

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 589**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01) **A61K 31/196** (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09174797 .2**
96 Fecha de presentación: **19.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **2229942**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

54 Título: **Ácidos 2-arilpropiónicos y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

20.11.2001 IT MI20012434

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

**DOMPE S.P.A. (100.0%)
LOCALITA CAMPO DI PILE SNC
67100 L'AQUILA, IT**

72 Inventor/es:

**ALLEGRETTI, MARCELLO;
BERTINI, RICCARDO;
BIZZARRI, CINZIA;
CESTA, MARIA CANDIDA y
COLOTTA, FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 393 589 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

Ácidos 2-arilpropiónicos y composiciones farmacéuticas que los contienen

Breve descripción de la invención

5 La presente invención se refiere a ácidos (R,S)-2-arilpropiónicos, a sus enantiómeros individuales (R) y (S) y a composiciones farmacéuticas que los contienen, que se utilizan en la prevención y el tratamiento de lesiones de tejidos causadas por el reclutamiento exacerbado de neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos PMN) en las zonas de inflamación.

Estado de la técnica

10 Las células sanguíneas particulares (macrófagos, granulocitos, neutrófilos, polimorfonucleares) responden a un estímulo químico (cuando son estimuladas por sustancias denominadas quimioquinas), migrando a lo largo del gradiente de concentración del agente estimulante, por medio de un proceso designado como quimiotaxia. Los principales agentes estimulantes conocidos, o quimioquinas, están representados por los productos de degradación del complemento C5a, algunos N-formil péptidos generados a partir de la lisis de la superficie bacteriana o de péptidos de origen sintético tales como formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP) y, principalmente, por una variedad
15 de citoquinas que incluyen interleuquina-8 (IL-8). La interleuquina-8 es un factor quimiotáctico endógeno producido por la mayor parte de las células nucleadas tales como fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y epiteliales sometidas al estímulo de TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral), interleuquinas IL-1 α e IL-1 β , y lipopolisacáridos de la pared bacteriana (LPS), así como los mismos neutrófilos expuestos a la acción de LPS o N-formil péptidos de origen bacteriano (f-MLP). A la familia de este factor quimiotáctico [conocido también como factor activador de neutrófilos (NAF), factor quimiotáctico de linfocitos T, factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF)] pertenece una serie de quimioquinas semejantes a la IL-8 [GRO α , β , γ y NAP-2] que se unen a los receptores de IL-8 (Chang et al., *J. Immunol.*, 148, 451, 1992). Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa contra la infección bacteriana debido a la capacidad de estas células para migrar desde la sangre periférica a través de las uniones endoteliales y las matrices de tejido hacia los sitios de actuación (es decir, a lo largo de gradientes de
20 concentración del factor quimiotáctico) en los que desarrollan su acción atacando los microorganismos, retirando las células dañadas y reparando los tejidos (M.A. Goucerot-Podicalo et al., *Pathol. Biol.* (París), 44, 36, 1996).

En algunos trastornos patológicos, marcados por un reclutamiento exacerbado de neutrófilos, la infiltración de células neutrófilas se asocia con una lesión tisular más importante en la zona. Recientemente, se ha demostrado ampliamente la función de la activación neutrófila en la determinación de la lesión asociada con la reperfusión post-isquémica y la hiperoxia pulmonar. Modelos experimentales [N. Sekido et al., *Nature*, 365, 654, 1993 y T. Matsumoto et al., *Lab. Investig.*, 77, 119, 1997] y estudios clínicos [A. Mazzone et al., *Recent Prog. Med.* 85, 397, 1994; G. Receipts et al., *Atheroscl.* 91, 1, 1991] han puesto de manifiesto la correlación directa entre la lesión celular y el grado de infiltración de leucocitos PMN, en donde la IL-8 es su activador más específico y potente. En pacientes afectados de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), el reclutamiento exacerbado de neutrófilos en las vías
30 respiratorias y en los fluidos pulmonares puede correlacionarse estrechamente con la concentración de la citoquina IL-8 (E.J. Miller et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146, 437, 1992) y con la gravedad de la patología (Kurodowska et al., *Immunol.*, 157, 2699, 1996). El tratamiento con el anticuerpo anti-IL-8 ha demostrado ser eficaz en modelos de insuficiencia respiratoria aguda y lesión pulmonar causadas por endotoxemia (K. Yokoi et al., *Lab. Investig.*, 76, 375, 1997).

40 Se ha demostrado la función específica de IL-8 en la producción de lesiones tras la reperfusión post-isquémica en pacientes con infarto de miocardio agudo (Y. Abe et al., *Br. Heart J.*, 70, 132, 1993); la función clave que ejerce IL-8 en la mediación de la lesión asociada con la reperfusión post-isquémica se ha confirmado también con los resultados obtenidos con el uso del anticuerpo anti-IL-8 en un modelo experimental de isquemia cerebral focal en el conejo (T. Matsumoto et al., *Lab. Investig.*, 77, 119, 1997).

45 La actividad biológica de IL-8 está mediada por la interacción de la interleuquina con los receptores de membrana CXCR1 y CXCR2 que pertenecen a la familia de siete receptores de transmembrana, expresados en la superficie de neutrófilos humanos y de ciertos tipos de células T (L. Xu et al., *J. Leukocyte Biol.*, 57, 335, 1995).

Aunque se sabe que la activación con CXCR1 desempeña un papel crucial en la quimiotaxia mediada por IL-8, recientemente se ha indicado que la activación con CXCR2 podría jugar un papel fisiopatológico en enfermedades inflamatorias crónicas tales como la psoriasis. De hecho, la función fisiopatológica de IL-8 en la psoriasis está
50 avalada también por los efectos de IL-8 sobre las funciones de los queratinocitos.

En efecto, se ha demostrado que IL-8 es un estimulador potente de la proliferación de células epidérmicas así como de la angiogénesis, es decir, dos aspectos importantes de la patogénesis de la psoriasis (A. Tuschil et al., *J. Invest. Dermatol.*, 99, 294, 1992; Koch AE et al., *Science*, 258, 1798, 1992). Adicionalmente, IL-8 indujo la expresión del resto HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II) en queratinocitos cultivados (L. Kemény et al., *Int Arch Allergy Immunol*, 10, 351, 1995). Se supone que el efecto de CXCL8 sobre la función de los queratinocitos
55

está mediado por la activación de CXCR2. De acuerdo con esta hipótesis, se informó de que la CXCR2 está sobre-expresada en la piel con lesiones epidérmicas de pacientes psoriásicos (R. Kulke et al., *J. Invest. Dermatol.* 110, 90, 1998).

5 Además, cada vez hay más pruebas de que la función fisiopatológica de IL-8 en la progresión de melanoma y metástasis podría estar mediada por la activación de CXCR2.

El posible efecto patogénico de IL-8 en el melanoma cutáneo es independiente de su actividad quimiotáctica sobre PMNs humanos. De hecho, se supone que IL-8 actúa como factor de crecimiento autocrino y metastásico para las células del melanoma.

10 Se ha observado que las células de melanoma producen cantidades consistentes de CXCL8, y se sabe que las células tumorales de melanoma expresan el receptor CXCR2 inmunorreactivo (L.R. Bryan et al., *Am. J. Surg.*, 174, 507, 1997). Se sabe que IL-8 induce migración haptotáctica, así como proliferación de las células de melanoma (J.M. Wang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 169, 165, 1990).

15 Se ha descrito extensamente el potencial papel patogénico de IL-8 en enfermedades pulmonares (lesión pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, asma, inflamación pulmonar crónica, y fibrosis quística) y, específicamente, en la patogénesis de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) a través de la vía del receptor de CXCR2 (D. WP Hay y H.M. Sarau, *Current Opinion in Pharmacology* 2001, 1:242-247).

Se han descrito compuestos de fenilureido que pueden antagonizar selectivamente la unión de IL-8 al receptor de CXCR2 (J.R. White et al., *J. Biol. Chem.*, 273, 10095, 1998); en el documento WO 98/07418 se reivindica el uso de estos compuestos en el tratamiento de estados patológicos mediados por la interleuquina-8.

20 Los estudios sobre la contribución de los enantiómeros individuales (S) y (R) de ketoprofeno a la actividad antiinflamatoria del racemato y sobre su función 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 de forma dependiente de la dosis la quimiotaxia, e incrementar la concentración intracelular de iones Ca^{2+} inducidos por IL-8 en leucocitos PMNs humanos (Solicitud de Patente US 6.069.17). Posteriormente, se ha demostrado (C. Bizzarri et al., *Biochem. Pharmacol.* 61, 1429, 2001) que ketoprofeno comparte la actividad inhibitoria de la actividad biológica de IL-8 con otras moléculas que pertenecen a la clase de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) tales como flurbiprofeno, ibuprofeno e indometacina. La actividad inhibitoria de la enzima ciclooxigenasa (COX) típica de los AINEs limita la aplicación terapéutica de estos compuestos en el contexto del tratamiento de estados patológicos dependientes de los neutrófilos y trastornos inflamatorios tales como psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, insuficiencia respiratoria aguda, lesiones derivadas de la reperusión y glomerulonefritis. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas derivadas de la acción sobre las enzimas ciclooxigenasa implica el aumento de la producción de citoquinas que, al igual que TNF- α , desempeñan una función en la amplificación de los efectos pro-inflamatorios no deseados de los neutrófilos.

35 La menor potencia inhibitoria de COX de los enantiómeros (R) de los AINEs pertenecientes a la subclase de ácidos fenilpropiónicos, en comparación con la potencia de los enantiómeros (S), ha sugerido que los enantiómeros (R) de ketoprofeno, flurbiprofeno e ibuprofeno podrían ser agentes potencialmente útiles en la terapia de patologías dependientes de neutrófilos. El hecho de que algunos enantiómeros (R) se conviertan *in vivo* en los correspondientes enantiómeros (S) en varias especies animales y en humanos, recuperando de este modo la actividad inhibitoria de COX, limita de manera importante el uso de estos compuestos en la terapia de patologías mediadas por IL-8.

40 Las premisas expuestas de forma resumida explican las serias dificultades que han surgido hasta el momento en la identificación de inhibidores selectivos de IL-8 pertenecientes a la clase de ácidos 2-fenilpropiónicos. Se ha propuesto que la inversión quiral de enantiómeros (R) de los ácidos 2-fenilpropiónicos se debe a la formación estereoespecífica de los tioésteres de R-profenil-CoA intermedios; por consiguiente, se ha demostrado que la derivatización de la función carboxílica permite eludir la inversión metabólica "*in vivo*" sin afectar la eficacia de la inhibición de IL-8.

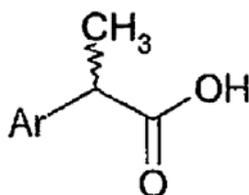
45 Los estudios de relación estructura-actividad llevados a cabo en la clase de derivados del ácido 2-fenilpropiónico condujeron a la identificación de clases noveles de inhibidores potentes y selectivos de las actividades biológicas de IL-8, adecuados para la administración "*in vivo*". Las amidas del ácido R-2-arilpropiónico y las N-acilsulfonamidas se han descrito como inhibidores efectivos de la quimiotaxia y degranulación de neutrófilos inducidas por IL-8 (documentos WO 01/58852; WO 00/24710).

Descripción detallada de la invención

55 Los presentes inventores han encontrado ahora que subclases seleccionadas de ácidos 2-arilpropiónicos exhiben la sorprendente capacidad de inhibir eficazmente la quimiotaxia y degranulación de neutrófilos inducidas por IL-8, sin ningún efecto evidente sobre la actividad de las ciclooxigenasas.

Los enantiómeros tanto (R) como (S) de los ácidos (R,S)-2-arilpropiónicos que se describen a continuación son, de hecho, inactivos en la inhibición de las ciclooxigenasas en un intervalo de concentración entre 10^{-5} y 10^{-6} M.

Por lo tanto, la presente invención proporciona ácidos (R,S)-2-arilpropiónicos de fórmula (I) y sus enantiómeros (R) y (S) individuales:



(I)

5

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde

Ar es un anillo fenilo sustituido con

10 – un grupo en posición 3 (meta), seleccionado de alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con fenilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, aril-hidroxi-metilo, o

– un grupo en posición 2 (orto), seleccionado de ariloxi sustituido o no sustituido, aril-amino sustituido o no sustituido, en donde los sustituyentes del grupo arilo se seleccionan de alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , o cloro;

para ser usados como inhibidores de la quimiotaxia de PMN humanos inducida por IL-8.

15 El anillo fenilo en el grupo Ar puede estar opcionalmente sustituido con grupos adicionales tales como alquilo C_1 - C_5 o un grupo halógeno.

El término "sustituido" en la definición anterior significa sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1 - C_5 , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1 - C_5 , amino, alquil- C_1 - C_5 -amino, nitro, o un grupo ciano.

20 Grupos Ar preferidos en los compuestos de fórmula (I) son grupos fenilo 3-sustituidos con: isoprop-1-en-1-ilo, etilo, isopropilo, pent-2-en-3-ilo, pent-3-ilo, 1-fenil-etilen-1-ilo, α -metilbencilo, α -hidroxibencilo, α -hidroxietilo, α -hidroxipropilo, estructuras arilo bicíclicas tales como 3-metil-indan-5-ilo, 3-metil-indan-7-ilo, 8-metil-tetrahidronaft-2-ilo, 5-metil-tetrahidronaft-1-ilo, y grupos fenilo 4-sustituidos con trifluorometanosulfonilo, 2-propanosulfonilo, bencilsulfonilo, bencenosulfonilo, 2'-etilbencenosulfonilo, 2'-clorobencenosulfonilo, metanosulfonilamino, trifluorometanosulfonilamino, 2-propanosulfonilamino, bencilsulfonilamino, bencenosulfonilamino, 2'-etilbencenosulfonilamino, aminosulfonilmetilo, 2'-clorobencenosulfonilamino, trifluorometanosulfonilmetilo, bencenosulfonilmetilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino; y grupos fenilo 2-sustituidos con 2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenilo, 2-(2,6-dicloro-fenilamino)-5-clorofenilo, 2-(2,6-dicloro-3-metil-fenilamino)-fenilo, 2-(3-trifluorometil-fenilamino)-fenilo, 2-(2,6-dicloro-fenoxi)-fenilo, 2-(2-cloro-fenoxi)-fenilo, 2-(2,6-dicloro-bencil)-fenilo, 2-(2-cloro-bencil)-fenilo.

25 Compuestos de la invención particularmente preferidos son:

30 Ácido (R,S) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico

Ácido (R) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico

Ácido (S) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico

Ácido [3'-(alfa-hidroxi-etil)-fenil]-propiónico y sus diastereoisómeros individuales

Ácido [3'-(alfa-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico y sus diastereoisómeros individuales

35 Ácido (R,S) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico

Ácido (R) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico

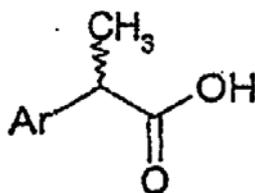
Ácido (S) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico

40 Los compuestos de la invención no interfieren con la producción de PGE_2 en macrófagos de ratón estimulados con lipopolisacáridos (LPS, 1 μ g/ml) en un intervalo de concentración de 10^{-5} a 10^{-6} M y carecen, por lo tanto, de cualquier actividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa (COX).

Debido a la ausencia de actividad inhibitoria de COX de los enantiómeros tanto (R) como (S) de los ácidos 2-fenilpropiónicos descritos, los compuestos de la invención representan el primer ejemplo de ácidos 2-fenilpropiónicos con las características necesarias para un uso terapéutico en patologías relacionadas con la quimiotaxia y activación exacerbadas de neutrófilos inducidas por IL-8. La inversión metabólica quiral esperada de los enantiómeros (R) de la presente invención proporciona los correspondientes enantiómeros (S) que comparten con los enantiómeros (R) características comparables en términos de potencia de IL-8 y selectividad de COX.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención se aíslan generalmente en forma de sus sales de adición con bases tanto orgánicas como inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales bases son: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, (D,L)-lisina, L-lisina, trometamina.

Los ácidos 2-arilpropiónicos de fórmula (I) sustituidos en posiciones 3 (meta) y 2 (orto) y sus enantiómeros se describen en los documentos WO 01/58852 y WO 00/24710.



(I)

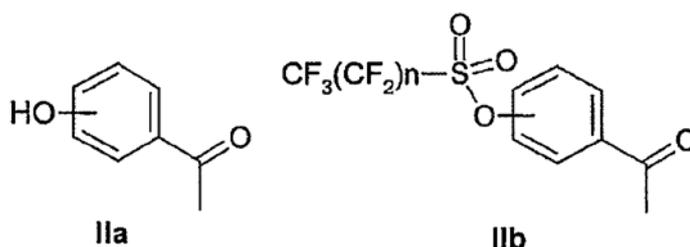
Los ácidos de fórmula (I), según la definición anterior, se obtienen por alquilación con estannatos de un ácido 2-fenilpropiónico polisustituido, portador de un grupo perfluorobutanosulfonato en posición orto, meta o para, tal como se describe más adelante.

Los enantiómeros individuales de ácidos 2-arilpropiónicos de fórmula (I) se pueden preparar mediante una síntesis total y estereoespecífica: también es conocida la transformación de racematos en uno de los enantiómeros individuales tras la transformación en 2-aril-2-propil-cetenos según la descripción de Larse RD et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 7650, 1989, y Myers AG, misma publicación, 119, 6496, 1997. La síntesis estereoselectiva de ácidos 2-arilpropiónicos hace referencia principalmente a los enantiómeros (S), pero se pueden modificar con el fin de obtener los enantiómeros (R) por medio de la selección adecuada del agente auxiliar quiral. Para el uso de arilalquilcetonas como sustratos para la síntesis de ácidos α -arilalcanoicos, véase, por ejemplo, BM Trost y JH Rigby, *J. Org. Chem.*, 14, 2926, 1978; para la arilación de ácidos Meldrum, véase JT Piney y RA Rowe, *Tet. Lett.*, 21, 965, 1980; acerca del uso de ácido tartárico como agente auxiliar quiral, véase Castaldi et al., *J. Org. Chem.*, 52, 3019, 1987; para el empleo de α -hidroxi-ésteres como reactantes quirales, véanse RD Larsen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 7650, 1989 y el documento US 4.940.813 citado en dicha referencia.

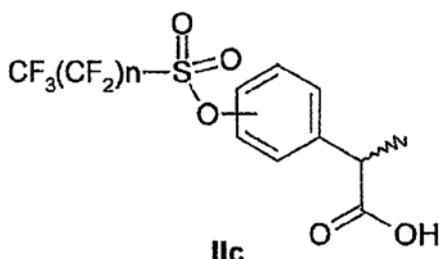
En la patente italiana 1.283.649 se describe un procedimiento para la preparación de ácidos 2-(2-OH-fenil)propiónicos y sus ésteres. Un método establecido y eficaz para la preparación del enantiómero (R) del ácido (R,S)-2-(5-benzoil-2-acetoxi)propiónico y de los ácidos de fórmula (Ia) consiste en la conversión de cloruros de dichos ácidos carboxílicos en los correspondientes prop-1-cetenos por reacción con una amina terciaria, por ejemplo, dimetil-etil-amina, seguida por la reacción del ceteno con R(-) pantolactona para dar los ésteres de enantiómeros (R) de dichos ácidos con R-dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H)furan-2-ona. La subsiguiente saponificación del éster con LiOH proporciona los correspondientes ácidos libres.

Un procedimiento general para la preparación de ácidos R-2-arilpropiónicos de fórmula (Ia) implica, por ejemplo, la reacción de ésteres de ácidos 4-hidroxi-fenilpropiónicos o ésteres de ácidos 4-aminofenilpropiónicos con cloruros de C₁-C₅-sulfonilo o cloruros de bencenosulfonilo correspondientes, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada; o la reacción de ésteres de ácidos 4-clorometilfenilpropiónicos con C₁-C₅-tiolatos o bencenotiolatos correspondientes, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada, tal como se describe en detalle en la sección "Procedimiento general para la síntesis de ácidos (S) y (R)-2-[(4'-aril/alquilsulfonilamino)-fenil]-propiónicos de fórmula Ia" y siguientes secciones.

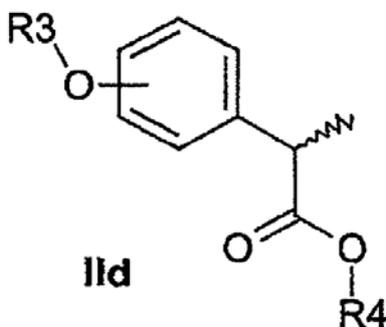
Una preparación típica de compuestos de fórmula (Ia) implica la reacción de hidroxiarilcetonas de fórmula (IIa) mono o polisustituidas con fluoruro de perfluorobutanosulfonilo para dar ésteres perfluorobutanosulfónicos de fórmula (IIb) en la que n es un número entero de 1 a 9:



Los compuestos de fórmula (IIb) se someten a transposición de Willgerodt con el fin de obtener, después de la esterificación y la metilación en el carbono alfa, derivados arilpropiónicos de fórmula (IIc), en la que n es un número entero de 1 a 9 y R₃ representa un alquilo C₁-C₄ o alquenilo C₂-C₄.



5 Los compuestos de fórmula (IIc) se hacen reaccionar con los tributilestannanos apropiados de fórmula Bu₃SnR₄, en la que R₄ es un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado; alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado o alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, sin sustituir o sustituidos con un grupo arilo, para obtener los correspondientes propionatos de (R,S)-2-arilo de fórmula (II d).



10 Los grupos alquenilo o alquinilo se pueden hidrogenar en condiciones de hidrogenación catalítica con el fin de obtener los grupos alquilo saturados correspondientes. Los compuestos de fórmula (II d) se someten al procedimiento de desracemización, como se ha descrito anteriormente, para la conversión de los cloruros de ácido correspondientes en cetenos que, por la reacción con R(-) pantonolactona y subsiguiente hidrólisis, se convierten en los enantiómeros (R) puros; la reacción del producto intermedio de ceteno con el auxiliar quiral S(+)-pantonolactona da el enantiómero (S) puro correspondiente.

15 La capacidad para inhibir la quimiotaxia de leucocitos polimorfonucleares (denominados en lo sucesivo PMNs) y monocitos inducidos por las fracciones de IL-8 y GRO- α de los compuestos de fórmula (I) según la invención se ha evaluado *in vitro*. A tal efecto, con el fin de aislar los PMNs de sangre humana heparinizada, extraída de voluntarios adultos sanos, se retiraron los mononucleados por medio de sedimentación sobre dextrano (según el procedimiento descrito por W.J. Ming et al., *J. Immunol.*, 138, 1469, 1987) y los eritrocitos por medio de una solución hipotónica. Se calculó la vitalidad celular por exclusión con azul de tripano, en tanto que la relación de polimorfonucleados circulantes se determinó en el centrifugado celular tras tinción con Diff Quick.

25 En los experimentos de quimiotaxia se utilizó IL-8 humana recombinante (Pepro Tech) como agente estimulante, proporcionando resultados prácticamente idénticos: la proteína liofilizada se disolvió en un volumen de HBSS que contuvo 0,2% de albúmina de suero fetal bovino (BSA) para obtener una solución madre con una concentración de 10⁻⁵ M que se diluyó en HBSS hasta una concentración de 10⁻⁹ M para los ensayos de quimiotaxia.

Durante el ensayo de quimiotaxia (según W. Falket et al., *J. Immunol. Methods*, 33, 239, 1980) se usaron filtros libres de PVP con una porosidad de 5 μm y microcámaras apropiadas para replicación.

5 Los compuestos de fórmula (I) según la invención se evaluaron a una concentración en el intervalo de entre 10^{-6} y 10^{-10} M; con este objetivo, fueron agregados a la misma concentración a los poros tanto inferiores como superiores de la microcámara. La evaluación de la capacidad de los compuestos de fórmula (I) según la invención para inhibir la quimiotaxia 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).

En la Tabla siguiente se muestran, a modo de ejemplo, los datos de inhibición ($C = 10^{-6}$ M) de algunos compuestos representativos en el ensayo de quimiotaxia de PMN inducida por IL-8:

10

Ejemplo	Nombre	% de inhibición ($C = 10^{-6}$ M)
5	Ácido (R,S) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico	51 \pm 12
10	Ácido (R) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico	43 \pm 18
14	Ácido (S) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico	50 \pm 9
7	Ácido (R,S), (R,S) 2-[3'-(alfa-metil-bencil)-fenil]-propiónico	54 \pm 4
16	Ácido (R,S), (R,S) 2-[3'-(alfa-hidroxi-etil)-fenil]-propiónico	57 \pm 6
18	Ácido (R,S) 2-[(2'-(2'',6''-diclorofenil)-amino)-fenil]-propiónico	52 \pm 3
19	Ácido (R) 2-[(2'-(2'',6''-diclorofenil)-amino)-fenil]-propiónico	46 \pm 14
20	Ácido (S) 2-[(2'-(2'',6''-diclorofenil)-amino)-fenil]-propiónico	50 \pm 7
6	Ácido (R,S) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico	58 \pm 2
22	Ácido (R,S) 2-[(2'-(2'',6''-dicloro)-fenoxi)-fenil]-propiónico	41 \pm 9

Los compuestos enumerados anteriormente han demostrado una potencia moderada en el ensayo de quimiotaxia de PMNs inducida por $\text{GRO-}\alpha$, lo que indica un efecto selectivo sobre la vía mediada por CXCR1.

15 Todos los compuestos según la invención mostraron un alto grado de selectividad frente a la inhibición de la quimiotaxia inducida por IL-8, comparada con la quimiotaxia inducida por C5a (10^{-9} M) o f-MLP (10^{-8} M).

Los compuestos de fórmula (I), evaluados *in vivo* en la sangre total, según el procedimiento descrito por Patrignani et al., en *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 271, 1705, 1994, demostraron ser totalmente ineficaces como inhibidores de las enzimas ciclooxigenasa (COX).

20 En casi todos los casos, los compuestos de fórmula (I) no interfieren con la producción de PGE_2 inducida en macrófagos de ratón por la estimulación con lipopolisacáridos (LPS, 1 $\mu\text{g/ml}$) a una concentración en el intervalo entre 10^{-5} y 10^{-7} M. La inhibición de la producción de PGE_2 que puede registrarse se encuentra, en la mayoría de los casos, en el límite de la significación estadística y, con mayor frecuencia, es menor que 15 a 20% del valor basal. La eficacia reducida en la inhibición de la CO constituye una ventaja para la aplicación terapéutica de los compuestos según la invención, en la medida en que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas representa un estímulo para que las células de macrófagos amplifiquen la síntesis de $\text{TNF-}\alpha$ (inducida por LPS o peróxido de hidrógeno), que es un mediador importante de la activación de neutrófilos y estimula la producción de la citoquina Interleuquina-8.

30 A la vista de las pruebas experimentales expuestas anteriormente y del papel que desempeña la Interleuquina-8 (IL-8) y otras sustancias genéticamente relacionadas con ella en los procedimientos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos según la invención resultan particularmente útiles en el tratamiento de una enfermedad como la psoriasis (R.J. Nicholoff et al., *Am. J. Pathol.*, 138, 129, 1991). Otras enfermedades que se pueden tratar con los compuestos según la presente invención son las patologías inflamatorias crónicas del intestino tales como colitis ulcerosa (Y.R. Mahida et al., *Clin. Sci.*, 82, 273, 1992) y melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pénfigo bulloso, fibrosis idiopática (E.J. Miller, citado anteriormente, y P.C. Carré et al., *J. Clin. Invest.*, 88, 1882, 1991), glomerulonefritis (T. Wada et al., *J. Exp. Med.*, 180, 1135, 1994), y en la prevención y el tratamiento de lesiones causadas por isquemia y reperfusión.

40 Los inhibidores de la activación de CXCR1 y CXCR2 encuentran aplicaciones útiles, tal como se ha descrito anteriormente, especialmente en el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas (por ejemplo, psoriasis), en las que se supone que la activación de ambos receptores de IL-8 desempeña una función fisiopatológica crucial en el desarrollo de la enfermedad.

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

- 5 Además, los antagonistas selectivos de CXCR2 tienen aplicaciones terapéuticas particularmente útiles en el tratamiento de importantes enfermedades pulmonares tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (D. WP. Hay y H.M. Sarau, *Current Opinion in Pharmacology* 2001, 1:242-247).

10 Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es ofrecer compuestos que se puedan usar en el tratamiento de psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pénfigo bulloso, fibrosis idiopática, glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de lesiones causadas por isquemia y reperfusión, así como el uso de tales compuestos en la preparación de un medicamento para tratar las enfermedades descritas anteriormente. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la invención y un vehículo adecuado para el mismo.

15 Los compuestos según la invención, junto con un coadyuvante, vehículo, diluyente o excipiente usados convencionalmente, se pueden suministrar en forma de composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación de las mismas, y en dicha forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con los mismos, todas ellas para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluido subcutáneo). Estas
20 composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva y adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosis diaria previsto para el uso.

25 Cuando se emplean como sustancias farmacéuticas, los ácidos de esta invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Estas composiciones se pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden comprender al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Típicamente, la cantidad de compuesto administrada realmente será determinada por un médico que tendrá en cuenta las circunstancias particulares, incluida la enfermedad a tratar, la vía de administración seleccionada, el compuesto específico administrado, la edad,
30 peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de sus síntomas y parámetros semejantes.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar por una diversidad de vías, incluidas la oral, rectal, transcutánea, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración prevista, los compuestos se formularán preferentemente como composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración oral pueden presentarse en forma de soluciones o suspensiones líquidas a
35 granel, o como polvos a granel. Más frecuentemente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la administración exacta. La expresión "forma de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en donde cada unidad contiene 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 incluyen ampollas o jeringas precargadas con la medida exacta de las composiciones líquidas, o píldoras,
40 comprimidos, cápsulas o similares, en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto ácido es, habitualmente, un componente menor (desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50% en peso o, preferentemente, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40% en peso), y el resto está compuesto de diversos vehículos o excipientes, y adyuvantes para el procesamiento aptos para producir la forma de dosificación deseada.
45

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso apropiado, con soluciones tampón, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, aromas y similares. Las formas líquidas, que incluyen las composiciones inyectables descritas más adelante en este documento, siempre se conservan en ausencia de luz con el fin de evitar cualquier efecto catalítico de la luz, tal como formación de hidroperóxido o peróxido. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo, o aromatizante de naranja.
50

55 Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se menciona anteriormente, el derivado de ácido de fórmula I en tales composiciones es típicamente un componente minoritario que frecuentemente se encuentra en el intervalo de 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y

similares. La dosificación diaria media dependerá de diversos factores tales como la gravedad de la enfermedad y el estado del paciente (edad, sexo y peso). La dosis variará generalmente de 1 mg o unos pocos mg hasta 1500 mg de los compuestos de fórmula (I) por día, opcionalmente dividida en múltiples administraciones. Por tanto, también se pueden administrar dosificaciones mayores gracias a la baja toxicidad de los compuestos según la invención durante periodos de tiempo prolongados.

Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas por vía oral o inyectable son meramente representativos. Materiales adicionales, así como técnicas de procesamiento y similares, se explican en la parte 8 de "*Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook*", 18ª edición, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora a este documento como referencia.

Los compuestos según la invención se pueden administrar en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro del medicamento de liberación sostenida. Se puede encontrar también una descripción de materiales representativos de liberación sostenida en los materiales incorporados en el Manual de Remington citado anteriormente.

La presente invención se ilustrará por medio de los ejemplos siguientes.

En la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención se ha adoptado la convención de indicar las configuraciones absolutas de cualquier sustituyente quiral que pueda estar presente en el sustituyente R' de dichos compuestos con signos primos (por ejemplo, R', S', S'', etc.).

Abreviaturas: THF, tetrahidrofurano; DMF, dimetilformamida; EtOAc, acetato etílico; HOBZ, 1-hidroxibenzotriazol; DCC, dicitclohexilcarbodiimida.

Materiales y métodos

Método general de síntesis de ácidos 2-arilpropiónicos de fórmula (I) y sus enantiómeros (R).

Bajo agitación, a temperatura ambiente y con exclusión de humedad, se agregan 12,0 g de K₂CO₃ anhidro (86,2 mmol) a una solución de 80,0 mmol de (o,m,p)-hidroxiacetofenona (mono- o polisustituida en el fenilo) en acetona (80 ml). La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se agrega, gota a gota, una solución de fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (15,5 ml, 86,1 mmol) en acetona (30 ml), y la mezcla se somete a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra el sólido y el filtrado se evapora a sequedad. Se recoge el residuo en EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lava con una solución saturada de KHCO₃ (20 ml) y, a continuación, con una solución saturada de NaCl (20 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente, se obtiene el éster de perfluorobutanosulfonilo en forma de un aceite, suficientemente puro para ser usado en la reacción siguiente y con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Una mezcla del éster de acetofenona perfluorobutanosulfonilo obtenido de este modo (80,0 mmol), azufre (2,95 g, 92,0 mmol) y morfolino (8,0 ml; 92,0 mmol) se somete a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vierte sobre una mezcla de hielo y HCl 6N (40 ml). Se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml); los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente para dar un aceite amarillo crudo que, tras purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc 9:1), da la correspondiente morfolinamida en forma de aceite transparente (rendimiento 73%).

Una solución de morfolinamida (58,0 mmol) en ácido acético glacial (25,0 ml) se agrega a HCl al 37% (40 ml) y, seguidamente, se somete a reflujo durante 16 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a partir del precipitado separado. Después de evaporar el filtrado, se diluye el residuo con H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de NaCl (20 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a presión reducida para dar un aceite a partir de cual se obtiene, por cristalización en n-hexano, un (o,m,p)-perfluorobutanosulfonato de ácido 2-fenil-acético en forma cristalina sólida (rendimiento 90-93%). La subsiguiente esterificación con H₂SO₄ concentrado en etanol absoluto caliente proporciona el correspondiente éster etílico con un rendimiento prácticamente cuantitativo. En pequeñas porciones sucesivas, se agrega gradualmente una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (para un total de 1,6 g; 66,7 mmol) a una solución de (o,m,p)-perfluorobutanosulfoniloxi-2-fenil-acetato de etilo (por ejemplo, 25 mmol) en THF (50 ml) enfriado a una temperatura T de 0,5°C. Después de 15 min, se agrega, gota a gota, yoduro metílico (1,88 ml; 30,2 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se interrumpe con la adición de una solución saturada de NH₄Cl (45 ml); el disolvente se evapora a presión reducida y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml); los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de NaCl (200 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a presión reducida para dar un residuo que, tras la purificación cromatográfica, proporciona el éster etílico del correspondiente ácido (o,m,p)-perfluorobutanosulfoniloxi-2-fenil-propiónico en forma de sólido (rendimiento 70%).

A partir del éster etílico de (o,m,p)-(nonafluorobutanossulfonilo)-2-fenil-propionato de etilo se preparan racematos de los ácidos 2-arilpropiónicos de fórmula (I), haciendo reaccionar dichos sulfonatos con organoestannanos según los métodos descritos por Mitchell T.N., *Synthesis*, 803, 1992, y Ritter K., *Synthesis*, 735, 1993.

De acuerdo con el método expuesto anteriormente, se prepararon los compuestos siguientes:

5 Ejemplo 1

Ácido 2-[3'-(isopropenil)-fenil]-propiónico

10 El ácido se sintetizó a partir de 3'-perfluorobutanossulfonilo-2-fenil-propionato de etilo (7,63 mmol) disuelto en N-etil-pirrolidona (30 ml); a la mezcla se agrega LiCl anhidro (0,94 g, 22,9 mmol), trifenilsarina (90 mg; 0,3 mmol) y dipaladiotribencilidenacetona (0,173 g; 0,15 mmol de Pd). Después de 5 min a temperatura ambiente, se agrega tributilisopropenil-estaño (2,83 g; 8,55 mmol) y la solución se agita durante 5 h a T = 90°C. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con hexano y se agrega una solución saturada de KF; tras la filtración y separación de fases, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora al vacío. La purificación del residuo por cromatografía instantánea da propionato de 2-[3'-isopropenil]-etilo. (Ritter K., *Synthesis*, 735, 1993, y Mitchell T.N., *Synthesis*, 803, 1992).

15 A una solución del éster en dioxano (5 ml) se agregó NaOH 1N (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el disolvente orgánico, se acidificó la mezcla a pH = 2 con HCl 2N hasta la precipitación completa del producto, que se aisló como un sólido blanco por filtración.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 5,02 (s, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 1,8-1,6 (m, 4H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 0,78 (s, 3H).

20 Ejemplo 2

Ácido 2-[3'-(alfa-etil-propenil)-fenil]-propiónico

Según el método explicado anteriormente, el ácido se sintetizó usando como reactante inicial tributil-(α-etil)-propenil-estaño sintetizado según métodos conocidos (Ritter K., *Synthesis*, 735, 1993, y Mitchell T.N., *Synthesis*, 803, 1992).

25 RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 5,5 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 1,8-1,6 (q, 2H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 0,85 (d, 3H, J=7 Hz); 0,78 (t, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 3

Ácido 3-[3'-(1"-estirenil)-fenil]-propiónico

Según el método explicado anteriormente, el ácido se sintetizó usando como reactante inicial tributil-α-estirenil-estaño sintetizado según métodos conocidos (Ritter K., *Synthesis*, 735, 1993, y Mitchell T.N., *Synthesis*, 803, 1992).

30 RMN-¹H (CDCl₃): δ 11,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,38-7,13 (m, 9H); 3,95 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 1,72 (d, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 4

Ácido 2-[3'-isobutenil-fenil]-propiónico

Según el método explicado anteriormente, el ácido se sintetizó usando como reactante inicial tributil-isobutenil-estaño sintetizado según métodos conocidos (Ritter K., *Synthesis*, 735, 1993, y Mitchell T.N., *Synthesis*, 803, 1992).

35 RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 5,5 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 1,45 (s, 3H); 1,35 (s, 3H).

Se ofrece, a modo de ejemplo, la preparación del ácido 2-[(3'-isopropil)-fenil]-propiónico.

(Ejemplo 5):

40 Una mezcla de propionato de 2-[3'-(isopropenil)-fenil]-etilo, obtenido por el método descrito anteriormente (1 g; 4,6 mmol), alcohol etílico al 95% (10 ml) y Pd/C al 10% (100 mg) se somete a hidrogenación catalítica a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta la desaparición del reactante inicial (2 horas). El catalizador se elimina por filtración sobre Celite y, tras la evaporación del filtrado, se obtiene un aceite transparente (0,99 g; 4,5 mmol), que se hidroliza en una solución 1N de KOH en alcohol etílico (10 ml) a T = 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes a presión reducida; el residuo se recoge con EtOAc (20 ml) y se extrae con H₂O (3 x 10 ml); la fase acuosa se acidifica a pH=2 con HCl 2N y se contra-extrae con EtOAc (2 x 10 ml);

se combinan los extractos orgánicos y se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a presión reducida para dar ácido 2-[(3'-isopropil)-fenil]-propiónico (0,75 g; 3,6 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,5 (s ancho, 1H, COOH); 7,15-7,08 (m, 4H); 3,55 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 1,26 (d, 3H, J=7 Hz).

5 Según el mismo método se prepararon los compuestos siguientes:

Ejemplo 6

Ácido (R,S) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 1,8-1,6 (m, 4H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 0,78 (t, 6H, J=7 Hz).

10 **Ejemplo 7**

Ácido (R,S) 3-[3'-(alfa-metil)-bencil-fenil]-propiónico

RMN-¹H (CDCl₃): δ 11,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,38-7,13 (m, 9H); 4,20 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 1,72 (d, 3H, J=7 Hz); 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 8

15 Ácido (R,S) 2-[3'-isobutilfenil]-propiónico

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 2,50 (d, 2H, J=7 Hz); 1,9 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 0,98 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 9

Ácido (R,S) 2-[3'-ciclohexilmetil]-fenil]-propiónico

20 El ácido se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, usando como reactantes iniciales bromuro de ciclohexilmetil-cinc, reactante comercial y propionato de etil-3-perfluorobutanossulfoniloxi-2-fenilo.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,15 (s ancho, 1H, COOH); 7,1 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 3H); 3,75 (q, 1H, J₁=15 Hz, J₂=7 Hz); 2,48 (d, 2H, J=7 Hz); 1,77-1,70 (m, 4H); 1,60-1,45 (d, 3H, J=7 Hz + m, 1H); 1,30-1,10 (m, 4H); 1,08-0,90 (m, 2H).

25 A continuación, se transforma cada uno de los racematos de los ácidos de fórmula φ-Ar_b-C(CH₃)H-CO₂H en el enantiómero (R) por medio de la preparación estereoespecífica del éster correspondiente con R-pantolactona (a través de un intermedio ceteno), que actúa según los métodos descritos por Myers A.G. et al., *J. Am. Chem. Associates*, 119, 6496, 1997, y Larsen R.D. et al., *J. Am. Chem. Associates*, 111, 7650, 1989).

De este modo, se prepararon los compuestos siguientes

Ejemplo 10

30 Ácido (R)-2-[(3'-isopropil)-fenil]-propiónico

[α]_D = -23 (c=0,5; CH₂Cl₂)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,15-7,10 (m, 4H); 3,65 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 1,32 (d, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 11

35 Ácido (R)-2-[3'-(1"-etil-propil)-fenil]-propiónico

[α]_D = -29 (c=0,5; CH₂Cl₂)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,25 (s ancho, 1H, COOH); 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 1,8-1,6 (m, 4H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 0,78 (t, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 12

40 Ácido (R) 2-[3'-isobutilfenil]-propiónico

$[\alpha]_D = -35$ (c=0,5; CH₂Cl₂)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 2,50 (d, 2H, J=7 Hz); 1,9 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 0,98 (t, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 13

5 Ácido (R), (R',S')-3-[3'-α-metil-bencil-fenil]-propiónico

$[\alpha]_D = -49$ (c=0,5; CH₂Cl₂)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 11,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,38-7,13 (m, 9H); 4,20 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 1,72 (d, 3H, J=7 Hz); 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente, pero usando S-pantolactona, se consiguió la preparación estereoespecífica de los enantiómeros (S):

Ejemplo 14

Ácido (S)-2-[(3'-isopropil)-fenil]-propiónico

$[\alpha]_D = +24,2$ (c=0,5; CH₂Cl₂)

15 RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,1 (s ancho, 1H, COOH); 7,12-7,07 (m, 4H); 3,64 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7 Hz); 1,30 (d, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 15

Ácido (R), (R',S')-2-[(3'-α-hidroxi-bencil)-fenil]-propiónico

20 A una solución de R(-)ketoprofeno (0,254 g, 1 mmol) en alcohol etílico (5 ml) se agregan trietilamina (0,12 g; 1 mmol) y un catalizador (Pd/C al 5%, 0,025 g); la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 3 horas. Después de retirar el catalizador por filtración sobre una torta de Celite, se evapora el filtrado y el residuo se purifica en una columna cromatográfica. El producto se obtiene como un sólido blanco (rendimiento 85%).

$[\alpha]_D = -45,7$ (c=1; CH₂Cl₂)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,41-7,3 (m, 3H); 7,31-7,14 (m, 6H); 5,75 (s, 1H); 4,02 (s ancho, 1H, OH); 3,68 (q, 1H, J=7 Hz); 1,4 (d, 3H, J=7 Hz).

25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 15 y a partir de ácido (R,S)-2-[(3'-acetil)-fenil]-propiónico, se obtuvo lo siguiente:

Ejemplo 16

Ácido (R,S), (R,S) 2-[3'-alfa-hidroxi-etil]-fenil]-propiónico

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,40-7,15 (m, 4H); 4,90 (q, 1H, J=7 Hz); 3,78 (q, 1H, J=7 Hz); 1,55 (m, 6H).

30 Ejemplo 17

Ácido (R), (R',S')-2-[3'-(α-hidroxi-α-metil-bencil)-fenil]-propiónico

35 A una solución del éster metílico de R(-)ketoprofeno (0,269, 1 g) en éter etílico (10 ml) se agrega una solución 3,0 M de bromuro de metil-magnesio en éter etílico (2 mmol); la solución resultante se somete a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla, la fase orgánica se lava con una solución al 5% de NaH₂PO₄ (2 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora al vacío. El residuo obtenido se disuelve nuevamente en una mezcla 1:1 de MeOH/NaOH 1N (5 ml) y la solución se agita durante la noche. Se retira el disolvente orgánico al vacío y la solución acuosa se acidifica a pH=2; se filtra el precipitado formado y se lava con agua. El ácido (R), (R',S')-2-[3'-(α-hidroxi-α-metil-bencil)-fenil]-propiónico se obtiene en forma de un polvo blanco.

$[\alpha]_D = -45,3$ (c=1; CHCl₃)

40 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,41-7,3 (m, 3H); 7,31-7,14 (m, 6H); 4,02 (s ancho, 1H, OH); 3,68 (q, 1H, J=7 Hz); 1,4 (d, 3H, J=7 Hz).

Preparación de ácido (R,S) 2-[2'-(2'',6''-diclorofenil)amino-fenil]-propiónico (**Ejemplo 18**), ácido (R) 2-[2'-(2'',6''-diclorofenil)-amino-fenil]-propiónico (**Ejemplo 19**) y ácido (S) 2-[2'-(2'',6''-diclorofenil)-amino-fenil]-propiónico (**Ejemplo 20**)

- 5 El compuesto se preparó como una mezcla racémica, según el método descrito en Geigy, JR; Patente Británica 1.132.318 (30.10.1968). La resolución óptica para dar los ejemplos 19 y 20 se llevó a cabo por medio de la salificación con R(+)-N-metil-bencilamina, según el método descrito en *Arzneim. Forsch.* 19'96, 46:9 891-894 por Akguen et al.

Ejemplo 21

10 Preparación de ácido (R,S)-(2-(3'-bencil)-fenil)propiónico

1. 2-bromo-fenilacetato metílico

- 15 A una solución de ácido 2-bromo-fenilacético (2 g; 9,30 mmol) en alcohol metílico (10 ml) se agrega una cantidad catalítica de H₂SO₄ concentrado (3 gotas); el disolvente se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y, a continuación, se evapora. El aceite residual se recoge con éter etílico (10 ml); seguidamente, se lava la fase orgánica con H₂O (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora para dar 2,12 g de éster metílico en forma de aceite transparente.

Rendimiento: cuantitativo

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,60 (d, 1H, J=7 Hz); 7,28-7,20 (m, 2H); 7,1-7,0 (m, 1H); 3,8 (s, 2H); 3,72 (s, 3H).

2. 2-(2')-bromo-fenilpropionato metílico

- 20 A una solución de diisopropilamina (1,66 ml; 11,8 mmol) en THF anhidro (30 ml), mantenida bajo una corriente de Ar y refrigerada a T=10°C, se agrega, gota a gota, una solución de n-butil-litio en n-hexano (1,6 M; 7,4 ml; 11,8 mmol); la adición se lleva a cabo de manera tal que la temperatura no supere los 0°C. Al finalizar la adición, la mezcla se agita a T=4°C durante 30 minutos, se agrega entonces 2-bromo-fenilacetato metílico (1,9 g; 8,30 mmol) en THF anhidro (8 ml). Cuando finaliza la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfría nuevamente a T=2°C y se agrega yoduro metílico (0,81 ml; 12,75 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que desaparezca el producto inicial; se evapora el THF hasta sequedad, se recoge el residuo en CHCl₃ (10 ml) y se lava con HCl 1N (3 x 10 ml) y, a continuación, con una solución saturada de NaCl (2 x 10 ml). Se acidifica sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para dar un residuo oleoso de color rojo oscuro (1,95 g; 8,02 mmol) de suficiente pureza para ser usado en las etapas siguientes.

- 30 Rendimiento: 96%

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,60 (d, 1H, J=7 Hz); 7,30-7,26 (m, 2H); 7,2-7,15 (m, 1H); 4,25 (q, 1H, J=7 Hz); 3,75 (s, 3H); 1,75 (d, 3H, J=7 Hz).

3. 2-(2')-bencil-fenilpropionato metílico

- 35 Bajo Ar, se carga en un matraz polvo de cinc (2,412 g; 36,9 mmol). El matraz se enfría a T=0-4°C con un baño de hielo/agua y se agrega, por goteo lento, una solución de bromuro bencilico (2,109 g; 12,3 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agita a esa temperatura durante 3 horas hasta la desaparición del producto inicial. De forma paralela, en otro matraz bajo Ar se cargan tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (410 g; 0,35 mmol) y 2-(2'-bromo-fenil)-propionato metílico (1,9 g; 7,8 mmol); la solución se lleva a temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con HCl 1N (10 ml) y se agrega éter etílico (15 ml); se agitan y se separan las dos fases, la fase acuosa se extrae nuevamente con éter etílico (3 x 15 ml); los extractos orgánicos, combinados, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a presión reducida para dar un residuo ceroso que, después de triturar durante la noche con éter isopropílico y filtración al vacío, da 2-(2'-bencil-fenil)-propionato metílico en forma de un sólido blanco (1.52 g; 6 mmol).

Rendimiento: 77%

- 45 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,50-7,25 (m, 5H); 7,24-7,15 (m, 2H); 7,10-7,05 (m, 2H); 4,24 (q, 1H, J=7 Hz); 4,15 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

4. Ácido (R,S) 2-(2'-bencil-fenil)-propiónico

Se disuelve 2-(2'-bencil-fenil)-propionato metílico (1,5 g; 5,9 mmol) en alcohol metílico (5 ml). Se agrega a la solución NaOH 1M (7,1 ml), y la solución resultante se somete a reflujo durante 3 horas; seguidamente, se agita a

temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, se evapora el alcohol a presión reducida y se recoge el residuo con agua, la fase acuosa se lleva a pH=1 con HCl 1N y se extrae con éter etílico (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de NaHCO₃, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a presión reducida para dar ácido (R,S) 2-(2'-bencil-fenil)-propiónico (1,06 g; 4,42 mmol) en forma de aceite de color amarillo pálido.

5

Rendimiento: 75%

RMN-¹H (CDCl₃): δ 9,25 (s ancho, 1H, COOH); 7,55-7,35 (m, 5H); 7,24-7,15 (m, 2H); 7,10-7,05 (m, 2H); 4,25 (q, 1H; J=7 Hz); 4,15 (s, 2H); 1,50 (d, 3H, J=7 Hz).

Según el mismo método, se prepararon los compuestos siguientes:

10 Ejemplo 22

Ácido (R,S) 2-[2'-(2"-cloro)-bencil]-fenilpropiónico

RMN-¹H (CDCl₃): δ 10,0 (s ancho, 1H, COOH); 7,40-7,35 (m, 1H); 7,34-7,25 (m, 3H); 7,20-7,15 (m, 2H); 7,10-7,00 (m; 1H); 6,95-6,80 (m, 1H); 4,20 (q, 1H; J=7 Hz); 4,12 (s, 2H); 1,53 (d, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 23

15 Ácido (R,S) 2-[2'-(2"-6"-dicloro)-bencil]-fenilpropiónico

RMN-¹H (CDCl₃): δ 9,55 (s ancho, 1H, COOH); 7,40-7,30 (d, 2H, J=8 Hz); 7,27-7,15 (m, 4H); 6,70-6,60 (d, 1H, J=8 Hz); 4,27 (s, 2H); 4,15 (q, 1H, J=7 Hz); 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 24

Preparación de ácido (R,S) 2-(2'-fenoxi)-fenilpropiónico

20 1. 2-(2'-hidroxi)-fenilpropionato metílico

A una solución de ácido 2-(2'-hidroxi)-fenilpropiónico (2 g; 12 mmol) (preparado según métodos conocidos en la bibliografía) en alcohol metílico (10 ml), se agrega una cantidad catalítica de H₂SO₄ concentrado (3 gotas); la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evapora entonces el disolvente y el aceite residual se recoge con éter etílico (10 ml); a continuación, se lava la fase orgánica con H₂O 83 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄, y se evapora para dar 2,17 g (12 mmol) de éster metílico en forma de un aceite transparente.

25

Rendimiento cuantitativo

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,30-7,26 (m, 2H); 7,2-7,15 (m, 1H); 6,75 (d, 1H, J=7 Hz); 5,55 (s ancho, 1H, OH); 4,15 (q, 1H, J=7 Hz); 3,70 (s, 3H); 1,75 (d, 3H, J=7 Hz).

2. 2-[2'-(2"-cloro)-fenoxi]-fenilpropionato metílico

30 Se disuelve 2-(2'-hidroxi)-fenilpropionato metílico (2 g, 11,1 mmol) en CHCl₃ (60 ml); se agregan de manera secuencial ácido 2-clorofenil-borónico (7,71 g; 49,3 mmol), acetato cúprico (3,24 g; 17,82 mmol) y trietilamina (7,7 ml; 5,54 mmol). La solución obtenida de este modo se somete a reflujo durante 24 horas hasta la desaparición de producto inicial. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiran las sales por filtración sobre torta de Celite; el filtrado se lava con HCl 2N (3 x 50 ml) y con una solución saturada de NaCl (2 x 35 ml); la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida para dar un residuo oleoso oscuro, que se purifica por cromatografía instantánea (eluyente CHCl₃/CH₃OH 9:1). Se recupera 2-[2'-(2"-cloro)-fenoxi]-fenilpropionato metílico (1,38 g; 5 mmol) en forma de aceite transparente.

35

Rendimiento: 45%

40 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,45-7,22 (m, 4H); 7,15-7,08 (m, 2H); 7,05-6,95 (m, 2H); 6,92-6,88 (m, 1H); 4,28 (q, 1H; J=7 Hz); 3,85 (s, 3H); 1,65 (d, 3H, J=7 Hz).

3. Ácido (R,S) 2-[2'-(2"-cloro)-fenoxi]-fenilpropiónico

45 Se disuelve 2-[2'-(2"-cloro)-fenoxi]-fenilpropionato metílico (1,3 g; 4,7 mmol) en dioxano (15 ml). Se agrega a la solución NaOH 1M (4,7 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recoge con agua; la fase acuosa se lleva a pH=1 con H₂SO₄ concentrado y se extrae con CHCl₃ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y, a

continuación, con una solución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a presión reducida para dar ácido (R,S) 2-[2'-(2"-cloro)-fenoxi]-fenilpropiónico (1,18 g; 4,5 mmol) en forma de sólido ceroso de color amarillo claro.

Rendimiento: 96%

5 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,45-7,22 (m, 4H); 7,15-7,08 (m, 2H); 7,05-6,95 (m, 2H); 6,92-6,88 (m, 1H); 3,95 (q, 1H; J=7 Hz); 1,50 (d, 3H, J=7 Hz).

Según el mismo procedimiento se preparó el compuesto siguiente:

Ejemplo 25

Ácido (R,S) 2-[2'-(2",6"-dicloro)-fenoxi]-fenilpropiónico

10 RMN-¹H (CDCl₃): δ 9,40 (s ancho, 1H, COOH); 7,40-7,30 (d, 2H, J=8 Hz); 7,27-7,15 (m, 4H); 6,70-6,60 (d, 1H, J=8 Hz); 3,90 (q, 1H, J=7 Hz); 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 26

Preparación de ácido 2-(3-metilindan-5-il)-propanoico

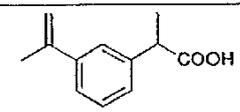
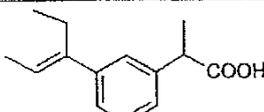
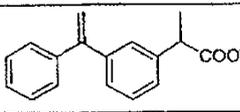
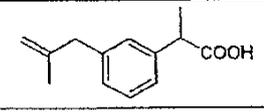
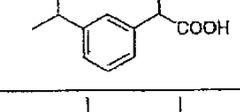
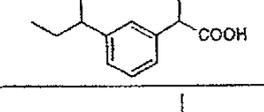
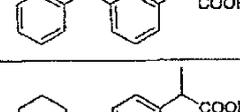
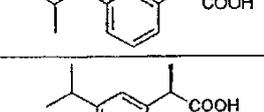
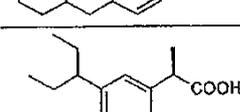
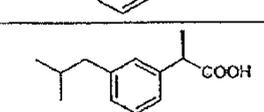
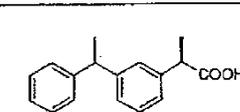
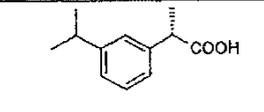
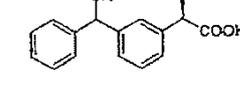
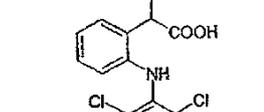
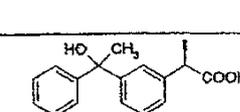
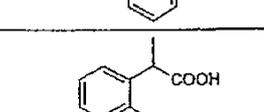
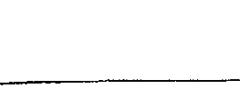
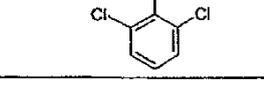
15 El ácido requerido se sintetizó a partir de 6-metoxi-1-indanona (reactante comercial), de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía. De manera particular, se sometió 6-metoxi-1-indanona a la reacción de Wittig (rendimiento 80%) con el iluro bromuro de trifenilmetil-fosfonio para dar el derivado de esometileno que, por hidrogenación catalítica (H₂/Pd 5%, presión atmosférica; rendimiento 95%), se redujo a un derivado de metilindanoilo. Mediante tratamiento con BBr₃, se desprotegió el sustrato en el grupo fenólico (rendimiento >95%); por medio del procesamiento del intermedio con anhídrido trifluoro-metanosulfónico se obtuvo el triflato correspondiente (rendimiento 80%), que se sometió a una reacción de acoplamiento cruzado (reacción de Stille descrita anteriormente) con 2-tributil-estannil-acrilato metílico. La reacción tiene lugar con un buen rendimiento (40%) y el intermedio 2-metoxicarbonil isopropen-2-ilo obtenido de esta forma, tras la hidrogenación catalítica para la reducción del doble enlace, y la saponificación en condiciones bien conocidas con KOH/EtOH, permite obtener ácido 2-(3-metilindan-5-il)-propanoico con rendimientos elevados.

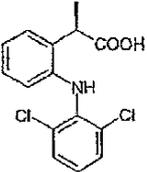
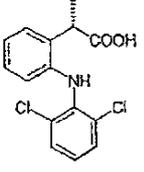
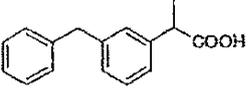
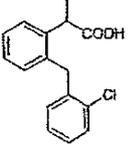
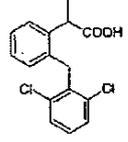
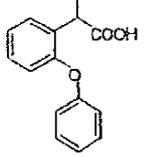
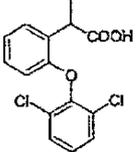
20

Rendimiento: 90%

25 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,15-7,05 (m, 3H); 3,75 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,95-2,70 (m, 2H); 2,32 (m, 1H); 1,78-1,58 (m, 1H); 1,50 (d, 3H, J=7 Hz); 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

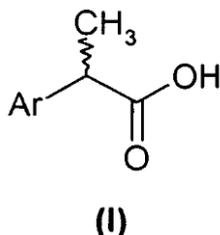
Lista de estructuras de los Ejemplos

Ejemplo	Fórmula estructural	Ejemplo	Fórmula estructural
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

Ejemplo	Fórmula estructural	Ejemplo	Fórmula estructural
19		20	
21		22	
23		24	
25			

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de ácido (R,S) 2-aril-propiónico de fórmula (I) y sus enantiómeros individuales (R) y (S):



y sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 en la que

Ar es un anillo fenilo sustituido con

- un grupo en posición 3 (meta) seleccionado de alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con fenilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, aril-hidroximetilo; o
- un grupo en posición 2 (orto) seleccionado de: ariloxi sustituido o no sustituido, arilamino sustituido o no sustituido, en donde los sustituyentes del grupo arilo se seleccionan de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cloro;

10

que son inhibidores de la quimiotaxia de PMNs humanos inducida por IL-8 y, al mismo tiempo, están exentos de cualquier actividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa (COX), para ser usados como medicamentos en patologías relacionadas con la quimiotaxia y activación exacerbadas de neutrófilos inducidas por IL-8, en donde dichas patologías se seleccionan del grupo consistente en psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pénfigo bulloso, fibrosis idiopática, glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de lesiones causadas por isquemia y reperusión.

15

2. Los compuestos que se utilizan según la reivindicación 1, en los que Ar es un anillo fenilo 3-sustituido con un grupo seleccionado de: etilo, isopropilo, pent-3-ilo, α -metilbencilo, α -hidroxibencilo, α -hidroxietilo, α -hidroxipropilo; o

20

Ar es un anillo fenilo 2-sustituido con un grupo seleccionado de: 2-(2,6-dicloro-fenilamino)-fenilo, 2-(2,6-dicloro-fenilamino)-5-cloro-fenilo, 2-(2,6-dicloro-3-metil-fenilamino)-fenilo, 2-(2,6-dicloro-fenoxi)-fenilo, 2-(2-cloro-fenoxi)-fenilo, 2-(2,6-dicloro-bencil)-fenilo, 2-(2-cloro-bencil)-fenilo.

3. Los compuestos que se utilizan según las reivindicaciones 1 o 2, seleccionados de:

Ácido (R,S), (R,S) 2-[3'-(alfa-metil-bencil)-fenil]-propiónico;

Ácido (R,S) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico;

25 Ácido (R) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico;

Ácido (S) 2-[3'-(alfa-etil-propil)-fenil]-propiónico;

Ácido 2-[3'-(alfa-hidroxi-etil)-fenil]-propiónico y sus diastereoisómeros individuales;

Ácido 2-[3'-(alfa-hidroxi-propil)-fenil]-propiónico y sus diastereoisómeros individuales;

Ácido (R,S) 2-[2'-(2'',6''-diclorofenil)-amino]-fenilpropiónico;

30 Ácido (R,S) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico;

Ácido (R) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico;

Ácido (S) 2-[3'-isopropilfenil]-propiónico;

Ácido (R,S) 2-[2'-(2'',6''-dicloro)-fenoxi]-fenilpropiónico;

Ácido (R) 2-[2'-(2'',6''-dicloro)-fenoxi]-fenilpropiónico;

35 Ácido (S) 2-[2'-(2'',6''-dicloro)-fenoxi]-fenilpropiónico;