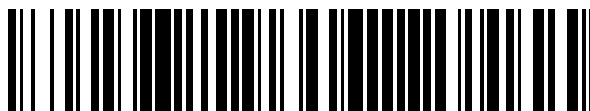


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 467**

51 Int. Cl.:  
**C07C 257/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04787150 .4**  
96 Fecha de presentación: **16.09.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1663960**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **AMIDINAS Y DERIVADOS DE LAS MISMAS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.**

30 Prioridad:  
**25.09.2003 EP 03103557**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.01.2012**

73 Titular/es:  
**DOMPE' S.P.A.  
LOCALITÀ CAMPO DI PILE SNE  
67100 L'AQUILA, IT**

72 Inventor/es:  
**ALLEGRETTI, Marcello;  
CESTA, Maria, Candida;  
NANO, Giuseppe;  
BERTINI, Riccardo;  
BIZZARRI, Cinzia y  
COLOTTA, Francesco**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 371 467 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

Amidinas y derivados de las mismas y composiciones farmacéuticas que las contienen

**Breve descripción de la invención.**

5 La presente invención se refiere a amidinas y derivados de las mismas y a composiciones farmacéuticas que las contienen, que se usan en la prevención y el tratamiento de daños en los tejidos debidos al reclutamiento exacerbado de neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos PMN) en sitios de inflamación.

**Estado de la técnica.**

10 Células sanguíneas particulares (macrófagos, granulocitos, neutrófilos, polimorfonucleares) responden a un estímulo químico (cuando son estimuladas por sustancias denominadas quimiocinas) migrando a lo largo del gradiente de concentración del agente estimulador, por un proceso que se llama quimiotaxis. Los principales agentes estimuladores conocidos o quimiocinas están representados por los productos de rotura del complemento C5a, algunos N-formil péptidos generados a partir de la lisis de la superficie bacteriana o péptidos de origen sintético, tal como formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP) y principalmente por una diversidad de citocinas, incluyendo Interleucina-8 (IL-8, también llamada CXCL8). La Interleucina-8 es un factor quimiotáctico endógeno producido por la mayor parte de las células nucleadas, tales como fibroblastos y macrófagos.

En algunas condiciones patológicas, marcadas por la exacerbación del reclutamiento de neutrófilos, un daño en los tejidos más severo en el sitio está asociado con la infiltración de células neutrófilas. Recientemente, se ha demostrado el papel de la activación neutrófila en la determinación del daño asociado con la reperusión post isquemia y la hipoxia pulmonar.

20 La actividad biológica de la IL-8 está mediada por la interacción de la interleucina con los receptores de la membrana CXCR1 y CXCR2, que pertenecen a la familia de siete receptores transmembrana, expresados en la superficie de los neutrófilos humanos y de ciertos tipos de células T (L. Xu et al., J. Leukocyte Biol., 57, 335, 1995). Se conocen ligandos selectivos que pueden distinguir entre CXCR1 y CXCR2: GRO- $\alpha$  es un ejemplo de factor quimiotáctico selectivo de CXCR2.

25 Aun cuando se sabe que la activación de CXCR1 desempeña un papel crucial en la quimiotaxis mediada por IL-8, se ha supuesto recientemente que la activación de CXCR2 podría jugar un papel patofisiológico en enfermedades inflamatorias crónicas tales como la soriasis. De hecho, el papel patofisiológico de IL-8 en la soriasis viene también apoyado por los efectos de IL-8 sobre las funciones de los queratinocitos.

30 En realidad, se ha demostrado que la IL-8 es un potente estimulador de la proliferación de las células epidérmicas así como de la angiogénesis, siendo ambos aspectos importantes de la patogénesis soriasica (A. Tuschil et al. J Invest Dermatol, 99, 294, 1992; Koch A E et al, Science, 258, 1798, 1992).

Además, hay cada vez una mayor evidencia de que el papel patofisiológico de la IL-8 en el progreso y metástasis del melanoma podría estar mediado por la activación del CXCR2 (L. R Bryan et al., Am J Surg, 174, 507, 1997).

35 El potencial papel patógeno de la IL-8 en enfermedades pulmonares (lesión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, inflamación pulmonar crónica, y fibrosis quística) y, específicamente, en la patogénesis de la COPD (chronic obstructive pulmonary disease: enfermedad pulmonar obstructiva crónica) a través de la ruta del receptor CXCR2, ha sido ampliamente descrito (D. W P Hay y H. M. Sarau., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1:242-247).

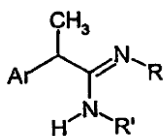
40 Los estudios acerca de la contribución de los enantiómeros individuales (S) y (R) de cetoprofeno a la actividad anti-inflamatoria del racemato y sobre su papel en la modulación de la quimiocina, han demostrado (P. Ghezzi et al., J. Exp. Pharm. Ther., 287, 969, 1998) que los dos enantiómeros y sus sales con bases orgánicas quirales y no quirales pueden inhibir la quimiotaxis de una manera dependiente de la dosis y aumentar en concentración intracelular de iones  $Ca^{2+}$  inducida por IL-8 en los leucocitos PMN humanos (solicitud de patente de EE.UU. n° 6.069.172). Posteriormente se ha demostrado (C. Bizzarri et al., Biochem. Pharmacol. 61, 1429, 2001) que el cetoprofeno comparte la propiedad de inhibir la actividad biológica de IL-8 con otras moléculas pertenecientes a la clase de los fármacos anti-inflamatorios no esteroides (non-steroidal anti-inflammatory: NSAIDs) tales como flurbiprofeno, ibuprofeno e indometacina. La actividad de inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (COX) típica de los NSAIDs limita la aplicación terapéutica de estos compuestos en el contexto del tratamiento de estados patológicos y condiciones inflamatorias dependientes de los neutrófilos, tal como soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, insuficiencia respiratoria aguda, lesiones por reperusión y glomerulonefritis. La inhibición de la síntesis de prostaglandina que deriva de la acción sobre enzimas ciclo-oxigenasa implica el aumento de la producción de citocina que, al igual que el TNF- $\alpha$ , juega un papel en la amplificación de los efectos pro-inflamatorios no deseados de los neutrófilos.

5 Nuevas clases de inhibidores potentes y selectivos de la actividad biológica de IL-8, adecuados para administración "in vivo", se han descrito amidas del ácido R-2-arilpropiónico y N-acilsulfonamidas como eficaces inhibidores de la quimiotaxis y desgranulación de neutrófilos inducida por IL-8 (documento WO 01/58852; WO 00/24710). Además, recientemente se han descrito en el documento WO 03/043625 nuevos ácidos R y S-2-fenilpropiónicos como potentes inhibidores de IL-8 que carecen completamente del efecto inhibitor de la COX no deseado.

**Descripción detallada de la invención.**

Los autores de la presente invención han encontrado ahora que una nueva clase de amidinas y derivados de las mismas muestran la facultad de inhibir eficazmente la quimiotaxis y desgranulación de neutrófilos inducida por IL-8.

La presente invención proporciona entonces amidinas y derivados de las mismas de fórmula (I):



(I)

10

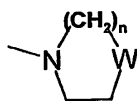
y sales de las mismas aceptables farmacéuticamente, para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que implica la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares (en adelante denominados PMNs) inducida por interleucina 8,

15 en la que Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo o un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros, elegido entre piridina, pirrol, tiofeno, furano, indol.

R se elige entre

- H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

20 - un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb en la que n es un número entero de 0 a 5 y cada uno de los grupos Ra y Rb, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, alternativamente, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (II)

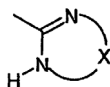


(II)

25 en la que W representa un enlace simple, O, S, N-Rc, en donde Rc es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fenilo, n es un número entero de 0 a 4.

R' es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

R y R' pueden formar alternativamente un heterociclo de 5 a 7 miembros de fórmula (III)



(III)

en la que X representa un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$  en el que n es un número entero de 1 a 3, o un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$  en el que n es un número entero de 2 a 4, o el resto etileno  $-\text{H}=\text{CH}-$ .

5 Cuando R es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , tal grupo alquilo puede estar opcionalmente interrumpido por un heteroátomo tal como oxígeno o azufre. Por ejemplo, R puede ser un resto de fórmula  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z-CH}_2\text{-CH}_2\text{OR}''$  en la que R'' es H o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ .

Los compuestos de fórmula (I) son compuestos quirales, y la invención proporciona el uso tanto del racémico como de los enantiómeros (R) y (S) individuales.

Cuando Ar es un grupo fenilo, los grupos fenilo preferidos son sustituidos con:

10 - un grupo en la posición 3 (meta) elegido entre un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_5$  o alquino  $\text{C}_2\text{-C}_5$  lineal o ramificado, fenilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  lineal o ramificado, acilo  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , benzoilo sustituido o no sustituido;

15 - un grupo en posición 4 (para) elegido entre los grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_5$  o alquino  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , acilamino  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , benzoiloamino sustituido o no sustituido,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -sulfonilo, bencenosulfonilo sustituido o no sustituido, alcano  $\text{C}_1\text{-C}_5$  sulfonilamino, bencenosulfonilamino sustituido o no sustituido, alcano  $\text{C}_1\text{-C}_5$  sulfonilmetilo, bencenosulfonilmetilo sustituido o no sustituido, 2-furilo; 3-tetrahidrofurilo; 2-tiofenilo; 2-tetrahidrotiofenilo o un grupo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  (alcanoilo, cicloalcanoilo, arilalcanoilo)-  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alquilamino, p. ej. acetil-N-metil-amino, pivaloil-N-etil-amino.

Cuando Ar es un anillo heteroaromático, los anillos heteroaromáticos preferidos son

- pirrol, tiofeno, furano.

Los grupos R preferidos son

20 - H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , fenilalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ;

- un resto de fórmula  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NRaRb}$  en la que n es un número entero de 2 a 3, más preferentemente 3, y el grupo NRaRb es N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, 1-piperidilo, 4-morfolilo, 1-pirrolidilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metil)-piperazinilo.

Más preferentemente el grupo NRaRb es N,N-dimetilamina o 1- piperidilo.

25 El grupo R' preferido es H;

cuando R y R' forman un heterociclo de fórmula (III) X preferentemente representa un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$  en el que n es el número entero 1 o 2, o un resto  $-(\text{CH}_2)_2$ .

30 Los compuestos de fórmula (I), en la que Ar se elige entre 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-clorobenzoil)fenilo, 3'-(4-metil-benzoil)fenilo, 3'-acetil-fenilo, 3'-propionil-fenilo, 3'-isobutanoil-fenilo, 4'-trifluorometanosulfonilo-fenilo, 4'-benceno sulfonilo-fenilo, 4'-trifluorometanosulfonilamino-fenilo, 4'-bencenosulfonilamino-fenilo, 4'-bencenosulfonilmetil-fenilo, 4'-acetoxi-fenilo, 4'-propionilo-fenilo, 4'-benzoilo-fenilo, 4'-acetilamino-fenilo, 4'-propionilamino-fenilo, 4'-benzoil amino-fenilo, son nuevos y también forman parte de la presente invención. Entre ellos, son compuestos particularmente preferidos el hidrocloreto de (R,S) 2-(3-benzoilfenil)propionamida y el hidrocloreto de (R,S) 2-(3-benzoilfenil)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]propionamida.

35 Los siguientes nuevos compuestos, tanto en forma racémica como los isómeros (R) y (S) individuales, son también parte de la presente invención:

40 hidrocloreto de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)propionamida  
 hidrocloreto de (+) 2-(4-isobutilfenil)propionamida  
 hidrocloreto de (-) 2-(4-isobutilfenil)propionamida  
 hidrocloreto de (R,S) 2-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]propionamida  
 hidrocloreto de (R,S) 2-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)propionamida  
 hidrocloreto de (R,S) 2-(5-benzoil-2-tiofeno)propionamida  
 dihidrocloreto de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3''-(N'-piperidino)propil]propionamida  
 hidrocloreto de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-metil-propionamida  
 45 sal acetato de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)propionamida  
 (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3'-(N,N-dimetilamino)propil]propionamida  
 (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-bencil propionamida

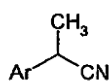
(R,S) 3-[1-(4-isobutilfenil)etil]-5,6-dihidro-2H-1,2,4-oxadiazina  
 (R,S) 2-[1-(4-isobutilfenil)etil]-4,5-dihidro-2H-1,3-imidazol.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de la quimiotaxis de PMNs humanos inducida por IL-8.

- 5 Los compuestos de la invención se aíslan generalmente en forma de sus sales de adición, tanto con ácidos orgánicos como con ácidos inorgánicos aceptables farmacéuticamente.

Los ejemplos de tales ácidos se eligen entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, y ácido cítrico.

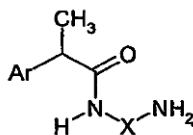
- 10 Los compuestos de fórmula (I) se obtienen mediante tratamiento de los correspondientes derivados nitrilo de fórmula (IV),



(IV)

en la que Ar tiene el mismo significado que se definió anteriormente, en una solución en MeOH/HCl, y la subsiguiente reacción de los productos intermedios imidato con las aminas de fórmula NHR, en la que R tiene el mismo significado que se definió anteriormente, en un disolvente orgánico seco tal como diclorometano.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) en la que los grupos R y R' forman un heterociclo de fórmula (III) se obtienen por ciclización directa de amidas de fórmula (V),



(V)

en la que X tiene el mismo significado que se definió anteriormente, con un catalizador adecuado tal como  $Al(CH_3)_3$ .

- 20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la que los grupos R y R' forman un heterociclo de fórmula (III), se obtienen por reacción directa de amidinas de fórmula (I), en la que R' es H y R es H o OH, con un reactivo de fórmula L-K-L', en presencia de una base, en la que L y L' son grupos lábiles normales tales como halógenos, mesilato, etc, y, cuando R y R' son ambos H, K representa un resto  $-(CH_2)_n-$ , en el que n es un número entero de 2 a 4; cuando R es OH y R' es H, K representa un resto  $-(CH_2)_n-$ , en el que n es un número entero de 1 a 3.

- 25 Los compuestos de la invención fueron evaluados *in vitro* en cuanto a su capacidad para inhibir la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares y monocitos inducida por las fracciones de IL-8 y GRO- $\alpha$ . Con este propósito, con el fin de aislar los PMNs de la sangre humana heparinizada extraída de voluntarios adultos sanos, los mononucleados fueron eliminados por medio de sedimentación en dextrano (de acuerdo con el procedimiento descrito por W. J. Ming et al., J. Immunol., 138, 1469, 1987) y los glóbulos rojos mediante una solución hipotónica. La vitalidad celular fue calculada por exclusión con azul de tripano, mientras que la relación de los polimorfonucleares circulantes fue estimada en el material citocentrifugado después de la tinción con Diff Quick.
- 30

Se usó IL-8 recombinante humana (Pepro Tech) como agente estimulador en los experimentos de quimiotaxis, dando unos resultados prácticamente idénticos: la proteína liofilizada se disolvió en un volumen de HBSS que contiene 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA) para obtener así una solución madre que tiene a concentración de  $10^{-5}$  M para diluirla en HBSS a una concentración de  $10^{-9}$  M, para los ensayos de quimiotaxis.

- 35 Durante el ensayo de quimiotaxis (de acuerdo con W. Falquet et al., J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980) se usaron filtros libres de PVP con una porosidad de 5  $\mu m$  y microcámaras adecuados para replicación.

Los compuestos de la invención en la fórmula (I) fueron evaluados a una concentración en el intervalo entre  $10^{-6}$  y  $10^{-10}$  M; con este propósito fueron añadidos, a la misma concentración, tanto a los poros inferiores como a los poros superiores de la microcámara. La evaluación de la capacidad de los compuestos de la invención de fórmula I para inhibir la quimiotaxis de monocitos humanos inducida por IL-8 se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito por Van Damme J. et al. (Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989).

Son compuestos de la invención particularmente preferidos los compuestos de Fórmula I en la que los grupos Ar son 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-clorobenzoil)fenilo, 3'-(4-metilbenzoil)fenilo, 3'-acetilfenilo, 3'-propionilfenilo, 3'-isobutanoilfenilo, 4'-trifluorometanosulfoniloxifenilo, 4'-bencenosulfoniloxifenilo, 4'-trifluorometanosulfonilaminofenilo, 4'-bencenosulfonilaminofenilo, 4'-bencenosulfonilmetilfenilo, 4'-acetoxifenilo, 4'-propioniloxifenilo, 4'-benzoiloxifenilo, 4'-acetilaminofenilo, 4'-propionilaminofenilo, 4'-benzoilaminofenilo, que muestran la propiedad adicional de inhibir eficazmente la quimiotaxis de PMN inducida por GRO $\alpha$ ; esta actividad permite el uso terapéutico de estos compuestos en patologías relacionadas con la IL-8 en las que está implicada la ruta de CXCR2 específicamente o en conjunción con la señalización de CXCR1.

Los inhibidores duales de las actividades biológicas inducidas por IL-8 y GRO- $\alpha$  son muy preferidos a la vista de las aplicaciones terapéuticas de interés, pero los compuestos descritos que actúan selectivamente sobre el receptor CXCR1 IL-8 o el receptor CXCR2 GRO- $\alpha$ /IL-8 pueden encontrar aplicaciones terapéuticas útiles en el tratamiento de patologías específicas, como se describe más adelante.

Se encontró que los compuestos de fórmula I, evaluados *ex vivo* en la sangre completa de acuerdo con el procedimiento descrito por Patrignani et al., en J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994, son totalmente ineficaces como inhibidores de enzimas ciclooxigenasa (COX).

En la mayoría de los casos, los compuestos de la presente invención no interfieren con la producción de PGE<sub>2</sub> inducida en macrófagos murinos por la estimulación de lipopolisacáridos (LPS, 1  $\mu$ g/mL) a una concentración en el intervalo entre  $10^{-5}$  y  $10^{-7}$  M. La inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub> que puede ser registrada, está en su mayor parte en el límite de la significación estadística, y más frecuentemente es inferior al 15 - 20% del valor de base. La reducida eficacia en la inhibición de CO constituye una ventaja para la aplicación terapéutica de los compuestos de la invención, por cuanto la inhibición de la síntesis de prostaglandina constituye un estímulo para que las células macrófago amplifiquen la síntesis de TNF- $\alpha$  (inducida por LPS o peróxido de hidrógeno) que es un mediador importante de la activación neutrófila y estímulo para la producción de la citocina Interleucina-8.

A la vista de la evidencia experimental discutida anteriormente y del papel desempeñado por la Interleucina-8 (IL-8) y sus congéneres en los procesos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de una enfermedad tal como la soriasis (R. J. Nicholoff et al., Am. J. Pathol., 138, 129, 1991). Otras enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos de la presente invención son patologías intestinales inflamatorias crónicas tales como la colitis ulcerosa (Y. R. Mahida et al., Clin. Sci., 82, 273, 1992) y el melanoma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el penfigoide ampolloso, la artritis reumatoide (M. Selz et al., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), la fibrosis idiopática (E. J. Miller, citado anteriormente, y P. C. Carre et al., 3. Clin. Invest., 88, 1882, 191), la glomerulonefritis (T. Wada et al., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994), y en la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión.

Los inhibidores de la activación de CXCR1 y CXCR2 encuentran aplicaciones útiles, como se detalló anteriormente, en particular en el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas (p. ej. soriasis) en las que se supone que la activación de ambos receptores IL-8 juega un papel patofisiológico crucial el desarrollo de la enfermedad.

De hecho, se sabe que la activación de CXCR1 es esencial en la quimiotaxis de PMN mediada por IL-8 (Hammond M et al, J Immunol, 155, 1428, 1995). Por otra parte, se supone que la activación de CXCR2 es esencial en la proliferación de células epidérmicas y angiogénesis mediadas por IL-8, de pacientes soriosicos (Kulke R et al., J Invest Dermatol, 110, 90, 1998).

Además, los antagonistas selectivos para CXCR2 encuentran aplicaciones terapéuticas particularmente útiles en el tratamiento de importantes enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) (D. W P Hay y H. M. Sarau., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1: 242 - 247).

Por tanto, es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), penfigoide ampolloso, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión, así como el uso de tales compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades como se describen anteriormente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo adecuado para el mismo, están también dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención, junto con un coadyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleados convencionalmente, puede de hecho ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en tal forma pueden ser empleados como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsula rellenas con los mismos, todos ellos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo en proporción con el intervalo de dosis diaria que se pretende emplear.

Cuando se emplean como sustancias farmacéuticas, la amidinas de esta invención son típicamente administradas en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención son administrados en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad de compuesto realmente administrada se determinará típicamente basándose en las circunstancias de interés, incluyendo la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por una diversidad de vías, incluyendo la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la vía de suministro pretendida, los compuestos son formulados preferentemente como composiciones inyectables o composiciones orales. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas en granel, o polvos en granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones son presentadas en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para las personas y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringuillas previamente llenadas o previamente medidas, de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares, en el caso de las composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto ácido suele ser un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, o preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto varios vehículos o portadores y coadyuvantes de procesamiento útiles para obtener la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso, con agentes tampón, de suspensión y de dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas líquidas, entre las que se incluyen las composiciones inyectables descritas más adelante en el presente texto, se almacenan siempre en ausencia de la luz, para evitar cualquier efecto catalítico de la luz, tal como la formación de hidroperóxido o peróxido. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de similar naturaleza: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, o sabor de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, el derivado de ácido de fórmula I en tales composiciones es típicamente un componente minoritario, frecuentemente en el intervalo de 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable, y similares. La dosis diaria media dependerá de varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad y las condiciones del paciente (edad, sexo y peso). La dosis variará generalmente desde 1 mg o unos pocos mg hasta 1500 mg de los compuestos de la presente invención al día, opcionalmente dividida en varias administraciones. También pueden administrarse dosis más altas gracias a la baja toxicidad de los compuestos de la invención durante largos periodos de tiempo.

Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas oralmente o inyectables son meramente representativos. Otros materiales, así como otras técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18ª Edición, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora al presente texto como referencia.

Los compuestos de la invención pueden también ser administrados en formas de liberación retardada o a partir de sistemas de suministro de fármacos de liberación retardada. Una descripción de materiales de liberación retardada representativos puede también encontrarse en los materiales incorporados en el Remington's Handbook que se indicó antes.

La presente invención será ilustrada por medio de los siguientes ejemplos, que no han de considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Abreviaturas: THF: tetrahidrofurano; DMF: dimetilformamida; AcOEt: acetato de etilo.

### Procedimientos experimentales

#### Ejemplo 1

5 Partiendo del procedimiento descrito en Granik, *Russ. Chem. Rev.*, 52, 377 - 393 (1983), pueden prepararse las siguientes amidinas no sustituidas:

**1a:** Hidrocloruro de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)propionamidina.

#### *2-(4-isobutilfenil)propionitrilo*

10 Se disuelve 4-isobutil- $\alpha$ -metilfenilacetamida (2 g; 9,7 mmoles), preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 00/24710, en una solución (2:1) de tolueno y triclorometano (30 mL). Se añade fosgeno en tolueno al 20% (15,5 mL, 30 mmoles) y la mezcla resultante se deja agitando 12 h bajo atmósfera inerte hasta la completa desaparición del reactivo de partida. Después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida, el producto crudo se disuelve en acetato de etilo (20 mL), la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) y con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo vacío para dar 2-(4-isobutilfenil)propionitrilo en forma de un aceite incoloro (1,45 g; 7,76 mmoles). Rendimiento 80%.  
15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,42 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,05 (q, 1H, J = 8 Hz); 2,65 (d, 2H, J = 8 Hz); 1,95 (m, 1H); 1,80 (d, 3H, J = 8 Hz); 1,05 (d, 6H, J = 8 Hz).

Una solución de 2-(4-isobutilfenil)propionitrilo (0,2 g; 1,07 mmoles) en una mezcla (1:1) de dietil éter y metil alcohol (20 mL) se enfría a T = 0 a 5°C y se burbujea HCl gaseoso en la solución durante 1 h. Después se deja que la temperatura suba hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agita durante la noche. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, el producto crudo se disuelve en metil alcohol (10 mL) y se enfría a T = 0 a 5°C. Se burbujea amoníaco durante 1 h y la mezcla resultante se deja agitando durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, el producto crudo se suspende en dietil éter (15 mL) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 h. El hidrocloruro de 2-(4 isobutilfenil) propionamidina (I) se aísla mediante filtración bajo vacío como un sólido blanco (0,193 g; 0,80 mmoles). Rendimiento 75%. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,80-8,50 (bs, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 7,40 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,98 (q, 1H, J = 8 Hz); 2,42 (d, 2H, J = 8 Hz); 1,90 (m, 1H); 1,57 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,88 (d, 6H, J = 8 Hz).  
20  
25

De acuerdo con el método anteriormente descrito y usando el ácido carboxílico adecuado, se han preparado los siguientes compuestos:

**1b:** hidrocloruro de (R,S) 2-(3-benzoilfenil)propionamidina

30 a partir de 2-(3'- benzoilfenil)propionitrilo, preparado según el procedimiento anteriormente descrito, y la correspondiente  $\alpha$ -metilfenilacetamida. La preparación general se describe en el documento WO/0158852.

Rendimiento 70%. p. de f. 110-113°C <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,86 (s, 1H); 7,80-7,50 (m, 8H + NH<sub>2</sub><sup>+</sup> + NH<sub>2</sub>); 4,13 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,60 (d, 3H, J = 7 Hz).

**1c:** hidrocloruro de (R,S) 2-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]propionamidina

35 A partir de 2-(3-fluoro-4-fenil)propionitrilo, preparado según el procedimiento anteriormente descrito, y la correspondiente  $\alpha$ -metilfenilacetamida. La preparación general se describe en el documento WO/0158852.

Rendimiento 53%. p. de f. 143-145°C <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,18 (bs, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 8,85 (bs, NH<sub>2</sub>); 7,67-7,30 (m, 8H); 4,15 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,62 (d, 3H, J = 7 Hz).

**1d:** hidrocloruro de (R,S) 2-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)propionamidina

40 A partir de 2-(4'-trifluorometanosulfoniloxifenil)propionitrilo, preparado según el procedimiento anteriormente descrito, y la correspondiente  $\alpha$ -metilfenilacetamida.

Rendimiento 68%. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,47 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,55 (bs, NH<sub>2</sub> + NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 3,92 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,56 (d, 3H, J = 7 Hz).



**1e:** hidrocloruro de (R,S) 2-(5-benzoil-2-tiofeno)propionamidina

A partir de 2-(5-benzoil-2-tiofeno)propionitrilo, preparado según el procedimiento anteriormente descrito, y la correspondiente propionamida.

5 Rendimiento 60%. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,9 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,7-7,4 (m, 4H); 7,0 (d, 1H, J = 8 Hz); 6,55 (bs, NH<sup>2</sup> + NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 3,9 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,56 (d, 3H, J = 7 Hz).

Resolución óptica de la (R,S) (2-(4-isobutilfenil)propionamidina.

Los enantiómeros (+) y (-) individuales de la (2-(4-isobutilfenil) propionamidina han sido obtenidos por resolución óptica partiendo de hidrocloruro de (R,S) (2-(4-isobutilfenil)propionamidina. La base libre se ha obtenido mediante el tratamiento de la sal hidrocloruro con resina AMBERLITE IRA-910 fuertemente básica.

10 Las correspondientes sales (L) y (D) tartrato han sido preparadas mediante el tratamiento de (R,S) (2-(4-isobutilfenil)propionamidina con (L) y (D) tartrato en metanol. Se han obtenido los isómeros (+) y (-) (2-(4-isobutilfenil) propionamidina ópticamente puros mediante pasos de cristalización secuencial de las sales tartrato en solución en isopropanol (o acetona).

15 Las bases libres se han obtenido mediante el tratamiento de la sal tartrato con resina AMBERLITE IRA-910 fuertemente básica.

**1f:** (+) (2-(4-isobutilfenil)propionamidina

[α]<sub>D</sub> = +28,1 (c = 0,5, MeOH)

**1g:** (-) (2-(4 isobutilfenil)propionamidina

[α]<sub>D</sub> = -28,0 (c=0,5, MeOH)

**20 Ejemplo 2****2a:** dihidrocloruro de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-N-piperidino)propil]propionamidina

25 Una solución de 2-(4-isobutilfenil)propionitrilo (0,15 g; 0,80 mmoles) en una mezcla (1:1) de dietil éter y metil alcohol (10 mL) se enfría a T = 0 a 5°C y se burbujea en la solución HCl gaseoso durante 1 h. Después la temperatura se deja subir hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agita durante la noche. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, el producto crudo se disuelve en metil alcohol (10 mL) y se enfría a T = 0 a 5°C. Se añade gota a gota una solución de 3-piperidinopropilamina (0,15 g; 0,96 mmoles) en metil alcohol (5 mL) y la mezcla resultante se deja bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, el aceite crudo se suspende en HCl 2N (pH de la solución = 2) y el producto se extrae con diclorometano (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan de nuevo con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan bajo vacío para dar dihidrocloruro de 2-(4<sup>+</sup>-isobutilfenil)-N-[3-(N-piperidino)propil]propionamidina en forma de un sólido vítreo (0,193 g; 0,48 mmoles). Rendimiento 60%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,88 (bs, NH<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 10,22 (bs, NH<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 9,82 (bs, NH<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 7,64 (bs, NH); 7,41 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,15 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,39 (q, 1H, J = 8 Hz); 3,78 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,46 (d, 2H, J = 8 Hz); 2,32-2,05 (m, 3H); 2,00-1,68 (m, 9H); 0,90 (d, 6H, J = 8 Hz).

35 De acuerdo con el método anteriormente descrito y usando la amina adecuada como base libre, se han preparado los siguientes compuestos:

**2b:** hidrocloruro de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-metil-propionamidina

a partir de 2-(4-isobutilfenil)propionitrilo, preparado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y la correspondiente α-metilfenilacetamida.

40 Rendimiento 75%. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,15 (bs, NH<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 7,12 (m, 4H); 4,25 (bs, NH<sub>2</sub>); 3,71 (m, 1H); 2,90 (s, 3H); 2,48 (d, 2H, J = 8 Hz); 1,91 (m, 1H); 1,55 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,93 (d, 6H, J = 8 Hz).

**2c:** hidrocloruro de (R,S) 2-(3-benzoilfenil)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]propionamidina.

A partir de 2-(3-benzoilfenil)propionitrilo, preparado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y la correspondiente α-metilfenilacetamida.

Rendimiento 48%. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,81 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,74 (s, 1H); 7,67 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,52-7,27 (m, 4H+ NH); 3,65 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,25 (t, 2H, J = 6 Hz); 2,27 (t, 2H, J = 6 Hz); 2,09 (s, 6H); 1,66 (m, 2H); 1,46 (d, 6H, J = 7Hz).

### Ejemplo 3

#### 5 Sal acetato de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)propionamida

Como procedimiento alternativo para la preparación de 2-(4-isobutilfenil)propionamidas se ha seguido el método descrito en Judkins B. D., Allen D. G. Cook T. A., Evans B. y Sardharwala T. E., Synth. Comm., 26(23), 4315 - 4367 (1996):

#### (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-hidroxi-propionamida

10 Una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina (0,38 g, 5,32 mmoles) y terc-butóxido sódico (0,5 g, 5,28 mmoles) en etil alcohol (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos; el precipitado se separa por filtración y las aguas madre se añaden gota a gota a una solución de 2-(4-isobutilfenil)propionitrilo (0,11 g, 0,49 mmoles) en etil alcohol absoluto (3 mL). La solución resultante se calienta a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes son evaporados bajo presión reducida y el residuo crudo se diluye en triclorometano (25  
15 mL), se lava con solución al 5% de ácido cítrico (2 x 15 mL) y después con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo vacío para dar 2-(4-isobutilfenil)-N-hidroxi-propionamida, aislada como un sólido blanco después de la cristalización en n-hexano (0,075 g, 0,34 mmoles). Rendimiento 70%. p. de f. 75 - 78°C <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,12 (d, 2H, J = 7 Hz); 5,030 (bs, 1H, NH), 4,35 (bs, 2H, NH-OH); 3,58 (q, 1H, J = 8 Hz); 2,48 (d, 2H, J = 8 Hz); 1,87 (m, 1H); 1,50 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,92 (d, 6H, J = 8 Hz).

20 Se disuelve 2-(4-isobutilfenil)-N-hidroxi-propionamida (0,097 g, 0,44 mmoles) en ácido acético (3 mL) y se trata a temperatura ambiente con anhídrido acético (0,06 mL, 0,66 mmoles). Se añade Pd al 10% sobre carbón activado (0,03 g) y se burbujea H<sub>2</sub> en el matraz hasta la desaparición completa del reactivo de partida. Se añade metil alcohol (5 mL), se separa el catalizador mediante filtración sobre un lecho de Celite y los disolventes se evaporan bajo presión reducida para dar un resto oleoso. La cristalización del resto crudo en n-hexano da la sal acetato de 2-(4-  
25 isobutilfenil)propionamida en forma de un sólido blanco (0,106 g, 0,4 mmoles). Rendimiento 91%. p. de f. > 220°C <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,70-8,50 (bs, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>+NH); 7,42 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,23 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,85 (q, 1H, J = 8 Hz); 2,52 (d, 2H, J = 8 Hz); 1,97 (m, 1H); 1,75 (s, 3H); 1,60 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 8 Hz).

### Ejemplo 4

30 El método alternativo descrito en Weintraub L., Oles S. R. y Kalish N, J. Org. Chem., 33(4), 1679-1681 (1968) ha sido seguido para la preparación de 2-(4-isobutilfenil)-N-alquil-propionamidas.

#### 4a: (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]propionamida

35 Se disuelve 4-isobutil-α-metilfenilacetamida (1 g; 4,9 mmoles), preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 00/24710, en diclorometano seco (10 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, y se trata con tetrafluoroborato de trietiloxonio (1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 mL, 5 mmoles). La solución resultante se deja agitando durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, el producto intermedio crudo se diluye en dietil éter (5 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, y se trata con 3-(dimetilamino)propilamina (0,61 mL, 4,9 mmoles). La solución resultante se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente los disolventes son evaporados bajo presión reducida y el producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida (eluyente: CHCl<sub>3</sub>/ciclohexano/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 60:24:17:2). La 2-(4-isobutil-  
40 fenil)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]propionamida pura se obtiene en forma de un aceite amarillo pálido (0,82 g, 2,84 mmoles). Rendimiento 58%. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,39 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,14 (d, 2H, J = 8 Hz); 4,15 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,25 (t, 2H, J = 7 Hz); 2,42 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,16 (t, 2H, J = 7 Hz); 2,06 (s, 3H); 1,80 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,53 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,84 (d, 6H, J = 7 Hz).

45 De acuerdo con el método anteriormente descrito y usando la N-bencilamina, ha sido preparado el siguiente compuesto:

#### 4b: (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-bencil-propionamida

Rendimiento 65%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,18 (m, 5H); 7,15 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,0,5 (d, 2H, J = 8 Hz); 5,05 (bs, 2H, NH); 4,30 (s, 2H); 3,65 (q, 1H, J = 7 Hz); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,91 (m, 1H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

50

**Ejemplo 5**(R,S) 3-[1-(4-isobutilfenil)etil]-5,6-dihidro-2H-1,2,4-oxadiazina

5 Se disuelve (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-hidroxi-propionamidina (50 mg, 0,23 mmoles, preparación descrita en el Ejemplo 3) en 10 ml de cloroformo a temperatura ambiente. A esta solución se añaden a temperatura ambiente un exceso de carbonato sódico y 0,28 mmoles de 1,2-dicloroetano (28 mg; 20% de exceso). La suspensión se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, las sales inorgánicas se separan por filtración y la solución se lava con salmuera (2 x 10 mL). El disolvente se elimina bajo presión reducida y el compuesto del título se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo 9/1) para dar 29 mg en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento 51%).

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,70 (q, 1H, J = 8 Hz); 3,6-3,4 (m, 4H); 2,42 (d, 2H, J = 8 Hz); 2,3-2,1 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 1,57 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,88 (d, 6H, J = 8 Hz).

**Ejemplo 6**(R,S) 2-[1-(4-isobutilfenil)etil]-4,5-dihidro-2H-1,3,imidazol

15 Se suspendió hidrocloreto de (R,S) 2-[(4-isobutil)fenil]-propionamidina (100 mg, 0,49 mmoles, preparación descrita en el Ejemplo 1a) en 25 mL de cloroformo seco a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte, y después se trató con un gran exceso (10 - 50 eq) de tButOK. A la suspensión (0,59 mmoles) se añadió 1,2-dicloroetano (58 mg; 20% de exceso). La suspensión se calentó después a reflujo durante 24 horas. A temperatura ambiente, el sólido suspendido se filtró y la solución se lavó con tampón de fosfato al 5% pH 5 y salmuera. La solución secada sobre sulfato sódico fue evaporada; el residuo de aceite se cromatógrafió en una columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título puro (73 mg; 65% de rendimiento).

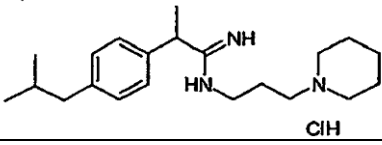
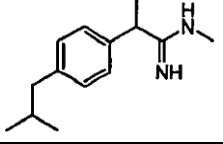
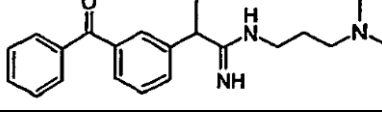
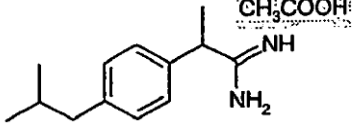
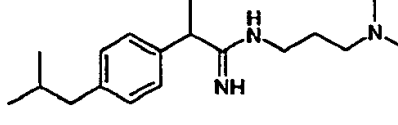
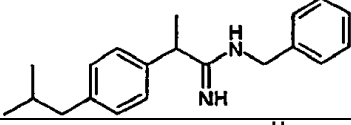
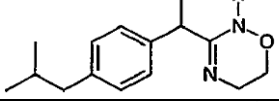
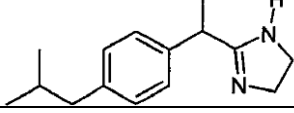
20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,75 (q, 1H, J = 8 Hz); 3,5-3,6 (m, 4H); 2,42 (d, 2H, J = 8 Hz); 1,90 (m, 1H); 1,57 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,88 (d, 6H, J = 8 Hz).

La estructura química de los compuestos de los ejemplos 1 a 6 se expone en la tabla 1.

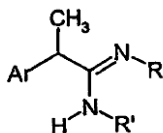
**Tabla 1**

Ejemplo nº	Nombre químico	Fórmula estructural
1a	hidrocloreto de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-propionamidina	
1b	hidrocloreto de (R,S) 2-(3-benzoylphenil)propionamidina	
1c	hidrocloreto de (R,S) 2-(3-fluoro-4-fenil)fenilpropionamidina	
1d	hidrocloreto de (R,S) 2-(4-trifluorometanosulfoniloxi)fenilpropionamidina	
1e	hidrocloreto de (R,S) 2-(5-benzoil-2-tiofeno)propionamidina	

2a	dihidrocloruro de (R,S) 2-[(4-isobutil)fenil]-N-[3-N- piperidinopropil] propionamidina	
2b	(R,S) 2-[(4-isobutil)fenil]-N-metil-propionamidina	
2c	(R,S) N-[(3-(N,N-dimetilamino)-propil]-2-(3-benzoilfenil)propionamidina	
3	acetato de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-propionamidina	
4a	(R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-(3-dimetilamino propil)-propionamidina	
4b	(R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-bencil propionamidina	
5	(R,S) 3-[1-(4-isobutilfenil)etil]-5,6-dihidro-2H-1,2,4-oxadiazina	
6	(R,S) 2-[1-(4-isobutilfenil)etil]-4,5-dihidro-2H-1,3-imidazol	

REIVINDICACIONES

1ª. Amidinas de fórmula (I)



(I)

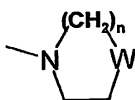
y sales de las mismas aceptables farmacéuticamente,

5 en la que Ar se elige entre 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-clorobenzoil)fenilo, 3'-(4-metilbenzoil)fenilo, 3'-acetilfenilo, 3'-propionilfenilo, 3'-isobutanoilfenilo, 4'-trifluorometanosulfoxi-fenilo, 4'-bencenosulfoxi-fenilo, 4'-trifluorometanosulfoxilaminofenilo, 4'-bencenosulfoxilaminofenilo, 4'-bencenosulfoxilmetilfenilo, 4'-acetoxifenilo, 4'-propioniloxi-fenilo, 4'-benzoiloxi-fenilo, 4'-acetilamino-fenilo, 4'-propionilamino-fenilo, 4'-benzoilaminofenilo;

R se elige entre

10 - H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

- un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb en la que n es un número entero de 0 a 5 y cada uno de los grupos Ra y Rb, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, alternativamente, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (II)

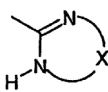


(II)

15 en la que W representa un enlace simple, O, S, N-Rc, en donde Rc es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fenilo.

R' es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R y R' pueden formar alternativamente un heterociclo de 5 a 7 miembros de fórmula (III)



(III)

20 en la que X representa un resto -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n es un número entero de 1 a 3, o un resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n es un número entero de 2 a 4, o el resto etileno -H=CH-.

2ª. Amidinas según la reivindicación 1ª elegidas entre:

hidrocloruro de (R,S) 2-(3-benzoilfenil)propionamidina

hidrocloruro de (R,S) 2-(3-benzoilfenil)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]propionamidina.

3ª. Un compuesto elegido entre:

25 hidrocloruro de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)propionamidina

hidrocloruro de (+) 2-(4-isobutilfenil)propionamidina

hidrocloruro de (-) 2-(4-isobutilfenil)propionamidina

- 5 hidrocloruro de (R,S) 2-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]propionamidina  
 hidrocloruro de (R,S) 2-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)propionamidina  
 hidrocloruro de (R,S) 2-(5-benzoil-2-tiofeno)propionamidina  
 dihidrocloruro de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3''-(N'-piperidino)propil]propionamidina  
 hidrocloruro de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-metil-propionamidina  
 sal acetato de (R,S) 2-(4-isobutilfenil)propionamidina  
 (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-[3'-(N,N-dimetilamino)propil]propionamidina  
 (R,S) 2-(4-isobutilfenil)-N-bencil propionamidina  
 10 (R,S) 3-[1-(4-isobutilfenil)etil]-5,6-dihidro-2H-1,2,4-oxadiazina  
 (R,S) 2-[1-(4-isobutilfenil)etil]-4,5-dihidro-2H-1,3-imidazol

y sales de los mismos aceptables farmacéuticamente.

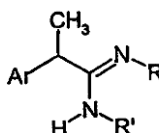
4ª. Amidinas según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª para su uso como medicamentos.

5ª. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, formando mezcla, y un vehículo adecuado del mismo.

- 15 6ª. El uso de

a) las amidinas según la reivindicación 3ª, y

b) las amidinas de fórmula (I)



(I)

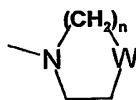
y sales de las mismas aceptables farmacéuticamente,

- 20 en la que Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo o un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros, elegido entre piridina, pirrol, tiofeno, furano, indol,

R se elige entre

- 25 - H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

- un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb en la que n es un número entero de 0 a 5 y cada uno de los grupos Ra y Rb, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, alternativamente, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (II)

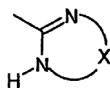


(II)

- 30 en la que W representa un enlace simple, O, S, N-Rc, en donde Rc es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> -fenilo;

R' es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

R y R' pueden formar alternativamente un heterociclo de 5 a 7 miembros de fórmula (III)



(III)

en la que X representa un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$  en el que n es un número entero de 1 a 3, o un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$  en el que n es un número entero de 2 a 4, o el resto etileno  $-\text{H}=\text{CH}-$ ,

5 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares humanos (PMNs) inducida por interleucina-8.

7ª. El uso según la reivindicación 6ª, en el que, en las amidinas de fórmula (I), R se elige entre:

- hidrógeno;

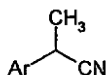
10 - un resto de fórmula  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$ , en la que n es un número entero de 2 a 3, y el grupo NRaRb se elige entre N,N-dimetilamina o 1-piperidilo, y R' es H, o R y R' forman un heterociclo de fórmula (III), en la que X representa un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$  en el que n es el número entero 1 o 2, o un resto  $-(\text{CH}_2)_2-$ .

8ª. El uso según la reivindicación 6ª, en el que, en las amidinas de fórmula (I), Ar se elige entre:

15 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-clorobenzoil)fenilo, 3'-(4-metilbenzoil)fenilo, 3'-acetilfenilo, 3'-propionilfenilo, 3'-isobutanoilfenilo, 4'-trifluorometanosulfoniloxifenilo, 4'-bencenosulfoniloxifenilo, 4'-trifluorometanosulfonilaminofenilo, 4'-bencenosulfonilaminofenilo, 4'-bencenosulfonilmetilfenilo, 4'-acetoxifenilo, 4'-propioniloxifenilo, 4'-benzoiloxifenilo, 4'-acetilaminofenilo, 4'-propionilaminofenilo, 4'-benzoilaminofenilo.

9ª. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6ª a 8ª, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la soriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), penfigoide ampolloso, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión.

20 10ª. Procedimiento para la preparación de amidinas de fórmula (I) según la reivindicación 1ª, que comprende la reacción de un derivado nitrilo de fórmula (IV)



(IV)

en la que Ar tiene el mismo significado que se definió en la reivindicación 1ª, con una amina de fórmula NHR, en la que R tiene el mismo significado que se definió en la reivindicación 1ª.

25 11ª. Procedimiento para la preparación de amidinas de fórmula (I) según la reivindicación 1ª, en la que los grupos R y R' forman un heterociclo de fórmula (III), que comprende la reacción de amidinas de fórmula (I) en la que R' es H y R es H o OH, con un reactivo de fórmula L-K-L', en presencia de una base, en la que L y L' son grupos lábiles y, cuando R y R' son ambos H, K representa un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$ , en el que n es un número entero de 2 a 4; cuando R es OH y R' es H, K representa un resto  $-(\text{CH}_2)_n-$ , en el que n es un número entero de 1 a 3.