



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 664**

51 Int. Cl.:

C07C 311/19 (2006.01)

C07D 213/55 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02742997 .6**

96 Fecha de presentación : **13.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1389183**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

54 Título: **Derivados de sulfonamidas.**

30 Prioridad: **14.05.2001 US 290827 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2010

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Hart, Terance, William y**
Ritchie, Timothy, John

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

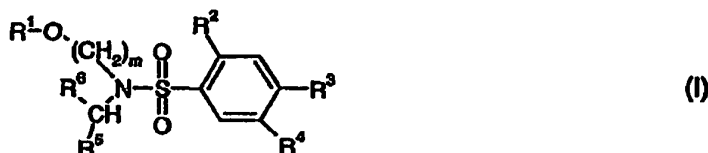
DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamidas.

La presente invención se relaciona con derivados novedosos de sulfonamidas, con procesos para su producción, su uso como productos farmacéuticos y con composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La WO 00/75107 se relaciona con derivados de sulfonilaminas que son antagonistas del receptor bradiquinina. La US-6,015,812 se relaciona con derivados del amino ácido N-(arilsulfonilo) que tienen afinidad por el receptor bradiquinina.

Más particularmente la presente invención provee en un primer aspecto, un compuesto de fórmula I



donde

R¹ es indan-5-il

R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₄ alquilo no sustituido o C₁-C₄ alquilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄ alquilo, bencilo, piridinil y pirimidinil.

R³ es hidrógeno, halógeno o C₁-C₄ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R⁶ es CH₂OH; tetrazol-5-il; 1,2,4-triazol-5-il; 1,2,3-triazol-5-il; C(O)OH, C(O)NH₂; o ZNH(CH₂)ₙCHR⁷R⁸, donde Z es -C(O)- o -CH₂- n es cero, 1, 2, 3 o 4;

R⁷ es C₁-C₄ alquilo no sustituido, C₁-C₄ alquilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄ alquilo, bencilo, piridinil y pirimidinil. C(O)OH, C(O)OC₁-C₄ alquilo;

R⁸ es hidrógeno, C₁-C₄alquilo no sustituido, C₁-C₄ alquilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄ alquilo, bencilo, piridinil y pirimidinil. C₅-C₁₀ aril sustituido o no sustituido o heteroC₅-C₁₀aril o C₁-C₄alquilo C₅-C₁₀arilo o C₁-C₄alquilo-heteroC₅-C₁₀arilo, heteroC₅-C₁₀arilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y "sustituido" significa que está siendo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄alquilo bencilo, piridinil y pirimidinil y m es 2, 3, o 4, en forma libre o en forma de una sal.

Debido al(los) átomo(s) de carbono asimétricos presentes en los compuestos de fórmula I y sus sales, los compuestos pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas incluyendo las mezclas racémicas son parte de la presente invención.

C₁-C₄alquilo, C₅-C₁₀arilo o heteroC₅-C₁₀arilo, cuando uno o más sustituyentes son sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄alquilo, C₁-C₆alcoxi, bencilo, piridinil o pirimidinil. Por ejemplo C₁-C₄alquilo puede ser sustituido por OH, C(O)OH, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄alquilo, bencilo, piridinil o pirimidinil; fenilo puede ser sustituido por uno o más halógenos, C₁-C₄alquilo o C₁-C₆alcoxi; bencilo puede ser sustituido por uno o más halógenos o C₁-C₆alcoxi.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o sales obtenibles cuando éstas comprenden un grupo carboxilo, por ejemplo con una base, por ejemplo sales alcalinas tales como sodio, potasio, o sales de amonio sustituidas o no sustituidas. Sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables apropiadas para uso farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen en particular la sal clorhídrica o sal de sodio.

En la fórmula I los siguientes significados se prefieren independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación:

(a) R² es hidrógeno, Cl, Br, metilo o trifluorometilo;

(b) R^3 es Cl o Br;

(c) R^4 es hidrógeno o metilo;

(d) R^5 es hidrógeno o metilo;

(e) R^6 es CH_2OH , $C(O)NH_2$, tetrazol-5-il, $C(O)OH$ o $ZNH(CH_2)_nCHR^8R^9$ donde Z es $-C(O)-$ o $-CH_2-$;

(f) n es cero o 1;

(g) R^7 es $C(O)OH$ o $CH_2C(O)OH$;

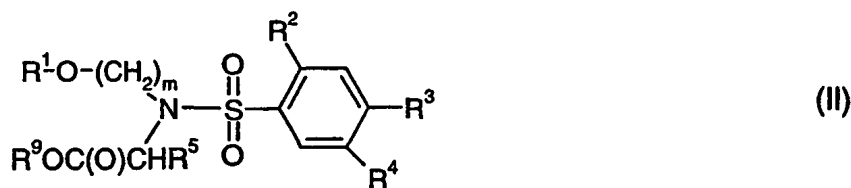
(h) R^8 es fenilo; bencilo; 4,5-dimetoxifenilo; 2-clorobencilo; 2-metoxibencilo; 3-metoxibencilo; 4-metoxibencilo; CH_2 -bencilo; CH_2 -piridin-3-ilo o CH_2 -pirimidin-3-ilo; y

(i) m es 2.

Un grupo preferido son compuestos donde R^1 es indan-5-ilo; R^2 es Cl; R^3 es Cl o Br, R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; R^6 es $C(O)OH$ o $C(O)NH(CH_2)_nCHR^7R^8$ donde n es cero o 1, R^7 es $C(O)OH$ o $CH_2C(O)OH$; y R^8 es fenilo, bencilo, 4,5-dimetoxifenil, 2-clorobencilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, CH_2 -bencilo o CH_2 -pirimidin-3-ilo; y m es 2.

Adicionalmente a lo anterior, la presente invención también provee un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I y sus sales, que comprende

(a) para la producción de un compuesto de fórmula I donde R^6 es $C(O)OH$, desproteger un compuesto de fórmula II



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y m son como se definió arriba y R^9 es C_1 - C_4 alquilo; o

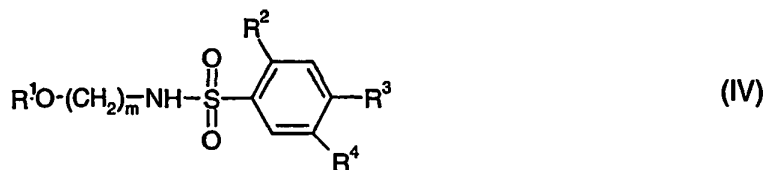
(b) para la producción de un compuesto de fórmula I donde, R^6 es $C(O)NH_2$ o $ZNH(CH_2)_nCHR^7R^8$ donde Z es $-C(O)-$ y n, R^7 y R^8 son como se define arriba, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I donde R^6 es $C(O)OH$ con NH_3 o un compuesto de fórmula III



donde n, R^7 , y R^8 son como se define arriba,

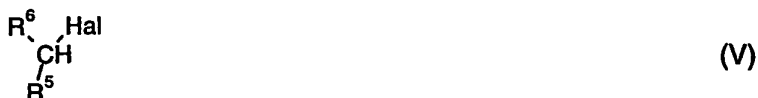
y opcionalmente posteriormente formando derivados del compuesto resultante; o

(c) para la producción de un compuesto de fórmula I donde, R^6 es CH_2OH ; tetrazol-5-ilo; 1,2,4-triazol-5-ilo y 1,2,3-triazol-5-ilo o $ZNH(CH_2)_nCHR^7R^8$ donde Z es $-CH_2-$ y n, R^7 y R^8 son como se define arriba, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m son como se define arriba,

con un compuesto de fórmula V



donde R^5 es como se define arriba, R^6 es CH_2OH , tetrazol-5-ilo; 1,2,4-triazol-5-ilo y 1,2,3-triazol-5-ilo o $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^7\text{R}^8$ donde Z es $-\text{CH}_2-$ y n, R^7 y R^8 son como se define arriba y Hal es halógeno;

y recuperar el compuesto así obtenido de fórmula I en forma libre o en forma de una sal.

Opcionalmente, un compuesto de fórmula (III), (V) o (VI) puede ser usado en forma protegida en procesos (b), (c), o (d) y el compuesto resultante es desprotegido después de la reacción.

Los compuestos de fórmula II son novedosos y también parte de la presente invención. Pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m son como se define arriba, con un compuesto de fórmula VI



donde R^5 y R^9 son como se define arriba y Hal es halógeno.

La reacción puede ser realizada de acuerdo con procedimientos estándar, por ejemplo como se ilustra para los procesos (a) y (b) en el ejemplo 1. Alternativamente, derivados donde R^6 es un grupo heterocíclico, tal como tetrazol-5-ilo, pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula I donde R^6 es $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, mediante intermediarios de amida apropiados, usando procedimientos estándar conocidos, por ejemplo como se ilustra en el ejemplo 2. La preparación de la mezcla de reacción puede ser efectuada por procedimientos convencionales. Las formas de sal son hechas por procedimientos estándar conocidos para el técnico calificado.

Los compuestos de partida de fórmula II, IV, V y VI son conocidos o podrían ser preparados a partir de los compuestos conocidos correspondientes.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables (de aquí en adelante: agentes de la invención) tienen actividad farmacológica y son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los agentes de la invención exhiben actividad antagonista de la bradiquinina. En particular, los agentes de la invención, por ejemplo el compuesto de los ejemplos 1-35 son activos en el receptor humano de bradiquinina B_1 .

La interacción de los receptores de bradiquinina de los agentes de la invención es demostrada por su habilidad para desplazar desArg^{10} kallidin en los sitios receptores de bradiquinina B_1 humana, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba.

Prueba I

Ensayo de enlazamiento de receptor de bradiquinina

Se cultivan células WI-38 en Medio Dulbecco's Modified Eagle s suplementado con 1% de aminoácidos no esenciales, L-glutamina 2 mM, 100 IU/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin y 10% de suero fetal de ternera. Las células son cultivadas en matraces de cultivo para tejidos de 175 cm^2 y divididas aproximadamente 1-2 veces a la semana en una proporción de 1:2 usando tripsina para desunir las células. Las células WI-38 son cultivadas en placas sobre placas de 24 pozos a aproximadamente 50,000 células por pozo y crecen durante la noche. Para sobreexpresar la expresión del receptor B_1 las células son tratadas con 100 unidades/ml de IL-1 β durante 3 horas antes del ensayo. El regulador de enlace es HEPES 10 mM en solución de Sal de Hank Balanceada, pH 7.4 más fenantrolina 1 mM y 0.14 mg/ml de bacitracina. Las células son incubadas por 1 hora a 4°C en regulador de enlace que contiene el radioligando [^3H]- desArg^{10} kallidin en un volumen de 500 μl . El enlazamiento no específico se determina con desArg^{10} kallidin 3 μM . Al final de la incubación las células son lavadas 3 veces con Tris-HCl 50 mM pH 7.4 que contiene 300 mM de sacarosa. Las células son solubilizadas con 0.2% de SDS y la cantidad de radioactividad en las muestras es determinada por conteo de centelleo líquido. La constante de afinidad (K_d) se obtiene incubando las células con un rango de concentraciones de [^3H]- desArg^{10} kallidin. Para experimentos de desplazamiento las células se incuban con aproximadamente [^3H]- desArg^{10} kallidin 1 nM y diversas concentraciones de compuesto de prueba. Los compuestos son incorporados en DMSO y diluidos en regulador de enlace para producir una concentración de DMSO final de 0.5%.

Los resultados se calculan restando el valor para enlaces no específicos de todos los valores y calculando la cantidad de enlaces por cada concentración del compuesto como un porcentaje del enlace específico sin compuesto. Los valores IC_{50} son calculados en ORIGIN usando un ajuste logístico. Los valores K_i son calculados a partir de los valores IC_{50} usando la ecuación de Cheng-Prussoff ($K_i = IC_{50}/(1 + ([RL]/K_d))$) donde [RL] es la concentración de radioligando.

Los valores K_i son $0.063 \mu M$ para el antagonista péptido desArg¹⁰HOE140 [(D-Arg-[Hip³, Thi⁵, D-Tic⁷, Oic⁸] desArg⁹bradiquinina) = (D-Arginina-[hidroxiprolina³, tieniamina⁵, D-tetrahidroxiquinolona-3-ácido carboxílico⁷, octahidroindol-2-ácido carboxílico⁸]desArginina⁹ bradiquinina)] y en el rango de 0.5 nM a 2 μM para agentes de la invención.

La actividad específicamente como agentes anti-hiperalgésicos puede ser demostrada de acuerdo con métodos de prueba estándar, por ejemplo como se describe en la siguiente prueba.

Prueba II

Antinocicepción Térmica en Monos (retiro de la cola en agua tibia)

Se inyecta carragenano por vía subcutánea a una dosis de 2 mg en 100 μl de solución salina en los últimos 1 a 4 cm de la cola de monos Rhesus adultos (*Macaca mulatta*) seguido de administración del Compuesto Farmacéutico en 100 μl de vehículo (50% PEG400-solución salina) o vehículo, al animal. Los animales son sentados en sillas de restricción y la parte inferior de la cola afeitada (aproximadamente 15 cm) es sumergida en agua tibia mantenida a temperaturas de 42, 46, y 50°C. Las latencias de retiro de la cola son grabadas manualmente o por un cronómetro computarizado. Una latencia de corte máxima (20 segundos) es grabada si los sujetos no sacan las colas para este tiempo. Un procedimiento de dosis única es usado en todas las sesiones de prueba. Cada sesión experimental comienza con determinaciones de control a cada temperatura. Subsecuentes latencias de retiro de la cola son determinadas con base en cada condición experimental. Los sujetos son puestos a prueba 1 a 2 veces a tres temperaturas en orden variado, con intervalos de aproximadamente 1 a 2 minutos entre pruebas. Se realizan sesiones experimentales una vez a la semana. En esta prueba los agentes de la invención son eficientes en la prevención o reversión de hiperalgesia inducida por el carragenano a una dosis en el rango desde 0.01 $\mu Mol/kg$ a 1 mMol/kg.

Los agentes de la invención son por consiguiente útiles en particular como antagonistas del receptor de bradiquinina B_1 , por ejemplo para el tratamiento del dolor de varios orígenes o etiologías y como agentes anti-inflamatorios y/o anti-edémicos para el tratamiento de reacciones, enfermedades o condiciones inflamatorias, como también para el tratamiento de respuestas alérgicas. Teniendo en cuenta su perfil analgésico-antiinflamatorio son útiles para el tratamiento de dolor inflamatorio, para el tratamiento de hiperalgesia y, en particular, para el tratamiento de dolor crónico severo. Son, por ejemplo, útiles para el tratamiento de dolor, inflamación y/o edema subsiguiente al trauma, por ejemplo asociado con quemaduras, esguinces, fracturas o similares, subsiguientes a intervención quirúrgica, por ejemplo, analgésicos post-operatorios, como también para el tratamiento de dolor inflamatorio de diversos orígenes, por ejemplo para el tratamiento de dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis, gota, dolor por cáncer, dolor miofacial (lesión muscular, fibromialgia), dolor crónico neuropático, por ejemplo neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma y dolor perioperatorio (cirugía general, cirugía ginecológica). Son adicionalmente apropiados como analgésicos para el tratamiento de dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación o cáncer. Como agentes antiinflamatorios/anti-edema, son adicionalmente útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo psoriasis y eczema.

Los agentes de la invención también pueden ser útiles en otras condiciones patofisiológicas donde los receptores de bradiquinina B_1 son sobrerregulados, por ejemplo en tejidos durante rechazo agudo de trasplante y en enfermedad renal glomerular. Los agentes de la invención pueden también ser útiles para reducir angiogénesis asociada con crecimiento tumoral por ejemplo en carcinomas esofágicos, renales y gástricos. El contenido de una revisión que describe la participación de receptores de bradiquinina B_1 se incorpora aquí con referencia (Bhoola *et al* 2001, Biol Chem; 382:77-89).

Los agentes de la invención también son útiles como relajantes de musculo liso, por ejemplo para el tratamiento de espasmo del tracto gastrointestinal o útero, por ejemplo en el tratamiento de glaucoma/presión intraocular, por ejemplo en la terapia de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o pancreatitis y para el tratamiento de espasticidad muscular y temblores como por ejemplo esclerosis múltiple.

Para las indicaciones arriba mencionadas la dosis apropiada de los agentes de la invención variará, por supuesto, dependiendo de, por ejemplo, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la condición que está siendo tratada, como también la potencia relativa del agente de la invención utilizado en particular. Por ejemplo, la cantidad de agente activo requerido puede ser determinada en base a técnicas conocidas *in vitro* e *in vivo*, determinando cuanto tiempo permanece a un nivel aceptable la concentración en el plasma de la sangre de un agente activo particular para un efecto terapéutico. En general, se indica que se pueden obtener resultados satisfactorios en animales a dosis diarias desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 mg/kg p.o. En humanos, una dosis diaria indicada está en el rango desde aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1400 mg/día p.o., por ejemplo desde aproximadamente 50 a 200 mg, convenientemente administrada una sola vez o en dosis divididas de hasta 4 x por día o en forma de liberación sostenida. Formas de dosis orales de acuerdo con apropiadas comprenden desde aproximada-

ES 2 340 664 T3

mente 0.2 a aproximadamente 700 mg de un agente de la invención mezclado con un diluyente o vehículo apropiado farmacéuticamente aceptable.

Los agentes de la invención pueden alternativamente ser administrados por ejemplo tópicamente en la forma de una crema, gel o similar por ejemplo para el tratamiento de condiciones de la piel como se describe aquí o por inhalación, por ejemplo en forma de polvo seco, por ejemplo para el tratamiento de asma.

Ejemplos para composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo, que contiene un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de, por ejemplo, una sal clorhídrica de un compuesto de fórmula I en el rango desde 0.1 a 1%, por ejemplo 0.5%. La composición puede ser regulada a un pH en el rango de, por ejemplo, desde 3.5 a 9.5, por ejemplo a pH 4.5, mediante un regulador adecuado.

Los agentes de la invención también son útiles como productos químicos de investigación.

Los agentes de la invención pueden ser administrados *in vivo* solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de enfermedades y condiciones en las cuales la activación del receptor de bradiquinina B₁ juega un papel o está implicado, incluyendo inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como inhibidores COX-2 específicos (por ejemplo celecoxib, COX189, y rofecoxib) o en general drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINSs) (por ejemplo ácido acetilsalicílico, derivados de ácido propiónico), antagonistas del receptor de vainilloides, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Trofanil®, Vivactil®, Tofranil-PM®), anticonvulsivos (por ejemplo gabapentin), y agonistas GABA_B (por ejemplo L-baclofen).

Las composiciones farmacéuticas para administración separada de los complementos de combinación y para la administración en una combinación fija, es decir una única composición galénica que comprende por lo menos dos complementos de combinación, de acuerdo con la invención pueden ser preparadas de una forma conocida *per se* y son por lo tanto apropiadas para administración entérica, tal como oral o rectal, y administración parentérica a mamíferos, incluyendo humanos, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un complemento de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación entérica o parentérica.

Las composiciones farmacéuticas novedosas contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 99.9%, preferiblemente desde aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración entérica o parentérica son, por ejemplo, aquellas en formas de dosis unitaria, tales como tabletas cubiertas de azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Si no se indica otra cosa, se preparan de una forma conocida *per se*, por ejemplo por medio de mezclado convencional, granulación, cobertura con azúcar, procesos de disolución o liofilización. Será evidente que el contenido de la unidad de un complemento de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no tiene que constituir en sí una cantidad efectiva ya que la cantidad efectiva necesaria puede ser alcanzada por administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los complementos de combinación puede ser administrada simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden ser administrados separadamente o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de retraso de progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender (i) administración del complemento de combinación (a) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) administración de un complemento de combinación (b) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjuntas terapéuticamente efectivas, preferiblemente en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosis diarias correspondientes a las cantidades aquí descritas. Los complementos de combinación individuales pueden ser administrados separadamente a tiempos diferentes durante el curso de la terapia o concurrentemente en forma de combinación dividida o única. Además, el término administrar también incluye el uso de una pro-droga de un complemento de combinación que se convierte *in vivo* en el complemento de combinación como tal. La invención presente debe ser por lo tanto entendida en forma que abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado y el término “administrar” debe ser interpretado de acuerdo con ello.

La dosis efectiva de cada uno de los complementos de combinación utilizado puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica en particular utilizados, el modo de administración, de la condición que está siendo tratada, la severidad de la condición que está siendo tratada. Por lo tanto, el régimen de dosificación es seleccionado de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de calificaciones ordinarias puede rápidamente determinar y prescribir la cantidad efectiva de ingredientes activos únicos requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en lograr la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que provee eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para escoger sitios. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a dosis diarias desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 mg/kg p.o. En humanos, una dosis diaria indicada está en el rango desde aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1400 mg/día p.o., por ejemplo desde aproximadamente 50 a 200 mg, convenientemente ad-

ministrada una sola vez o en dosis divididas de hasta 4 x por día o en forma de liberación sostenida. Formas de dosis orales apropiadamente concordantes comprenden desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 700 mg.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también provee:

- (1) Un agente de la invención para uso como un producto farmacéutico, por ejemplo para uso como un antagonista del receptor de bradiquinina B₁ en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas antes aquí;
- (2) Una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente activo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, por ejemplo para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual la activación del receptor de bradiquinina B₁ juega un papel o está implicada;
- (3) El uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual la activación de un receptor de bradiquinina B₁ participa o está implicada;
- (4) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención y una segunda sustancia farmacológica, siendo dicha segunda sustancia farmacológica por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas antes aquí.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Preparación de ácido (S)-3-(2-((4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino)-acetilamino)-4-fenil-butírico

Una solución en agitación de 4-bromo-2-cloroanilina (3.99 g) en ácido acético (90 ml) a 15°C es tratada con ácido clorhídrico concentrado (22 ml), seguido por una solución de nitrito de sodio (1.29 g) en agua (4.5 ml) a 10°C. Después de 30 min, la mezcla es agregada a una solución en agitación de dióxido de azufre (32 g) y cloruro de cobre II (1.3 g) en ácido acético (128 ml) y agua (6.4 ml), también a 10°C. Después de agitar por otras 16 horas, la mezcla es diluida con agua enfriada con hielo (500 ml) y extraída con acetato de etilo (4 x 100 ml). Los extractos combinados son lavados sucesivamente con agua (4 x 100 ml) y después salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para dar cloruro de 2-cloro-4-bromobencenosulfonilo crudo.

Una suspensión agitada de 2-[(2,3-dihidro-1H-indan-5-il)oxi]-etanamina (2.4 g) y carbonato de cesio (18.0 g) en DMF seco (52 ml) a temperatura ambiente es tratada con cloruro de 2-cloro-4-bromobencenosulfonilo (4.0 g). Después de 5 horas, la mezcla de reacción es tratada con metil bromoacetato de metilo (2.09 g) y la mezcla es agitada por 24 horas. La mezcla de reacción es diluida con acetato de etilo (200 ml) y lavada sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), y salmuera (50 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio y filtrar, el acetato de etilo es evaporado para dar un aceite, el cual es purificado por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-ciclohexano 1:3) para dar metil éster del ácido {(4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino}-acético.

Una solución en agitación de metil éster del ácido {(4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino}-acético (2.8 g) en THF (22 ml)-agua (22 ml) a 15°C es tratada gota a gota con solución 1M de hidróxido de sodio acuoso (28 ml), y la mezcla resultante es mezclada durante 3 horas. La mezcla es diluida entonces con agua enfriada con hielo (200 ml), acidificada a un pH1 con ácido clorhídrico 1M, y extraída con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados son lavados sucesivamente con agua (100 ml) y después salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y evaporados. El sólido resultante es triturado con hexano, recolectado por filtración y secado, para lograr ácido {(4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino}-acético [tiempo de retención 7.6 min/HPLC condiciones: Kingsorb 3 micron, columna 30 x 4.6 mm C18, Gradiente de elución 10 a 100% acetonitrilo en agua (+ 0.1% ácido trifluoroacético) sobre 10 min]. 1H NMR (DMSO-d₆) δ = 12.88 (amplio s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (dxd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (dxd, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.98 (m, 2H).

Una solución agitada de {(4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino}-ácido acético (112 mg) y t-butil-(3S)-3-amino-4-fenilbutanoato (50 mg) en DMF seco (3 ml) a temperatura ambiente, es tratada con N-metil-morfolina (60 µl), hidroxibenzotriazola (34 mg) y 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (53 mg). Después de 24 horas, la mezcla es diluida con acetato de etilo (100 ml) y lavada sucesivamente con agua (2 x 200 ml), solución de bicarbonato de sodio, y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio y filtración, el acetato de etilo es evaporado a sequedad. Cromatografía de columna en gel de sílice produce (S)-3-(2-((4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino)-acetilamino)-4-fenil-ácido butírico *tert*-butil éster puro (130 mg), el cual es entonces disuelto en una mezcla 1:4 de ácido trifluoroacético - diclorometano (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente por 16 horas, la solución es evaporada para secado y trituración con dietil éter para dar un precipitado incoloro, el cual es recolectado por filtración y secado para dar Ejemplo (1) [tiempo de retención 8.0 min/HPLC condiciones: Kingsorb 3 micrones, columna 30 x 4.6 mm C18, Gradiente de elución 10 a 100% acetonitrilo].

ES 2 340 664 T3

en agua (+0.1% ácido trifluoroacético) sobre 10 min, magnitud de flujo = 3 ml/min; masa de ion $MH^+ = 629$). 1H NMR ($DMSO-d_6$) $\delta = 8.1$ (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.2 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.0 (q, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.8 (m, 5H), 2.7 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 2H).

En los siguientes ejemplos compuestos de fórmula I donde R^1 es indan-5-il, R^5 es hidrógeno o metil y m es 2 son preparados análogamente para ejemplo 1.

Ejemplo	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
2	Cl	Cl	H	H	$C(O)NH_2$
3	Cl	Cl	H	H	$C(O)OH$
4	Cl	Cl	CH_3	H	$C(O)OH$
5	Cl	Br	H	H	$C(O)OH$
6	Cl	Cl	H	CH_3	$C(O)NH(CH_2)_2C(O)OH$

En los siguientes ejemplos compuestos de fórmula I donde R^1 es indan-5-il, R^4 son hidrógeno, R^6 es $ZNH(CH_2)_nCHR^7R^8$ y m es 2 son preparados de acuerdo al ejemplo 1.

Ejemplo	Z	R^2	R^3	R^5	R^7	R^8	n
7	$C(O)$	Cl	Br	H	$-CH_2COOH$	$-CH_2$ -piridin-3-il	0
8	$C(O)$	Cl	Br	H	$-COOH$	fenilo	1
9	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	fenilo	0
10	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	bencilo	0
11	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	fenilo	0
12	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	$-CH_2$ -bencilo	0
13	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	fenilo	0
14	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	bencilo	0
15	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	$-CH_2$ -bencilo	0
16	$C(O)$	Cl	Br	H	$-CH_2COOH$	$-CH_2$ -bencilo	0
17	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	4-metoxibencilo	0
18	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	4,5-dimetoxifenilo	1
19	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	2-clorobencilo	0
20	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	fenilo	1
21	$C(O)$	Cl	Br	H	$-CH_2COOH$	3-metoxibencilo	0
22	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	2-clorobencilo	0
23	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	$-CH_2$ -piridin-2-il	0
24	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	$-CH_2$ -bencilo	0
25	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	bencilo	0
26	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	fenilo	0
27	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-COOH$	$-CH_2$ -piridin-3-il	0
28	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	2-metoxibencilo	0
29	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	$-CH_2$ -pirimidin-3-il	0
30	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	3-metoxibencilo	0
31	$C(O)$	Cl	Cl	H	$-CH_2COOH$	bencilo	0
32	$C(O)$	CH_3	Br	H	$-CH_2COOH$	bencilo	0

ES 2 340 664 T3

Ejemplo 2

Preparación de 2,4-dicloro-N-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)bencenosulfonamida

El 3-Aminopropionitrilo (0.190 g, 2.71 mmol, 1.2 eq.) en dimetilformamida anhidrosa (1 ml), benzotriazol (0.305 g, 2.26 mmol, 1 eq), y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0.466 g, 2.26 mmol, 1.0 eq) es agregado a una solución agitada de {(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-[2-(indan-5-iloxi)etil]-amino}-ácido acético (1.0 g, 2.26 mmol, 1.0 eq) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y se le permite a la mezcla calentarse hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción es vertida en una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), extraída con una solución de NaCO₃, y después extraída con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados son lavados con agua (2 x 25 ml) y después con salmuera (25 ml), secados sobre MgSO₄. Filtrados, y concentrados para dar el producto crudo (1.18 g). El producto crudo es triturado con Et₂O (2 x 50 ml), recolectado por filtración (0.826 g) y después purificado por cromatografía de gel de sílice (eluyente 5% MeOH-CH₂Cl₂), para dar puro N-(2-cianoetil)-2-[(2,4-diclorobencenosufonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino]-acetamida.

La Trifenilfosfina (0.387 g, 1.47 mmol, 1.0 eq), dietil azodicarboxilato (0.256 g, 1.47 mmol, 1.0 eq), y trimetilsilil azida son agregadas a una solución agitada de N-(2-ciano-etil)-2-[(2,4-diclorobencenosufonil)-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-amino]-acetamida (0.732 g, 1.47 mmol, 1.0 eq.) en THF anhídrido (15 ml) a temperatura ambiente y agitado toda la noche. Otra parte 1 eq. de cada Trifenilfosfina, dietilazodicarboxilato, trimetilsilil azida es agregada a la mezcla de reacción, la cual es calentada a 40°C (temperatura de baño de aceite) por 6 horas. La mezcla de reacción es enfriada a 0°C y el exceso de (IV) solución de nitrato (5.5%, 120 ml, 12 mmol) es agregado lentamente. La mezcla de reacción es concentrada y agitada en EtOAc (300 ml) a temperatura ambiente toda la noche. La solución es filtrada, secada sobre MgSO₄, y concentrada para dar un aceite crudo (2.25 g), el cual es purificado por cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc-Hexano (1:2 después 1:1 después 1:0), para lograr 2,4-dicloro-N-[1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-ilmetil]-N-[2-(indan-5-iloxi)-etil]benceno sulfonamida pura.

1M de solución NaOH (0.63 mmol, 1.0 eq.) es agregado a una solución agitada de 2,4-dicloro-N-[1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-ilmetil]-N-[2-(indan-5-iloxi)-etil]benceno sulfonamida (0.325 g, 1 eq.) en tetrahydrofuran (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción agitada toda la noche. La mezcla de reacción es acidificada con solución 1M HCl a pH3, y después extraída con EtOAc (20 ml). El extracto orgánico es lavado con solución 1M HCl (2 x 5 ml), y después con salmuera (1 x 10 ml), secado sobre MgSO₄, y concentrado para dar un sólido crudo (0.211 g), el cual es triturado con Et₂O, filtrado, lavado con Et₂O y secado bajo succión. El sólido es purificado con HPLC preparativa para dar 2,4-dicloro-N-[2-(indan-5-iloxi)-etil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)benceno-sulfonamida pura.

En los siguientes ejemplos compuestos de fórmula I donde R¹ es indan-5-il, y m es 2 son preparados análogamente para el ejemplo 2 o proceso c (véase pagina 3).

Ejemplo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
33	Cl	Cl	H	H	tetrazol-5-il
34	Cl	Cl	H	H	CH ₂ OH
35	Cl	Cl	H	H	CH ₂ NHCH(CH ₂ COOH)bencilo

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 340 664 T3

Caracterizando los datos

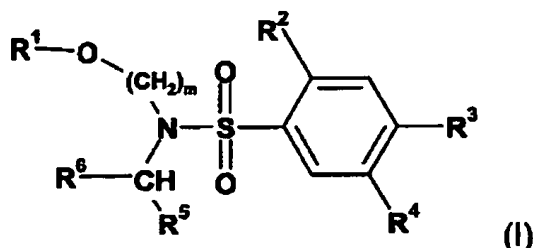
Se encontró que los compuestos de las tablas de arriba exhiben los siguientes datos de retención HPLC [min] y/o masa de ion:

Ej.	RT [min]	Masa del Ion	Ej.	RT [min]	Masa del Ion
2	7.0	MH ⁺ = 443	19	8.1	MH ⁺ = 639
3	7.1	MH ⁺ = 444	20	7.7	MH ⁺ = 591
4	6.6	MH ⁺ = 529	21	9.2	MH ⁺ = 679
5	7.6	MH ⁺ = 488	22	8.2	MH ⁺ = 625
6	7.2	MH ⁺ = 529	23	5.7	MH ⁺ = 592
7	5.5	MH ⁺ = 650	24	8.2	MH ⁺ = 605
8	7.7	MH ⁺ = 635	25	8.0	MH ⁺ = 605
9	8.0	MH ⁺ = 577	26	7.8	MH ⁺ = 591
10	8.1	MH ⁺ = 591	27	5.5	MH ⁺ = 592
11	7.7	MH ⁺ = 591	28	8.0	MH ⁺ = 635
12	8.2	MH ⁺ = 605	29	5.5	MH ⁺ = 606
13	8.0	MH ⁺ = 577	30	7.9	MH ⁺ = 635
14	8.1	MH ⁺ = 591	31	8.1	MH ⁺ = 605
15	8.2	MH ⁺ = 619/621	32	7.9	MH ⁺ = 629
16	8.7	MH ⁺ = 663	33	7.3	MH ⁺ = 468
17	7.8	MH ⁺ = 635	34	7.5	MH ⁺ = 430
18	7.3	MH ⁺ = 651	35	6.5	MH ⁺ = 591
Condiciones de HPLC: Kingsorb 3 micron, columna 30 x 4.6 mm C 18, Gradiente de elución 10 a 100% acetonitrilo en agua (+0.1% ácido trifluoroacético) en 10 min.					

El compuesto preferido de fórmula I para uso de acuerdo con la invención son compuestos del Ejemplo 5. Estos compuestos son potentes antagonistas de bradiquinina, *in vitro* con un valor K_i de aproximadamente 0.3 μ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



donde

R¹ es indan-5-il,;

R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₄ alquilo no sustituido o C₁-C₄ alquilo sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄ alquilo, bencilo, piridinil y pirimidinil;

R³ es hidrógeno, halógeno o C₁-C₄ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R⁶ es CH₂OH; tetrazol-5-il; 1,2,4-triazol-5-il; 1,2,3-triazol-5-il; C(O)OH, C(O)NH₂; o ZNH(CH₂)_nCHR⁷R⁸;

Z es -C(O)- o -CH₂-;

n es cero, 1, 2, 3 o 4;

R⁷ es C₁-C₄ alquilo no sustituido, C₁-C₄ alquilo sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄ alquilo, bencilo, piridinil y pirimidinil. C(O)OH, C(O)OC₁-C₄ alquilo;

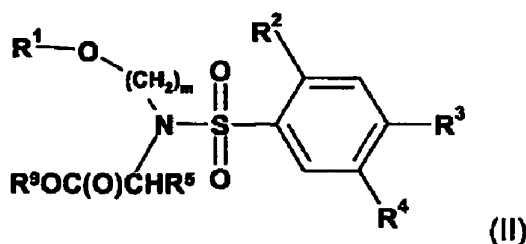
R⁸ es hidrógeno, C₁-C₄ no sustituido, C₁-C₄ alquilo sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄ alquilo, bencilo, piridinil y pirimidinil. C₅-C₁₀ aril sustituido o no sustituido o heteroC₅-C₁₀ aril o C₁-C₄ alquilo C₅-C₁₀ aril o C₁-C₄ alquilo-heteroC₅-C₁₀ aril, heteroC₅-C₁₀ aril comprendiendo uno o mas heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y "sustituido" lo que significa que están siendo sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de OH, C(O)OH, halógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, bencilo, piridinil y pirimidinil; y m es 2, 3, o 4;

en forma libre o en forma de una sal.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es indan-5-il, R² es Cl, R³ es Br, R⁴ es H, R⁵ es H, y R⁸ es C(O)OH, en forma libre ácida o en forma de una sal.

3. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, que comprende

a) para la producción de un compuesto de fórmula I donde R⁶ es C(O)OH, desprotegiendo un compuesto de fórmula II



ES 2 340 664 T3

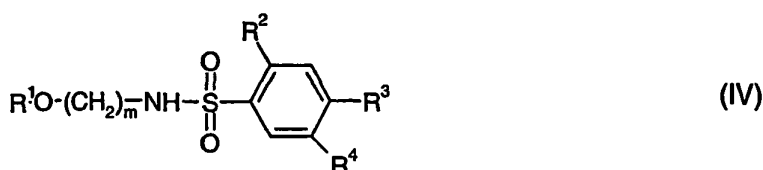
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y m son como se define en la reivindicación 1 y R^9 es C_1 - C_4 alquilo; o

(b) para la producción de un compuesto de fórmula I donde, R^6 es $C(O)NH_2$ o $ZNH(CH_2)_nCHR^7R^8$ donde Z es $-C(O)-$ y n , R^7 y R^8 son como se definió en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I donde R^6 es $C(O)OH$ con NH_3 o un compuesto de fórmula III



donde n , R^7 , y R^8 son como se define en la reivindicación 1; y opcionalmente posteriormente formando derivados del compuesto resultante; o

(c) para la producción de un compuesto de fórmula I donde, R^6 es CH_2OH ; tetrazol-5-il; 1,2,4-triazol-5-il y 1,2,3-triazol-5-il o $ZNH(CH_2)_nCHR^7R^8$ donde Z es $-CH_2-$ y n , R^7 y R^8 son como se define en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V



donde R^5 es como se define en la reivindicación 1, R^6 es CH_2OH , tetrazol-5-il; 1,2,4-triazol-5-il y 1,2,3-triazol-5-il o $ZNH(CH_2)_nCHR^7R^8$ donde Z es $-CH_2-$ y n , R^8 y R^9 son como se define en la reivindicación 1 y Hal es halógeno;

y recuperando el compuesto obtenido de fórmula I en forma libre o en forma de una sal.

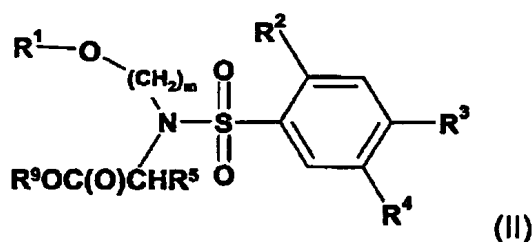
4. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un fármaco.

5. Uso de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual la activación de un receptor de bradiquinina B_1 participa o es implicado.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo.

7. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable para tratar o prevenir una enfermedad o condición en la cual la activación de un receptor de bradiquinina B_1 participa o está implicado.

8. Un compuesto de fórmula II



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y m son como se define en la reivindicación 1 y R^9 es C_1 - C_4 alquilo.

9. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia farmacológica.