” significa derivados de éster o amida de ácidos carboxílicos. Los derivados de éster y amida a modo de ejemplo incluyen CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONMe<sub>2</sub>, CONHEt, CONEt<sub>2</sub>, CONHPh, CON(OMe)Me, COOH, COOR” en el que R” representa alquilo o fenilalquilo tal como bencilo.

25 A menos que se especifique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención puede seleccionarlos un experto habitual en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica así como aquellos métodos expuestos en el presente documento.

30 Los términos “tratamiento”, “que trata”, “tratar”, se usan en el presente documento para hacer referencia de manera general a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en cuanto a prevenir completa o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en cuanto a una estabilización o cura parcial o completa para una enfermedad y/o efecto adverso que puede atribuirse a la enfermedad. “Tratamiento” tal como se usa en el presente documento cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto, particularmente un ser humano e incluye: (a) prevenir que se produzca la enfermedad o el síntoma en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o al síntoma, pero al que aún no se le ha diagnosticado que lo tiene; (b) inhibir el síntoma de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (c) aliviar el síntoma de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o del síntoma.

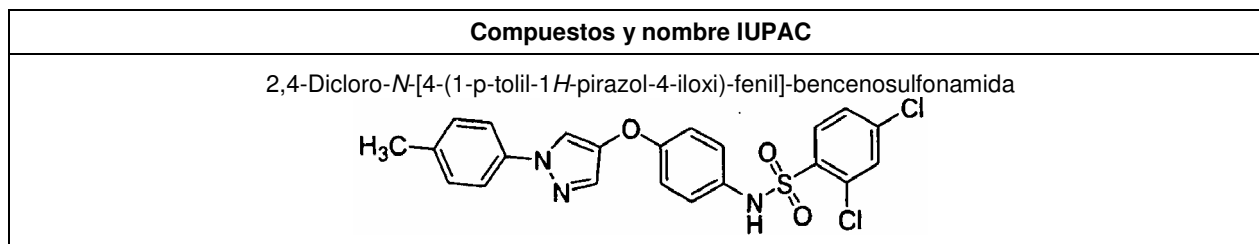
40 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente que se busca.

En los compuestos de la invención:

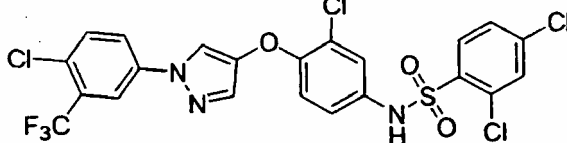
45 Los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, cuando están presentes, pueden seleccionarse independientemente de, por ejemplo, metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo. R<sub>4</sub> puede ser, por ejemplo, hidrógeno o metilo.

En algunas realizaciones m, n y p son independientemente 0, 1 ó 2.

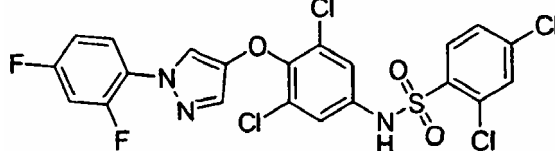
50 Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



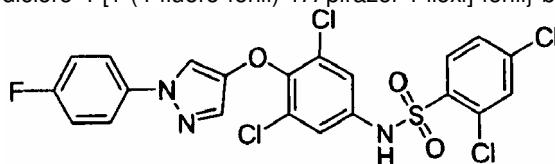
2,4-Dicloro-*N*-{3-cloro-4-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida



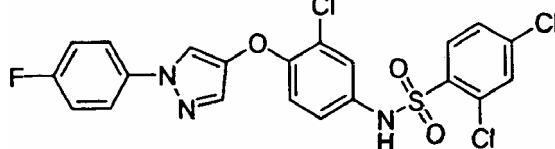
2,4-Dicloro-*N*-{3,5-dicloro-4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida



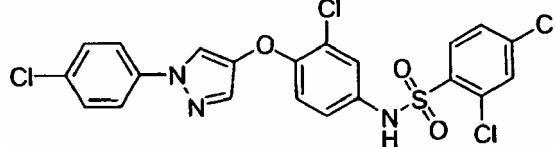
2,4-Dicloro-*N*-{3,5-dicloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida



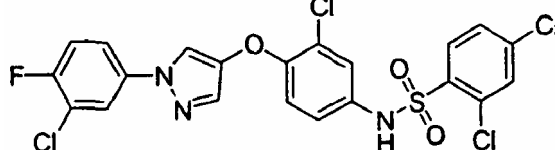
2,4-Dicloro-*N*-{3-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida



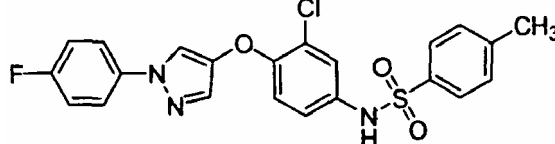
2,4-Dicloro-*N*-{3-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida



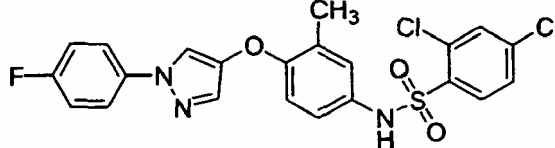
2,4-Dicloro-*N*-{3-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida

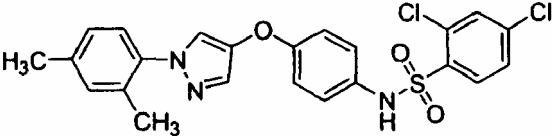
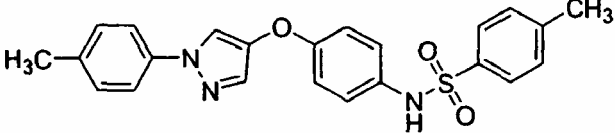
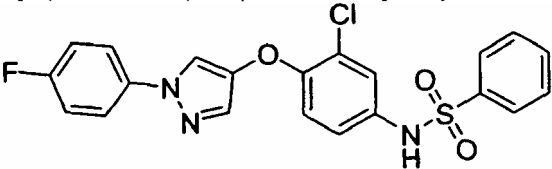
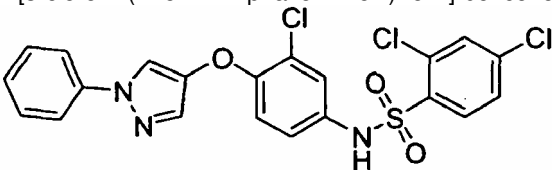
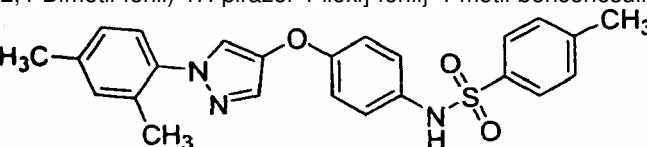
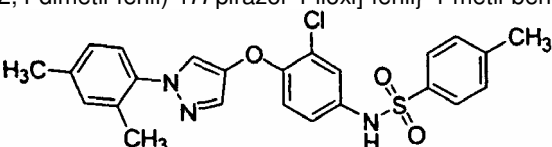


*N*-{3-Cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida



2,4-Dicloro-*N*-{4-[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-iloxi]-3-metil-fenil}-bencenosulfonamida



<p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{4-[1-(2,4-dimetil-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida</p> 
<p>4-Metil-<i>N</i>-[4-(1-<i>p</i>-tolil-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida</p> 
<p><i>N</i>-{3-Cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida</p> 
<p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-[3-cloro-4-(1-fenil-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida</p> 
<p><i>N</i>-{4-[1-(2,4-Dimetil-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida</p> 
<p><i>N</i>-{3-Cloro-4-[1-(2,4-dimetil-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida</p> 

Tal como se usa en el presente documento, los términos sal “farmacéuticamente aceptable” o sal “farmacológicamente aceptable” se refieren de manera general a una sal o a un complejo del compuesto o compuestos en el que el compuesto puede ser o bien aniónico o bien catiónico y tener asociado con el mismo un contra-cation o anion, respectivamente, que se considera adecuado para su consumo por seres humanos o animales. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable puede referirse a una sal de un compuesto dado a conocer en el presente documento que se forma tras la reacción o complejación con un ácido cuyo anion se considera generalmente adecuado para su consumo por seres humanos o animales. En este aspecto, las sales farmacológicamente aceptables incluyen sales con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Los ejemplos de sales farmacológicamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn; N,N'-diacetil-etilendiamina, betaína, cafeína, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, hidrabamina, isopropilamina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, dietanolamina, meglumina, etilendiamina, N,N'-difenetilendiamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, N-bencil-feniletilamina, colina, hidróxido de colina, dicitclohexilamina, metformina, bencilamina, feniletilamina, dialquilamina, trialquilamina, tiamina, aminopirimidina, aminopiridina, purina, espermidina; alquilfenilamina, glicinol, fenil-glicinol; glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxil-prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, fenilalanina; aminoácidos no naturales; isómeros D o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina sustituida en la que los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, amonio o sales de amonio sustituido y sales de aluminio; sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, sales de hidrácidos



halogenados, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, oxalatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos o cetoglutaratos.

5 Los compuestos pueden formularse y administrarse en forma de profármaco. En general, los profármacos comprenden derivados funcionales de los compuestos reivindicados que pueden activarse o convertirse enzimáticamente en la forma original más activa. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” abarca el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente dado a conocer o con un compuesto que puede no darse a conocer específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* tras la administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en Wihnan, 14 *Biochem. Soc. Trans.* 375-82 (1986); Stella *et al.*, *Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery*, en *Directed Drug Delivery* 247-67 (1985).

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “profármacos” de los compuestos dados a conocer en el presente documento se refiere a especies que tienen grupos química o metabólicamente escindibles en las que, en condiciones fisiológicas, las especies se convierten en, proporcionan, liberan o se transforman en, los compuestos dados a conocer en el presente documento. De esta manera, los profármacos pueden liberar los compuestos farmacéuticamente activos *in vivo* dados a conocer en el presente documento. Por ejemplo, los profármacos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos modificados con D-aminoácido, profármacos glicosilados, profármacos que contienen  $\beta$ -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida sustituida opcionalmente, profármacos que contienen fenilacetamida sustituida opcionalmente, 5-fluorocitosina u otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en las especies más activas. En otro aspecto, los profármacos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido carboxílico, sulfonamida, amina, hidroxilo, incluyendo otros grupos funcionales e incluyendo cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor PPAR-gamma.

30 La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso para el tratamiento o la prevención de una enfermedad respiratoria tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para el tratamiento de enfermedad respiratoria, el compuesto de la invención puede administrarse, por ejemplo, por la vía inhalada.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas preferidas incluyen las adaptadas para la administración mediante inhalación a través de la nariz o, especialmente, la boca.

40 Las ventajas generales de inhalación de agonistas de PPAR $\gamma$  como vía para el tratamiento de enfermedad respiratoria se han descrito en la introducción anterior. Una ventaja adicional de administrar una terapia antiinflamatoria por la vía inhalada para el tratamiento de enfermedad respiratoria es que puede administrarse en combinación con un fármaco broncodilatador inhalado. Las terapias con broncodilatadores son tratamientos de primera línea para enfermedades inflamatorias crónicas tales como asma y EPOC y proporcionan un rápido alivio sintomático. En cambio, los antiinflamatorios pueden tener beneficios inmediatos menos pronunciados que pueden dificultar el cumplimiento del paciente, a pesar de ofrecer beneficios clínicos significativos tras la terapia a largo plazo. La terapia de combinación inhalada de un antiinflamatorio con un broncodilatador puede mejorar el cumplimiento y esto se ha encontrado con productos de combinación de agonista  $\beta$ 2-adrenérgico/gluocorticoide tales como Advair®/Seretide® (xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona) y Symbicort® (fumarato de formoterol/budesonida).

50 Tal como se usa en el presente documento, las frases “terapia de combinación”, “coadministración”, “coadministrar”, “administración con”, “administrar”, “combinación” o “coterapia”, cuando se refieren al uso de compuestos de fórmula (I) y a un agente para el tratamiento de trastorno respiratorio distinto de un agonista de PPAR $\gamma$ , se pretende que abarquen la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos y también se pretende que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea. Por tanto, pueden administrarse compuestos de fórmula (I) y un agente para el tratamiento de trastorno respiratorio distinto de un agonista de PPAR $\gamma$  en una forma de dosificación terapéutica inhalable, tal como o en dos o más formas de dosificación terapéuticas separadas, de las que al menos la que contiene un compuesto de fórmula (I) es inhalable.

60 La administración secuencial de tales tratamientos abarca tanto periodos relativamente cortos como relativamente largos entre la administración de cada uno de los fármacos del presente método. Sin embargo, para los fines de la presente invención, el segundo fármaco se administra mientras el primer fármaco todavía está teniendo un efecto eficaz en el sujeto. Por tanto, la presente invención aprovecha el hecho de que la presencia simultánea de la combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente para el tratamiento de trastorno respiratorio distinto de un agonista de PPAR $\gamma$  en un sujeto tiene una eficacia mayor que la administración de cualquier agente solo.

En algunas realizaciones, el segundo de los dos fármacos debe administrarse al sujeto dentro del tiempo de respuesta terapéutica del primer fármaco que va a administrarse. Por ejemplo, la presente invención abarca la administración de un compuesto de fórmula (I) al sujeto y la posterior administración de un agente para el tratamiento de trastorno respiratorio, siempre que el agente para el tratamiento de trastorno respiratorio se administre al sujeto mientras el compuesto de fórmula (I) todavía está presente en el sujeto a un nivel que, en combinación con el nivel del agente para el tratamiento de trastorno respiratorio, es terapéuticamente eficaz y viceversa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tiempo de respuesta terapéutica" significa el periodo de tiempo en el que un compuesto está presente o puede detectarse dentro del cuerpo de un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "monoterapia" abarque la administración de un compuesto de fórmula (I) a un sujeto que padece un trastorno respiratorio o complicación relacionada con trastorno respiratorio como un único tratamiento terapéutico sin un tratamiento terapéutico adicional que comprende un agente para el tratamiento de trastorno respiratorio distinto de un agonista de PPAR $\gamma$ . Sin embargo, el compuesto de fórmula (I) todavía puede administrarse en formas de dosificación múltiple. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse en una o más dosis de polvo o aerosol inhaladas.

En algunas realizaciones, la terapia de combinación según la invención puede incluir la administración inhalada de un compuesto de fórmula (I) en combinación con medicamentos broncodilatadores. Tal como se usa en el presente documento, el término "broncodilatador" significa un medicamento que relaja el músculo bronquial dando como resultado la expansión de los conductos aéreos bronquiales. Se incluyen como broncodilatadores, sin limitación, agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos, tales como albuterol, bambuterol, terbutalina, fenoterol, formoterol, fumarato de formoterol, salmeterol, xinafoato de salmeterol, arformoterol, tartrato de arformoterol, indacaterol (QAB-149), carmoterol, picumeterol, BI 1744 CL, GSK159797, GSK59790, GSK159802, GSK642444, GSK678007, GSK96108, clenbuterol, procaterol, bitolterol y brodxaterol, TA-2005 y también los compuestos de los documentos EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 00/075114, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/016601, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/71388, WO 04/80964, EP 1460064, WO 04/087142, WO 04/89892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 04/071388, WO 05/058299, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140, WO 05/070908, WO 05/092840, WO 05/092841, WO 05/092860, WO 05/092887, WO 05/092861, WO 05/090288, WO 05/092087, WO 05/080324, WO 05/080313, US 20050182091, US 20050171147, WO 05/092870, WO 05/077361, DE 10258695, WO 05/111002, WO 05/111005, WO 05/110990, US 2005/0272769, WO 05/110359, WO 05/121065, US 2006/0019991, WO 06/016245, WO 06/014704, WO 06/031556, WO 06/032627, US 2006/0106075, US 2006/0106213, WO 06/051373, WO 06/056471; y broncodilatadores anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio, tiotropio, bromuro de tiotropio (Spiriva®), glicopirolato, NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK573719, LAS35201, QAT370 y bromuro de oxitropio. Otros broncodilatadores pueden incluir TA 2005 (es decir, 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil)amino)etil)-2(1H)-quinolinona) (por ejemplo como monoclorhidrato), así como antihistamínicos (por ejemplo, terfenadina).

En algunas realizaciones, la terapia de combinación también puede implicar la administración inhalada de un compuesto de fórmula (I) en combinación con otros fármacos antiinflamatorios, incluyendo, pero sin limitarse a, corticosteroides tales como beclometasona, beclometasona (por ejemplo, como el éster de mono o dipropionato), flunisolida, fluticasona (por ejemplo como el éster de propionato o furoato), ciclesonida, mometasona (por ejemplo como el éster de furoato), mometasona desonida, rofleponida, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metil-prednisolona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, clocortolona, tipredano, prednicarbató, dipropionato de alclometasona, halometasona, rimexolona, propionato de depredona, triamcinolona, betametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, rofleponida y dicloacetato de etiprednol. Los fármacos esteroideos pueden incluir adicionalmente esteroideos en desarrollo clínico o preclínico para enfermedades respiratorias tales como GW-685698, GW-799943, NCX-1010, NCX-1020, NO-dexametasona, PL-2146, NS-126 (antiguamente ST-126) y compuestos a los que se hace referencia en las solicitudes de patente internacional WO 02/12265, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 03/062259, WO 03/048181 y WO 03/042229, WO 02/88167, WO 02/00679, WO 03/35668, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920. Los fármacos esteroideos también pueden incluir adicionalmente moléculas de nueva generación en desarrollo con perfiles de efectos secundarios reducidos tales como agonistas de receptores de glucocorticoides selectivos (SEGRA), incluyendo ZK-216348 y compuestos a los que se hace referencia en las solicitudes de patente internacional WO 00/032585, WO 00/0210143, WO 2005/034939, WO 2005/003098, WO 2005/035518 y WO 2005/035502 y equivalentes funcionales y derivados funcionales de los mismos.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más principios activos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 4 (tales como roflumilast), inhibidores de PDE5, inhibidores de PDE7, inhibidores de leucotrieno D4, inhibidores de

leucotrieno B4, inhibidores de egfr-cinasa, inhibidores de MAP cinasa p38, inhibidores de la ruta de NF-kB tales como inhibidores de Ikk, agonistas de receptor de adenosina A2A, inhibidores de la señalización de TNFalfa (tales como agentes de unión a ligando, antagonistas de receptor), inhibidores de la señalización de interleucina 1, antagonistas de receptor de CRTH2, inhibidores de proteasa (tales como inhibidores de elastasa de neutrófilos, inhibidores de MMP, inhibidores de catepsina), moléculas de señalización de IL-8, inhibidores de CXCR1, inhibidores de CXCR2, moduladores de iNOS, antioxidantes (incluyendo agentes que imitan a la superóxido dismutasa y N-acetilcisteína), inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas); por ejemplo rosuvastatina, mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina y fluvastatina; reguladores de la mucosa tales como INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956, gefitinib; y/o antagonistas de receptor de NK-1.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de administración inhalada de un compuesto de fórmula (I) en combinación con otros fármacos antiinflamatorios y combinaciones de fármacos broncodilatadores (es decir producto de combinación triple), incluyendo, pero sin limitarse a, xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona (Advair/Seretide®), fumarato de formoterol/budesonida (Symbicort®), fumarato de formoterol/furoato de mometasona, fumarato de formoterol/dipropionato beclometasona (Foster®), fumarato de formoterol/propionato de fluticasona (FlutiForm®), indacaterol/furoato de mometasona, indacaterol/QAE-397, GSK159797/GSK 685698, GSK159802/GSK 685698, GSK642444/GSK 685698, fumarato de formoterol/ciclesonida, tartrato de arformoterol/ciclesonida.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de administración inhalada de un compuesto de fórmula (I) en combinación con otras combinaciones de fármacos broncodilatadores, particularmente combinaciones de agonista de B2/antagonista de M3 (es decir producto de combinación triple), incluyendo, pero sin limitarse a, xinafoato de salmeterol/bromuro de tiotropio, fumarato de formoterol/bromuro de tiotropio, BI1744 CL/bromuro de tiotropio, indacaterol/NVA237, indacaterol/QAT-370, formoterol/LAS34273, GSK159797/GSK 573719, GSK159802/GSK 573719, GSK642444/GSK 573719, GSK159797/GSK 233705, GSK159802/GSK 233705, GSK642444/GSK 233705 y compuestos que presentan actividad tanto agonista de B2 como antagonista de M3 en la misma molécula (funcionalidad doble) tales como GSK 961081.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención serán útiles, por ejemplo, para reducir síntomas de trastorno respiratorio tales como, por ejemplo, tos, inflamación, congestión, disnea, respiración sibilante, hiperventilación, dificultad para respirar, broncoespasmos y broncoconstricción en un sujeto que padece tales síntomas. Los compuestos de la presente invención también serán útiles para prevenir la aparición de tales síntomas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tiempo de respuesta terapéutica" significa el periodo de tiempo en el que un compuesto está presente o puede detectarse dentro del cuerpo de un sujeto.

Los compuestos descritos en el presente documento se administran normalmente en mezcla con uno o más excipientes o portadores farmacéuticos aceptables en forma de una composición farmacéutica. Una "composición" puede contener un compuesto o una mezcla de compuestos. Una "composición farmacéutica" es cualquier composición útil o posiblemente útil para producir una respuesta fisiológica en un sujeto al que se le administra tal composición farmacéutica.

El término "farmacéuticamente aceptable", con respecto a un excipiente, se usa para definir sustancias no tóxicas generalmente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos para seres humanos o animales. La composición farmacéutica puede estar en las formas empleadas normalmente, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, disoluciones y suspensiones, puede contener aromatizantes, edulcorantes, etc., en portadores o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o en medios estériles adecuados para formar disoluciones o suspensiones inyectables. Tales composiciones contienen normalmente desde el 0,1 hasta el 50%, preferiblemente del 1 al 20% en peso de compuesto activo, siendo el resto de la composición portadores, diluyentes o disolventes farmacéuticamente aceptables.

Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. El principio activo estará presente en tales composiciones farmacéuticas en las cantidades suficientes para proporcionar la dosificación deseada en el intervalo tal como se describió anteriormente. Por tanto, para la administración oral, el principio activo puede combinarse con un diluyente o portador sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, disoluciones y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener componentes adicionales tales como aromatizantes, edulcorantes y excipientes. Para la administración parenteral, el principio activo puede combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar disoluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, pueden usarse disoluciones en aceite de sésamo o de cacahuete y en propilenglicol acuoso, así como disoluciones acuosas de sales de adición de ácido o sales de adición de base farmacéuticamente aceptables solubles en agua de los compuestos. También pueden usarse disoluciones acuosas con el principio activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado para disoluciones inyectables. Las disoluciones inyectables preparadas de esta manera pueden administrarse entonces por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, prefiriéndose con la administración intramuscular en seres humanos.

5 Comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un aglutinante soportado por hidrato de carbono o similar son particularmente adecuados para cualquier aplicación oral. Preferiblemente, los portadores para comprimidos, grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Puede usarse un jarabe o elixir en casos en los que puede emplearse un vehículo edulcorado.

Las formas de dosificación para la administración nasal o inhalada pueden formularse convenientemente como aerosoles, disoluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

10 Para la administración nasal, la preparación puede contener el principio activo de la presente invención disuelto o suspendido en un portador líquido, en particular un portador acuoso, para aplicación como aerosol. El portador puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, tales como propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina o conservantes tales como parabenos.

15 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para la administración inhalada, se prefiere que el compuesto de la invención esté en una forma con tamaño de partícula reducido y más preferiblemente la forma con tamaño reducido se obtiene o puede obtenerse mediante micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) se define por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micras (por ejemplo según se mide usando difracción de láser).

20 Las formulaciones de aerosol, por ejemplo para administración inhalada, pueden comprender una disolución o suspensión fina del principio activo en un disolvente acuoso o no acuoso, farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de aerosol pueden presentarse en cantidades de una única o de múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede adoptar la forma de un cartucho o recarga para su uso con un inhalador o dispositivo de atomización. Alternativamente el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de una única dosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula de dosificación (inhalador de dosis medida) que está previsto para su eliminación una vez agotado el contenido del recipiente.

30 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contiene preferiblemente un propelente adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propelente orgánico tal como un hidrofluorocarbono (HFC) también denominado hidrofluoroalcano (HFA). Los propelentes de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) y 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a). Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador con bomba. El aerosol presurizado puede contener una disolución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales por ejemplo codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de formulaciones en suspensión. Las formulaciones en disolución también pueden requerir la adición de codisolventes tales como etanol. También pueden incorporarse otros modificadores de excipientes para mejorar, por ejemplo, la estabilidad y/o el sabor y/o las características de masa de partículas finas (cantidad y/o perfil) de la formulación.

40 Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para la administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable de polvo seco. Una composición de este tipo puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo (preferiblemente en forma con tamaño de partícula reducido, por ejemplo en forma micronizada) y opcionalmente un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido, octaacetato de celobiosa y/o sales de metales de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o de calcio. Preferiblemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una combinación de polvo seco de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. La lactosa es preferiblemente hidrato de lactosa por ejemplo monohidrato de lactosa y/o es preferiblemente lactosa de calidad para inhalación y/o de calidad fina. Preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por que el 90% o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosa tienen menos de 1000 micras (micrómetros) (por ejemplo 10-1000 micras, por ejemplo 30-1000 micras) de diámetro, y/o el 50% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 500 micras (por ejemplo 10-500 micras) de diámetro. Más preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por que el 90% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 300 micras (por ejemplo 10-300 micras, por ejemplo 50-300 micras) de diámetro, y/o el 50% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100 micras de diámetro. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por que el 90% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100-200 micras de diámetro, y/o el 50% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 40-70 micras de diámetro. Lo más importante, es preferible que de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 30% (por ejemplo aproximadamente el 10%) (en peso o en volumen) de las partículas tengan menos de 50 micras o menos de 20 micras de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa de calidad para inhalación adecuada es la lactosa E9334 (el 10% de partículas finas) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos).

65 Los compuestos de la invención pueden formularse como una formulación fluida para su administración desde un dispensador de fluido, por ejemplo un dispensador de fluido que tiene una boquilla de dispensación u orificio de dispensación a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario en un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluido están

generalmente dotados de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, pudiendo dispensarse las dosis tras accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla o el orificio de dispensación puede estar configurado para su inserción en los orificios nasales del usuario para dispensar mediante pulverización la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe y se ilustra en el documento WO-A-2005/044354, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia. El dispensador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una formulación fluida. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral accionable por un dedo que puede moverse hacia dentro con respecto al alojamiento para actuar como leva sobre el recipiente hacia arriba en el alojamiento para hacer que la bomba se comprima y bombee una dosis medida de la formulación hacia fuera del vástago de bomba a través de una boquilla nasal del alojamiento.

Para fines de inhalación, están disponibles un gran número de aparatos con los que pueden generarse y administrarse aerosoles con un tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que es apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes en forma de perilla (por ejemplo Nebulator®, Volumatic®) y dispositivos automáticos que emiten una pulverización de soplado (Autohaler®), para aerosoles dosificados, en particular en el caso de inhaladores de polvo, están disponibles varias soluciones técnicas (por ejemplo Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores descritos por ejemplo en la solicitud de patente europea EP 0505321).

El régimen de dosificación que usa los compuestos de la presente invención se selecciona según una variedad de factores, incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad del estado que va a tratarse; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un doctor, veterinario o médico con experiencia habitual puede determinar fácilmente y recetar la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención pueden administrarse en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg al día o de 0,5 a 1000 mg al día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg al día o de 0,01 a 5 mg al día, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como base libre. Esta cantidad puede administrarse en una única dosis al día o más habitualmente en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis al día de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí mismo.

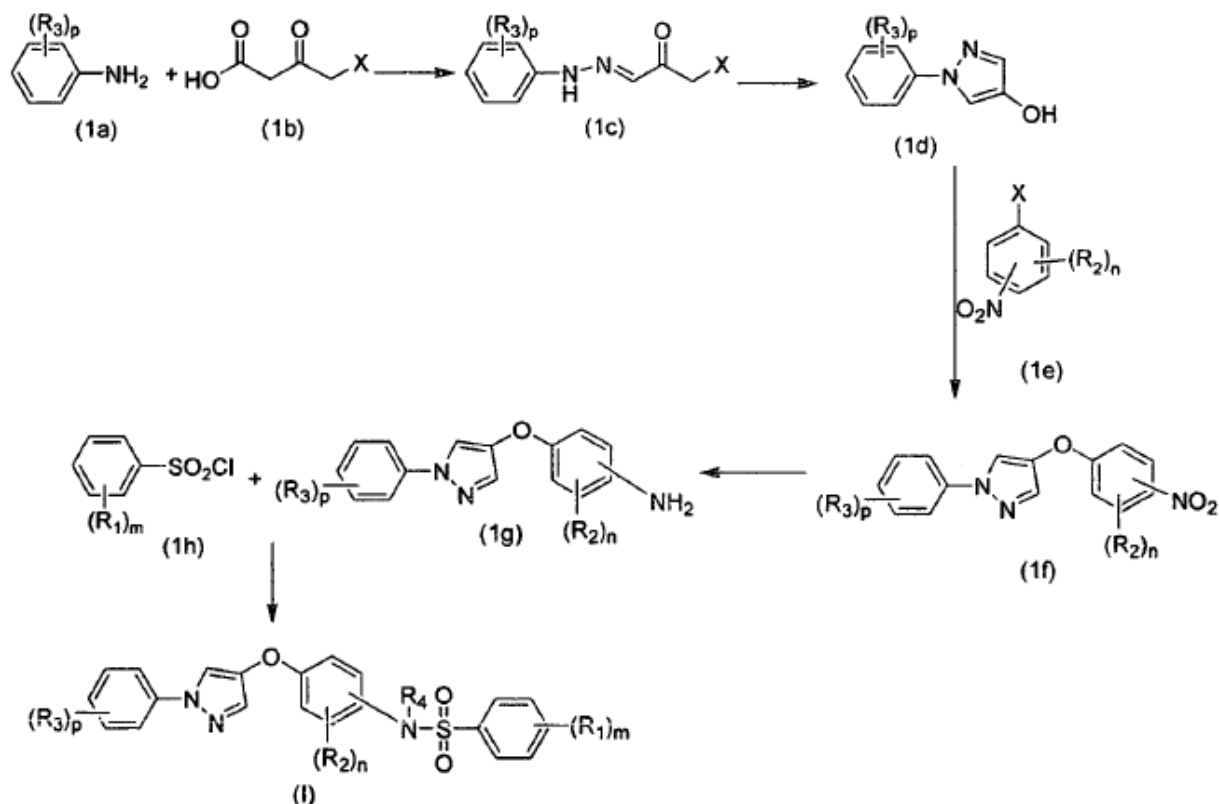
En los métodos de la presente invención, los compuestos en el presente documento descritos en detalle pueden formar el principio activo y normalmente se administran en mezcla con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de manera que concuerda con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Los compuestos novedosos de la presente invención se prepararon según el procedimiento de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados y se muestran adicionalmente a modo de ejemplo mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos más preferidos de la invención son cualquiera o la totalidad de los compuestos específicamente en estos ejemplos. Sin embargo, estos compuestos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera que es la invención y cualquier combinación de los compuestos o sus restos puede en sí misma formar un género. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y los procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique lo contrario.

Una realización de la presente invención proporciona la preparación de los compuestos novedosos de fórmula (I) según el procedimiento de los siguientes esquemas, usando materiales apropiados. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y los procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Además, usando los procedimientos descritos en detalle, un experto habitual en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en el presente documento. Todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique lo contrario.

Procedimiento general: El siguiente esquema de reacción describe el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



i Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1a), en la que R<sub>3</sub> y p son lo mismo que se explicó en la fórmula (I), con (1b) en la que X representa halógeno, hidroxilo o sus derivados (OMs, OTs, OTf) o sililoxilo, en presencia de disolventes tales como, pero sin limitarse a, agua, alcoholes, acetona, THF, dioxano o su mezcla en cualquier razón, con nitrito de metal apropiado y nitrito/nitrato orgánico tal como, pero sin limitarse a, nitrito de sodio, nitrito de potasio, nitrito/nitrato de isoamilo y mezcla de los mismos, en presencia de base tal como, pero sin limitarse a, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, KOH, NaOH, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o mezcla de los mismos, a temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura de reflujo de disolvente, durante un periodo en el intervalo de 10 minutos a 7 días, para obtener un compuesto de fórmula (1c).

ii Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1c), en presencia de base o ácido orgánico o inorgánico tal como, pero sin limitarse a, TEA, piridina, DMAP, DIPEA, LiOH, NaOH, KOH, KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, *n*-BuLi, *t*-BuLi o mezcla de los mismos, o, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *p*-TSA o mezcla de los mismos, en presencia de disolvente orgánico o inorgánico tal como, pero sin limitarse a, metanol, etanol, propanol, isopropanol, THF, dioxano, agua, o su mezcla, a una temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura de reflujo de disolvente, durante un periodo en el intervalo de 10 minutos a 7 días, para obtener un compuesto de fórmula (1d).

iii Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1d) con fórmula (1e) en la que X representa halógenos, hidroxilo o sus derivados (OMs, OTs, OTf) o sililoxilo, en presencia o ausencia de bases orgánicas o inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, TEA, piridina, DMAP, DIPEA, NaOH, KOH, CaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, *n*-BuLi, *t*-BuLi o mezcla de los mismos, en presencia o ausencia de disolvente tal como, pero sin limitarse a, dimetilformamida, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol, etanol, IPA, acetona, THF, dioxano, agua o mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura de reflujo de disolvente, durante un periodo en el intervalo de 10 minutos a 7 días, para obtener un compuesto de fórmula (1f).

iv Hidrogenar el compuesto de fórmula (1f) con un catalizador de metal de transición tal como, pero sin limitarse a, Fe, Co, Pd/C, Ra-Ni, Pt, Ru, Rh o su mezcla a, a la presión (de 1 atm a 100 atm) de gas hidrógeno o con un reactivo de metal/ácido metal/base tal como, pero sin limitarse a, Fe/HCl, Zn/HCl, Sn/HCl, Fe/AcOH, Zn/AcOH, SnCl<sub>2</sub>, Al/NaOH, Zn/NaOH, formiato de amonio o su mezcla en ausencia o presencia de gas hidrógeno, en presencia o ausencia de disolvente tal como, pero sin limitarse a, alcoholes tales como metanol, etanol, IPA, *t*-BuOH, ácido acético, ácido propiónico, THF, DMF, DMSO, EtOAc, acetona, agua, acetonitrilo o su mezcla, a un intervalo de temperatura de -78°C a temperatura de reflujo de disolvente, durante un periodo en el intervalo de 10 minutos a 7 días, para obtener un compuesto de fórmula (1g).

v Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1g) con fórmula (1h), en presencia de base orgánica o inorgánica tal como, pero sin limitarse a, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,

5  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ , *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, *n*-BuLi, *t*-BuLi o mezcla de los mismos y similares, en presencia de disolvente tal como, pero sin limitarse a, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, dioxano, THF, DMF, DMSO, EtOAc, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, IPA, *t*-BuOH, agua, o mezcla de los mismos, a un intervalo de temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  a temperatura de reflujo de disolvente, durante un periodo en el intervalo de 10 minutos a 7 días, para obtener un compuesto de fórmula (I).

#### Procedimientos sintéticos generales

10 Todos los eluyentes para la cromatografía en columna o de capa fina se prepararon y notificaron como disoluciones volumen:volumen (v:v). Las cantidades de disolventes y reactivos usados para el tratamiento final de la reacción o el aislamiento del producto son las usadas normalmente por un experto en la técnica de la síntesis química orgánica y la cantidad de esos disolventes y reactivos usados se determina basándose en la experiencia sintética y la idoneidad para la reacción específica. Por ejemplo: 1) la cantidad de hielo triturado osciló normalmente entre aproximadamente 10-1000 gramos dependiendo de la escala de reacción; 2) la cantidad de gel de sílice usada en la cromatografía en columna dependió de la cantidad de material, la complejidad de la mezcla y el tamaño de la columna de cromatografía empleada y osciló normalmente entre aproximadamente 5-1000 gramos; 3) el volumen de disolvente de extracción osciló entre aproximadamente 10-500 mL dependiendo del tamaño de la reacción; 4) los lavados empleados en el aislamiento del compuesto oscilaron entre aproximadamente 10-100 mL de disolvente o reactivo acuoso dependiendo de la escala de reacción; y 5) las cantidades de reactivo de secado (carbonato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio) oscilaron normalmente entre aproximadamente 5-100 gramos dependiendo de la cantidad de disolvente que debe secarse y de su contenido en agua.

A lo largo de la sección experimental se han usado los siguientes acrónimos, abreviaturas, términos y definiciones.

#### 25 Acrónimos o abreviaturas

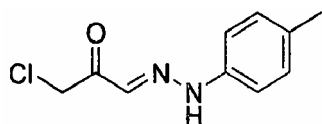
THF (tetrahidrofurano), HCl (clorhidrato),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (carbonato de potasio),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (sulfato de sodio),  $\text{CDCl}_3$  (cloroformo-*d*), NaOH (hidróxido de sodio), Pd/C (paladio sobre carbono), Fe (hierro),  $\text{NaHCO}_3$  (bicarbonato de sodio), CCF (cromatografía de capa fina), mol (mol), mmol (milimol), mL (mililitros), p.f. (punto de fusión), *ta* (temperatura ambiente), ac. (acuoso), min. (minuto), h (hr, hora), g (gramos), atm (atmósfera), conc. (concentrado), EM (espectroscopía/espectrometría de masas), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), IR (infrarrojos), RMN (resonancia magnética nuclear). Abreviaturas de RMN: a (ancho), ap. (aparente), s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dq (doblete de cuartetos), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), m (multiplete).

#### 35 **Ejemplo 1**

##### Síntesis de 2,4-dicloro-*N*-[4-(1-*p*-tolil-1-*H*-pirazol-4-iloxi)-fenil]bencenosulfonamida.

##### Etapla 1: Preparación de cloruro de (*p*-tolil-hidrazono)-acetilo

40



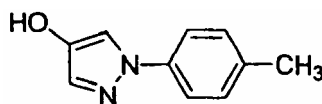
45 Se suspendió 4-metil-anilina (4 g, 37,38 mmol) en agua:HCl (2:1); 30 mi. Se añadió una disolución acuosa de nitrito de sodio (2,57 g, 37,38 mmol) a  $0^\circ\text{-}5^\circ\text{C}$  a lo largo de un periodo de 30 minutos. Posteriormente, se añadió una disolución acuosa de ácido cloroacetoacético (6,63 g, 48,59 mmol) seguido por una disolución acuosa de acetato de sodio (6,13 g, 74,76 mmol).

50 Se agitó la mezcla de reacción a  $20\text{-}35^\circ\text{C}$  durante aproximadamente media hora. Se separó el precipitado, cloruro de (*p*-tolil-hidrazono)-acetilo, por filtración y se lavó con agua fría y éter de petróleo y se secó a vacío.

Cantidad: 4 g.

Rendimiento: 51% (bruto).

##### 55 Etapla 2: Preparación de 1-*p*-tolil-1-*H*-pirazol-4-ol:



60 Entonces se llevó cloruro de (*p*-tolil-hidrazono)-acetilo (4,0 g, 19,04 mmol) a metanol y se añadió hidróxido de sodio (1,52 g, 38,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas. Se eliminó el metanol y se llevó el residuo a

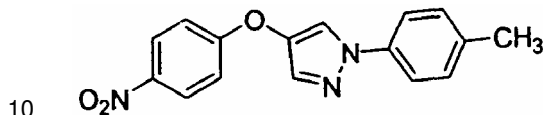
agua y se ajustó el pH a 3 añadiendo HCl diluido. Se separó el sólido por filtración a través de un embudo Buckner, se lavó con agua fría, se secó a vacío y se lavó adicionalmente con éter de petróleo y se secó a vacío.

Cantidad: 2,5 g.

5

Rendimiento: 76% (puro).

Etapa 3: Preparación de 4-(4-nitro-fenoxi)-1-p-tolil-1H-pirazol:



Se añadió 1-p-tolil-1H-pirazol-4-ol (1,0 g, 5,75 mmol) en dimetilformamida a la suspensión fría de hidruro de sodio (344 mg, 8,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas seguido por la adición de 4-fluoro-nitrobenzoceno (810 mg, 5,74 mmol) en condición en frío. Se agitó la mezcla de reacción a 20-35°C durante 20 minutos. Entonces se añadió agua para extinguir la reacción. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter y se lavó la fase orgánica combinada con una disolución de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evaporó el disolvente a vacío a 40°C y se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo.

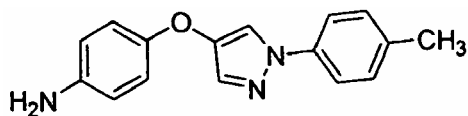
15

20 Cantidad: 1,1 g.

Rendimiento: 65% (puro).

Etapa 4: Preparación de 4-(1-p-tolil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenilamina:

25



Se llevó 4-(4-nitro-fenoxi)-1-p-tolil-1H-pirazol (600 mg, 2,03 mmol) a etanol y se añadió hierro en polvo (1,13 g, 20,33 mmol) y se agitó a 20-35°C durante 6 horas. Se retiró el hierro en polvo y se evaporó el etanol a vacío. Se llevó el residuo a agua y se ajustó el pH a 7 usando una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavó con una disolución de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evaporó el disolvente a vacío a 50°C y se secó el producto a alto vacío.

30

Cantidad: 600 mg.

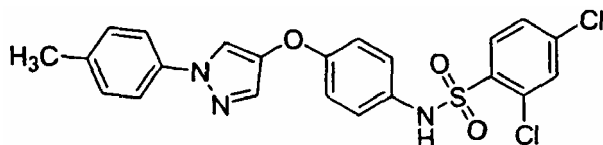
35

Rendimiento: 100% (bruto).

Alternativamente, también se realizó la reducción del compuesto de nitro con paladio al 10% sobre carbono en disolvente de metanol bajo atmósfera de hidrógeno.

40

Etapa 5: Preparación de 2,4-dicloro-N-[4-(1-p-tolil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]benzenosulfonamida:



Se llevaron 4-(1-p-tolil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenilamina (100 mg, 0,754 mmol), cloruro de 2,4-dicloro-benzenosulfonilo (92 mg, 0,754 mmol) a cloroformo y se añadieron 0,2 ml de piridina y se agitó la mezcla de reacción a 20-35°C durante 3 horas y media. Se eliminó el cloroformo a vacío y se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo.

45

50 Cantidad: 60 mg.

Rendimiento: 34% (puro).

p.f.: 152-153

55



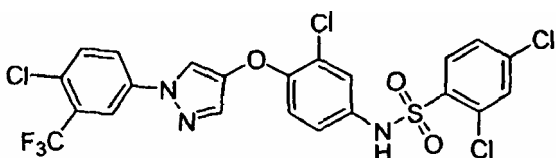
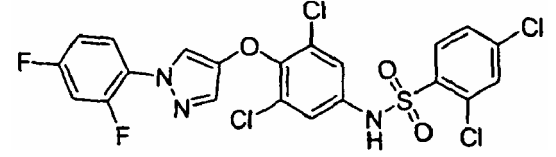
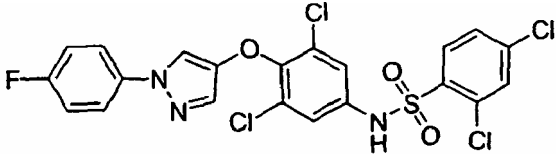
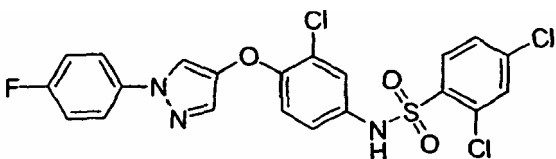
ES 2 442 343 T3

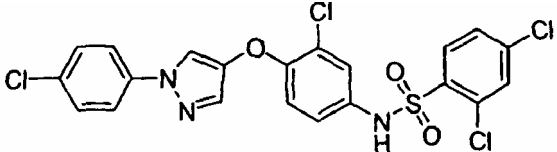
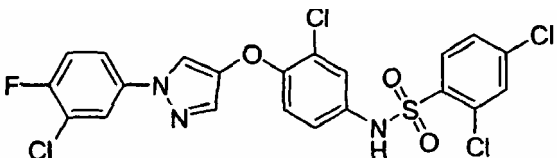
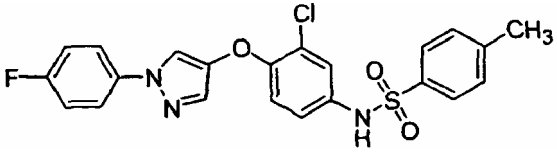
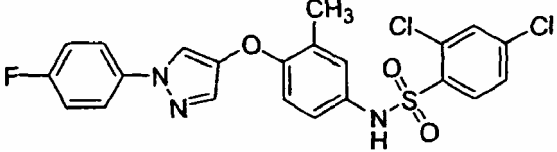
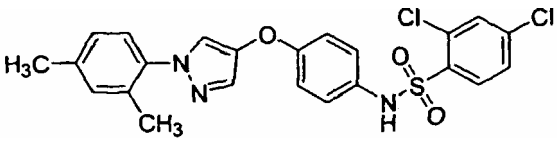
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,87 (d, 1H, *J*=8,8 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,53 (d, 1H, *J*=1,6 Hz); 7,51 (s, 1H); 7,48 (s, 2H); 7,31 (dd, 1H, *J*=8,8 Hz, *J*<sub>2</sub>=2,4 Hz); 7,24 (d, 2H, *J*=8,4 Hz); 7,05 (d, 2H, *J*=8,8 Hz); 6,93 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 6,88 (s.a., 1H (-NH), 2,15 (s, 3H)

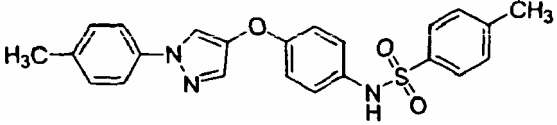
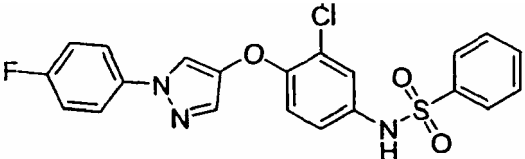
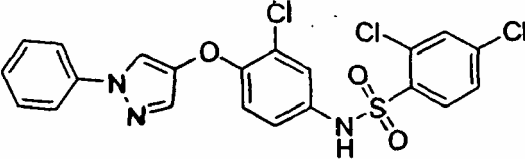
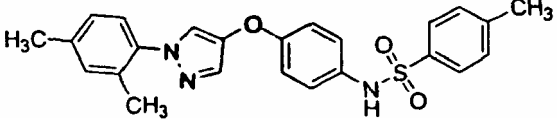
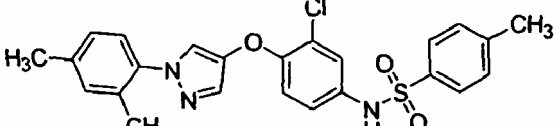
5 EM: 474 (M<sup>+</sup>).

IR cm<sup>-1</sup>: 3126, 1500, 1186.

10 Los siguientes ejemplos 2-15 se prepararon usando procedimientos análogos al del ejemplo 1 a partir de material de partida apropiado y usando compuesto de cloruro de fenil-sulfonilo sustituido apropiado en la etapa 5.

N.º de ejemplo	Compuestos y nombre IUPAC	Datos analíticos
2	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{3-cloro-4-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxy]-fenil}-bencenosulfonamida</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,97 (d, 1H, <i>J</i>=2,8 Hz); 7,93 (d, 1H, <i>J</i>=8,4 Hz); 7,73 (d, 2H, <i>J</i>=9,2 Hz); 7,58 (d, 2H, <i>J</i>=8,8 Hz); 7,55 (m, 1H); 7,35 (dd, 1H, <i>J</i><sub>1</sub>=8,4 Hz, <i>J</i><sub>2</sub>=2 Hz); 6,98-6,94 (m, 4H).</p> <p>EM: 526 (M<sup>+</sup>+1)</p> <p>IR: 3442, 1599, 1500, 1323</p> <p>p.f. °C: 66-68</p>
3	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{3,5-dicloro-4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxy]-fenil}-bencenosulfonamida</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,90 (d, 1H, <i>J</i>=8,4 Hz); 7,80 (m, 1H); 7,61 (d, 2H, <i>J</i>=1,6 Hz); 7,41-7,39 (m, 2H); 7,17 (s, 2H); 6,99-6,92 (m, 2H)</p> <p>EM: 566 (M<sup>+</sup>+2)</p> <p>IR: 3257, 1571, 1517, 1168</p> <p>p.f. °C: 93-95</p>
4	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{3,5-dicloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxy]-fenil}-bencenosulfonamida</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,01 (d, 1H, <i>J</i>=8,2 Hz); 7,57 (d, 1H, <i>J</i>=2 Hz); 7,55 (dd, 2H, <i>J</i><sub>1</sub>=9,2 Hz, <i>J</i><sub>2</sub>=5,2 Hz); 7,50 (s, 1H); 7,41 (dd, 1H, <i>J</i><sub>1</sub>=8,4 Hz, <i>J</i><sub>2</sub>=2 Hz); 7,38 (s, 1H); 7,17 (s, 2H); 7,12 (d, 2H, <i>J</i>=8 Hz); 7,08 (m, 1H)</p> <p>EM: 547 (M<sup>+</sup>+1)</p> <p>IR: 3207, 2925, 1575, 1166</p> <p>p.f. °C: 160-161</p>
5	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{3-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxy]-fenil}-bencenosulfonamida</p>	<p><sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,92 (d, 1H, <i>J</i>= 8,4 Hz); 7,69 (s, 1H); 7,60-7,57 (m, 3H); 7,50 (s, 1H); 7,34 (dd, 1H, <i>J</i><sub>1</sub>=8,8 Hz, <i>J</i><sub>2</sub>=2 Hz); 7,24 (d, 1H, <i>J</i>=2 Hz); 7,14 (t, 2H, <i>J</i>=8,4 Hz); 6,96-6,90 (m, 3H)</p> <p>EM: 529 (M<sup>+</sup>)</p> <p>IR: 3275, 1573, 1491, 1167</p> <p>p.f. °C: 128-129</p>

6	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{3-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,92 (d, 1H, <i>J</i> =8,4 Hz); 7,71 (s, 1H); 7,57-7,54 (m, 3H); 7,51 (s, 1H); 7,41 (d, 2H, <i>J</i> =7,6 Hz); 7,35 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1</sub> =8,2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =2 Hz); 7,24 (s, 1H); 6,96-6,90 (m, 3H) EM: 529 (M <sup>+</sup> ) IR: 3275, 1573, 1491, 1167 p.f. °C: 150
7	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{3-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-fenil}-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,92 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 7,71 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1</sub> =6 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =2,8 Hz); 7,67 (s, 1H); 7,55 (d, 1H, <i>J</i> =2,4 Hz); 7,50 (s, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,35 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1</sub> =8,8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =2,4 Hz); 7,25-7,21 (m, 1H); 7,20 (d, 1H, <i>J</i> =8,2 Hz); 6,97-6,95 (m, 2H); 6,93 (d, 1H, <i>J</i> =8 Hz) EM: 547 (M <sup>+</sup> ) IR: 3261, 1572, 1489, 1167 p.f. °C: 133-134
8	 <p><i>N</i>-{3-Cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,69 (s, 1H); 7,65 (d, 2H, <i>J</i> =8,4 Hz); 7,58 (dd, 2H, <i>J</i> <sub>1</sub> =9,2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =4,8 Hz); 7,50 (s, 1H); 7,26 (d, 2H, <i>J</i> =8,8 Hz); 7,16 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1</sub> =8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =1,8 Hz); 7,12 (d, 2H, <i>J</i> =8 Hz); 6,95-6,62 (m, 2H); 6,6 (s, 1H), 2,13 (s, 3H) EM: 458 (M <sup>+</sup> +1) IR: 3082, 2835, 1489, 1165 p.f. °C: 154-155
9	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{4-[1-(4-fluoro-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxi]-3-metil-fenil}-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,89 (d, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz); 7,60 (s, 1H); 7,58-7,53 (m, 3H); 7,45 (s, 1H); 7,31 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1</sub> =8,4 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =2,8 Hz); 7,13 (t, 2H, <i>J</i> =8 Hz); 7,05 (d, 1H, <i>J</i> =6,9 Hz); 6,88-6,79 (m, 3H); 2,24 (s, 3H) EM: 492 (M <sup>+</sup> +1) IR: 3157,1573, 1514,1166 p.f. °C: 144-145
10	 <p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-{4-[1-(2,4-dimetil-fenil)-1<i>H</i>-pirazol-4-iloxil-fenil]-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,86 (d, 1H, <i>J</i> =8,8 Hz); 7,53 (d, 1H, <i>J</i> =2 Hz); 7,49 (s, 1H); 7,41 (d, 1H, <i>J</i> <sub>1</sub> =1,2 Hz); 7,30 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,4 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =2 Hz); 7,19 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 7,10 (s.a., 1H); 7,07 (s, 1H); 7,05 (d, 2H, <i>J</i> = 8,8 Hz); 6,96 (s, 1H, (-NH)); 6,92 (d, 2H, <i>J</i> =8,8 Hz), 2,10 (s, 3H) EM: 488 (M <sup>+</sup> ) IR: 3089, 1500, 1168 p.f. °C: 180

11	 <p>4-Metil-N-[4-(1-p-tolil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,71 (s, 1H); 7,60 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,51 (d, 1H, J=2 Hz); 7,50 (d, 2H, J=2,48 Hz); 7,24 (d, 2H, J=2,8 Hz); 7,22 (d, 2H, J=2 Hz); 6,99 (d, 2H, J=9,2 Hz); 6,94 (d, 2H, J=9,2 Hz); 6,31 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) EM: 420M <sup>+</sup> IR: 3255, 1502, 1159 p.f. °C: 164-165
12	 <p>N-[3-Cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,76 (d, 2H, J=7,2 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,60-7,56 (m, 3H); 5,49 (d, 2H, J=9,6 Hz); 7,46 (s, 1H); 7,18-7,15 (m, 1H); 7,13 (d, 2H, J=8,8 Hz); 6,95-6,88 (m, 2H); 6,48 (s, 1H (-NH)) EM: 444 (M <sup>+</sup> +1) IR: 3473, 3088, 1517, 1319, 1165 p.f. °C: 140-141
13	 <p>2,4-Dicloro-N-[3-cloro-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,92 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,75 (s, 1H); 7,62 (d, 2H, J=7,6 Hz); 7,54 (d, 1H, J=1,6 Hz); 7,51 (s, 1H); 7,44 (t, 2H, J=7,6 Hz); 7,34 (dd, 1H, J <sub>1</sub> =8,4 Hz, J <sub>2</sub> =1,6 Hz); 7,29 (t, 1H, J=7,2 Hz); 7,25 (d, 1H, J=2,4 Hz); 7,00 (d.a., 1H (NH), J=16,4 Hz); 7,69-6,90 (m, 2H) EM: 496 (M <sup>+</sup> +2) IR: 3269, 1573, 1492, 1168 p.f. °C: 140-141
14	 <p>N-[4-[1-(2,4-Dimetil-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,60 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,51 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,24-7,19 (m, 3H); 7,11 (s, 1H); 7,07 (d, 1H, J=7,6 Hz); 6,98-6,93 (m, 4H); 6,30 (s, 1H); 2,39 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,22 (m, 3H) EM: 434 (M <sup>+</sup> +1) IR: 3259, 2922, 1500, 1161 p.f. °C: 62-64
15	 <p>N-[3-Cloro-4-[1-(2,4-dimetil-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida</p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ: 7,63 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,51 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,26-7,24 (m, 2H); 7,19 (d, 1H, J=8 Hz); 7,15 (d, 1H, J=2,4 Hz); 7,11 (s, 1H); 7,07 (d, 1H, J=8 Hz); 6,95-6,88 (m, 2H); 6,53 (s, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,21 (s, 3H) EM: 468 (M <sup>+</sup> +1) IR: 3248, 2918, 1485, 1163 p.f. °C: 63-65

## Ejemplo 16

*Determinación de actividad agonista de PPAR-gamma humano de compuestos de la invención*

- 5 Se sembraron células HEK-293 (riñón embrionario humano) a una densidad de  $2,8 \times 10^5$  células/pocillo en una placa de 6 pocillos en DMEM + medio de FBS deslipidado al 10% y se incubaron a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%. A una confluencia del 70-80%, se transfectaron las células con plásmidos humanos pCDNA3.1E~PPAR $\gamma$  + pGL<sub>2</sub>~GAL<sub>4</sub>X<sub>5</sub>~Luc + pADV durante 3 horas (razón 2:0,25:1,25  $\mu$ g/pocillo). Entonces se substituyó el medio de transfección por medio reciente y se incubaron las células durante 48 horas.
- 10 Se prepararon concentraciones finales variables de compuestos (vehículo = DMSO al 0,1%) de la invención en medio (50  $\mu$ l/pocillo) y se añadieron a los pocillos en una placa de 96 pocillos. Se recogieron las células transfectadas y se sedimentaron mediante centrifugación. Volvió a suspenderse el sedimento celular en medio y se contaron las células. Se añadieron 10.000 células/pocillo a la placa de 96 pocillos que contenía compuestos de la invención y se incubaron durante 18 horas. Se determinó la luminiscencia producida tras el agonismo del receptor
- 15 PPAR-gamma usando reactivo de sustrato de luciferasa de Packard (100  $\mu$ l/pocillo). Se cuantificó la emisión de luz contando en modo SPC usando un instrumento Top Count. Se calculó la activación en veces usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{CPS de [fármaco + (muestra con receptor)]} - \text{CPS de [fármaco + (muestra sin receptor)]}}{\text{CPS de [vehículo + (muestra con receptor)]} - \text{CPS de [vehículo + (muestra sin receptor)]}}$$

20

N.º de ejemplo	Actividad agonista de PPAR $\gamma$
1	***
2	**
3	***
4	***
5	***
6	***
7	**
8	**
9	***
10	***
11	*
12	*
13	***
14	*
15	**

Todos los compuestos muestran actividad como agonistas de PPAR-gamma a 30  $\mu$ M. Leyenda para la actividad relativa:

- 25 \* aumento de <8 veces en la transactivación génica con 10  $\mu$ M
- \*\* aumento de >8 veces en la transactivación génica con 10  $\mu$ M
- 30 \*\*\* aumento de >8 veces en la transactivación génica con 1  $\mu$ M.

**Ejemplo 17**

*Actividad antiinflamatoria de compuestos de la invención en un modelo de ratón preclínico de inflamación de EPOC (inflamación pulmonar inducida por humo de tabaco).*

35

Estudios previos establecieron que el número de neutrófilos recuperados en el lavado broncoalveolar (BAL) está significativamente elevado 24 h tras la exposición final a humo de tabaco (TS) de 4 exposiciones a TS diarias consecutivas, en el presente estudio se usó este punto de tiempo.

Los protocolos para la exposición de ratones a TS, la obtención de lavado broncoalveolar (BAL), la preparación de portaobjetos de Cytospin para recuento celular diferencial son tal como se exponen a continuación.

5 *Exposición de ratones a TS diariamente durante 4 días consecutivos*

En este protocolo de exposición, se expusieron ratones en grupos de 5 en cámaras de policarbonato transparente individuales (27 cm x 16 cm x 12 cm). Se dejó que el TS de los cigarrillos entrara en las cámaras de exposición a una velocidad de flujo de 100 mL/min. Con el fin de minimizar cualquier posible problema provocado por la exposición repetida a un alto nivel de TS (6 cigarrillos), la exposición de los ratones a TS se aumentó gradualmente a lo largo del periodo de exposición hasta un máximo de 6 cigarrillos. El calendario de exposición usado para 4 días fue el siguiente:

15 Día 1: 4 cigarrillos (aproximadamente 32 min. de exposición)

Día 2: 4 cigarrillos (aproximadamente 32 min. de exposición)

Día 3: 6 cigarrillos (aproximadamente 48 min. de exposición)

20 Día 4: 6 cigarrillos (aproximadamente 48 min. de exposición)

Un grupo adicional de ratones se expuso a aire diariamente durante un periodo de tiempo equivalente a los controles (sin exposición a TS).

25 *Análisis de lavado broncoalveolar (BAL)*

Se realizó lavado broncoalveolar de la siguiente manera: se introdujo una cánula en la tráquea usando una cánula intravenosa de nailon Portex (conector de tipo luer rosa) acortada hasta aproximadamente 8 mm. Se usó solución salina tamponada con fosfato (PBS) como fluido de lavado. Se instiló suavemente un volumen de 0,4 mL y se extrajo 30 3 veces usando una jeringa de 1 mL y después se colocó en un tubo Eppendorf y se mantuvo sobre hielo antes de determinaciones posteriores.

Recuentos celulares:

35 Se separó el fluido de lavado de las células mediante centrifugación y se decantó el sobrenadante y se congeló para su posterior análisis. Volvió a suspenderse el sedimento celular en un volumen conocido de PBS y se calcularon los números de células totales contando una alícuota teñida (tinción Turks) con microscopio usando un hemocitómetro.

Se realizaron recuentos celulares diferenciales de la siguiente manera:

40 Se diluyó el sedimento celular residual hasta aproximadamente  $10^5$  células por mL. Se colocó un volumen de 500  $\mu$ L en el embudo de un portaobjetos de Cytospin y se centrifugó durante 8 min. a 800 rpm. Se secó el portaobjetos con aire y se tiñó usando disoluciones de "Kwik-Diff" (Shandon) según las instrucciones del fabricante. Cuando se secaron y se pusieron en portaobjetos, se contaron las células diferenciales usando microscopía óptica. Se contaron hasta 400 células por un operario imparcial usando microscopía óptica. Se diferenciaron las células usando técnicas morfológicas convencionales.

Tratamiento con fármaco

50 Los roedores tales como ratones y ratas respiran obligatoriamente por la nariz, por tanto la administración oral de materiales de prueba (tales como agentes terapéuticos) para inhalación no producirá una buena exposición en el pulmón. Como consecuencia, el suministro de agentes terapéuticos a los pulmones en roedores se obtiene generalmente mediante administración intranasal, intratraqueal o por inhalación mediante exposición de todo el cuerpo a aerosol en una cámara.

55 El método de la cámara utiliza grandes cantidades de material de prueba y generalmente se reserva para estudios de toxicología por inhalación en vez de para estudios de eficacia farmacológica. La administración intratraqueal es un método de administración muy eficaz ya que casi todo el material de prueba se suministra a los pulmones, pero es una técnica bastante invasiva. Particularmente para estudios en el ratón, también es técnicamente bastante exigente ya que el diámetro de la tráquea es bastante pequeño. La vía intranasal es menos invasiva que la vía intratraqueal y por tanto es particularmente adecuada para estudios de administración de dosis repetida tales como el modelo de ratón de 4 días descrito a continuación. Tras la administración intranasal, el ~50% de la dosis administrada se suministra a los pulmones (Eiles JE, Williamson ED y Alpar HO. 1999, Int J Pharm, 189 (1): 75-9).

65 Se administraron dosis a ratones por vía intranasal (sustitución para la inhalación oral) de vehículo (Tween 80 al 0,2% en solución salina), ejemplo 1 (0,1 mg/kg), ejemplo 10 (0,1 mg/kg), ejemplo 10 (0,03 mg/kg) o ejemplo 10

(0,01 mg/kg), 3 horas antes de la exposición a humo de tabaco cada día. El grupo control de ratones recibió vehículo 3 h antes de exponerse a aire diariamente durante un máximo de 50 minutos al día. Se realizó un BAL 24 h tras la exposición final a TS.

5 En un experimento separado, se administraron dosis a ratones por vía intranasal (sustitución para la inhalación oral) de vehículo (Tween 80 al 0,2% en solución salina), ejemplo 7 (0,1 mg/kg), compuesto 7 (0,03 mg/kg), ejemplo 15 (0,1 mg/kg) o ejemplo 15 (0,03 mg/kg), 1 hora antes de la exposición a humo de tabaco cada día. El grupo control de ratones recibió vehículo 1 h antes de exponerse a aire diariamente durante un máximo de 50 minutos al día. Se realizó un BAL 24 h tras la exposición final a TS.

10

Gestión de datos y análisis estadístico:

Todos los resultados se presentan como puntos de datos individuales para cada animal y se calculó el valor medio para cada grupo. Dado que las pruebas para determinar la normalidad fueron positivas, se sometieron los datos a una prueba de análisis de la varianza unilateral (ANOVA), seguida por una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples con el fin de someter a prueba la significación entre grupos de tratamiento. Se consideró que un valor de "p" de < 0,05 era estadísticamente significativo. Se calcularon automáticamente las inhibiciones en porcentaje dentro de las hojas de trabajo de Excel para los datos de células usando la siguiente fórmula:

15

$$20 \quad \% \text{ de inhibición} = 1 - \left( \frac{\text{resultado del grupo de tratamiento} - \text{resultado del grupo simulado}}{\text{resultado del grupo de vehículo de TS} - \text{resultado del grupo simulado}} \right) \times 100$$

Se calcularon manualmente datos de inhibición para otros parámetros usando la fórmula anterior.

25 Tal como se muestra en la tabla 1, los compuestos de los ejemplos 1, 7, 10 y 15 anteriores, cuando se administran por una vía de sustitución para la inhalación, inhiben significativamente el flujo entrante inducido por TS de neutrófilos en el BAL.

Tabla 1

N.º de ejemplo	Inhibición de flujo entrante de neutrófilos en BAL inducido por TS	Valor de p
Ejemplo 1 (0,1 mg/kg)	72%	P<0,001
Ejemplo 7 (0,1 mg/kg)	64%	P<0,001
Ejemplo 7 (0,03 mg/kg)	37%	P<0,001
Ejemplo 10 (0,1 mg/kg)	72%	p<0,001
Ejemplo 10 (0,03 mg/kg)	50%	p<0,001
Ejemplo 10 (0,01 mg/kg)	42%	p<0,001
Ejemplo 15 (0,1 mg/kg)	69%	p<0,001
Ejemplo 15 (0,03 mg/kg)	66%	p<0,001

### 30 **Ejemplo 18**

*Idoneidad de compuestos de la invención para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como EPOC cuando se administran por la vía inhalada*

35 Se examinó la idoneidad de los compuestos mostrados a modo de ejemplo en los ejemplos 7, 10 y 15 anteriores para su inhalación para el tratamiento de enfermedades pulmonares mediante estudios farmacocinéticos *in vivo* convencionales usando ratas Wistar macho tal como se conoce en la técnica. Se administró una única dosis de 5 mg/kg de ejemplo 7, ejemplo 10 y ejemplo 15 en vehículo del 90% de Na.CMC (al 0,25% p/v), el 10% de Tween 80 (al 0,25%) mediante gavaje oral y se extrajeron muestras de plasma a los 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 5  
40 horas, 8 horas, 10 horas y 24 horas. Se administró una única dosis de 1 mg/kg de ejemplo 7, ejemplo 10 y ejemplo 15 en el 10% de DMSO, el 10% de Cremophor ELP, el 10% de PEG 400, el 10% de EtOH y el 60% agua Milli Q por vía intravenosa (i.v.) y se extrajeron muestras de plasma a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 5  
45 horas, 8 horas, 10 horas y 24 horas. Se determinaron las concentraciones de ejemplo 7, ejemplo 10 y ejemplo 15 en las diversas muestras de plasma usando procedimientos analíticos convencionales.

Se calcularon parámetros farmacocinéticos convencionales tras la administración de dosis i.v. u oral a partir de los datos de concentración en plasma, incluyendo el área bajo la curva (AUC), concentración en plasma máxima (C<sub>máx</sub>), tiempo de concentración en plasma máxima (T<sub>máx</sub>), tiempo de eliminación (Kel) y semivida en plasma (T<sub>1/2</sub>).

5 Los compuestos adecuados para su inhalación para el tratamiento de enfermedades pulmonares tienen un AUC en plasma baja tras la administración de dosis i.v. lo que indica una probabilidad reducida de efectos secundarios sistémicos. Los compuestos adecuados para su inhalación para el tratamiento de enfermedades pulmonares también tienen una baja biodisponibilidad oral indicada por un AUC en plasma muy inferior tras la administración de dosis oral a la lograda mediante administración de dosis i.v. La baja biodisponibilidad oral conduce a que sólo una pequeña fracción del fármaco tragado tras la inhalación se absorba en el plasma, reduciendo adicionalmente la probabilidad de efectos secundarios sistémicos.

10 Tabla 2

Datos PK de rata	Ejemplo 7	Ejemplo 10	Ejemplo 15	Rosiglitazona
AUC en plasma tras dosis i.v. de 1 mg/kg ( $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$ )	$1,08 \pm 0,24$	$0,21 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,06$	13,75***
AUC en plasma tras dosis oral de 1 mg/kg ( $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$ )	$0,04 \pm 0,008^*$	Ninguna detectada**	$0,001 \pm 0,002^*$	14,28***

\* Derivado de datos PK de dosis oral de 5 mg/Kg

\*\* El límite de detección era de 5 ng/ml

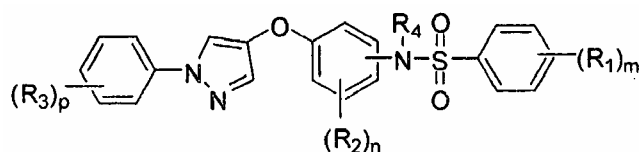
\*\*\* Datos de maleato de rosiglitazona (Avandia), revisión de farmacología de la FDA ([http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21071\\_Avandia.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21071_Avandia.htm)) derivado de datos de dosis PK oral de 0,4 mg/kg y dosis i.v. de 0,4 mg/kg.

15 La tabla 2 anterior indica que los compuestos detallados en el ejemplo 7, el ejemplo 10 y el ejemplo 15 son particularmente adecuados para su inhalación ya que tienen una baja AUC en plasma tras la administración de dosis i.v. y una baja biodisponibilidad oral. Estas propiedades reducen la probabilidad de actividad sistémica (y por tanto efectos secundarios sistémicos) tras la inhalación. En cambio, el agonista de PPAR $\gamma$  oral comercializado, rosiglitazona, que se receta para el tratamiento de la diabetes, tiene una alta AUC en plasma tras una dosis i.v. y una alta biodisponibilidad oral, lo que concuerda con el perfil requerido para tratar una enfermedad sistémica.

20

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

5

en la que:

10  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  representan cada uno independientemente halo, ciano, nitro, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, ácido carboxílico,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHMe}$ ,  $\text{CONMe}_2$ ,  $\text{CONHEt}$ ,  $\text{CONEt}_2$ ,  $\text{CONHPh}$ ,  $\text{CON(OMe)Me}$ ,  $\text{COOR}$  en el que R" representa alquilo o fenilalquilo;

$R_4$  representa hidrógeno o alquilo;

15  $m$ ,  $n$  o  $p$  representan independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

el término "alquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados o insaturados, tanto ramificados como de cadena lineal, que tienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono.

20 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que cada  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  presente en el compuesto se selecciona independientemente de metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que  $m$ ,  $n$  y  $p$  son independientemente 0, 1 ó 2.

25 4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que  $m$  es 0, 1 ó 2.

5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 2, 4-dicloro-N-[4-(1-p-tolil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
- 2, 4-dicloro-N-[3-cloro-4-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 2, 4-dicloro-N-[3, 5-dicloro-4-[1-(2, 4-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 35 2, 4-dicloro-N-[3, 5-dicloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 2, 4-dicloro-N-[3-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 40 2, 4-dicloro-N-[3-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 2, 4-dicloro-N-[3-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- N-[3-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- 45 2, 4-dicloro-N-[4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-3-metil-fenil]-bencenosulfonamida;
- 2, 4-dicloro-N-[4-[1-(2, 4-dimetil-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 4-metil-N-[4-(1-p-tolil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
- 50 N-[3-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 2, 4-dicloro-N-[3-cloro-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
- 55 N-[4-[1-(2, 4-dimetil-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida; y
- N-[3-cloro-4-[1-(2, 4-dimetil-fenil)-1H-pirazol-4-iloxi]-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, que está adaptada para la administración mediante inhalación a través de la nariz o la boca.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
- 10 9. Compuesto según la reivindicación 8, administrándose el compuesto mediante inhalación a través de la nariz o la boca.
- 15 10. Compuesto según la reivindicación 8 ó 9, en el que la enfermedad respiratoria se selecciona de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome alérgico de las vías respiratorias, bronquitis, fibrosis quística y enfisema.