

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 641**

51 Int. Cl.:

C07C 59/88 (2006.01)

C07C 233/11 (2006.01)

C07C 309/65 (2006.01)

C07D 277/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07859111 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.09.2009 EP 2094638**

54 Título: **Ácidos 2-aril-2-fluoropropanoicos y derivados y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

19.12.2006 EP 06126496

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

04.02.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALLEGRETTI, MARCELLO;
ARAMINI, ANDREA y
CESTA, MARIA CANDIDA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 641 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-aril-2-fluoropropanoicos y derivados y composiciones farmacéuticas que los contienen

Breve descripción de la presente invención

5 La presente invención se refiere a ácidos (R,S) 2-aril-2-fluoropropanoicos, a sus enantiómeros individuales (R) y (S), a sus derivados de amida y acilsulfonamida y a las composiciones farmacéuticas que los contienen, que se usan en la prevención y el tratamiento del daño tisular debido a la incorporación intensa de neutrófilos polimorfonucleados (leucocitos PMN) en los sitios de la inflamación.

Estado de la técnica

10 Las células de la sangre especiales (macrófagos, granulocitos, neutrófilos, polimorfonucleados) responden a un estímulo químico (cuando se estimulan por sustancias denominadas quimioquinas) migrando a lo largo del gradiente de concentración del agente estimulador, mediante un proceso denominado quimiotaxis. Los principales agentes estimuladores conocidos o quimioquinas están representados por los productos de la escisión del complemento C5a algunos péptidos de N-formilo generados a partir de la lisis de la superficie bacteriana o péptidos de origen sintético tales como formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP) y principalmente mediante diversas citoquinas, incluyendo
15 interleucina-8 (CXCL8). Interleucina-8 es un factor quimiotáctico endógeno producido por la mayor parte de las células nucleadas, tales como fibroblastos, macrófagos.

En algunos estados patológicos, delimitados por la intensa incorporación de neutrófilos, un daño tisular más grave en el sitio se asocia con la infiltración de células neutrófilas. Se ha demostrado ampliamente el papel de la activación neutrófila en la determinación del daño asociado con la reperfusión posterior a la isquemia y la hiperoxia pulmonar.

20 La actividad biológica de CXCL8 está mediada por la interacción de la quimioquina con los receptores de membrana CXCR1 y CXCR2 que pertenecen a la familia de los siete receptores transmembrana, expresados sobre la superficie de los neutrófilos humanos y de algunos tipos de linfocitos T (L. Xu y col., J. Leukocyte Biol., 57, 335, 1995). Se sabe de ligandos selectivos que pueden discriminar entre CXCR1 y CXCR2: GRO α es un ejemplo de factor quimiotáctico selectivo de CXCR2.

25 El papel patogénico potencial de CXCL8 en la progresión y metástasis del melanoma podría estar mediado por la activación de CXCR2 [Varney M.L. y col., Am. J. Clin. Pathol., 125, 209, 2006].

Las estructuras de los compuestos objeto de la presente invención están relacionadas con las estructuras de los compuestos progenitores no fluorados ya descritos como los inhibidores de CXCL8, GRO- α y C5a en los documentos WO 01/58852, WO 00/24710, WO 02/068377 y WO 05/090295. Se sabe que el átomo de flúor puede considerarse como un bioisómero del hidrógeno debido a que es una razonable imitación del hidrógeno que ejerce solo una demanda estérica menor en los sitios del receptor [O'Hagan y col., Chem. Commun., 7, 645, 1997]. En química orgánica, la sustitución por flúor puede alterar las propiedades químicas, la disposición y la actividad biológica de las moléculas o fármacos. Aunque se piensa generalmente que la sustitución del flúor por el hidrógeno produce efectos estéricos mínimos en los sitios del receptor, el radio de van der Waals del flúor (1,47 Å) se encuentra entre el del oxígeno (1,57 Å) y el del hidrógeno (1,2 Å). Más aún, el hidrógeno y el flúor tienen propiedades electrónicas muy diferentes; el flúor es el elemento más electronegativo en la tabla periódica y la sustitución de un hidrógeno por flúor puede alterar el valor del pKa, la reactividad química y la estabilidad de la molécula y, en el interior de la molécula, de los grupos funcionales adyacentes. La sustitución isoestérica del hidrógeno por el flúor es también una estrategia usada en la química médica para mejorar la estabilidad metabólica bloqueando los sitios metabólicamente lábiles. Sin embargo, este tipo de estrategia conduce usualmente a una modificación de la actividad biológica. Por ejemplo, la introducción de un flúor en la posición α de los ácidos 2-arilpropanoicos produce una drástica pérdida de actividad antiinflamatoria [Takeuchi Y. y col., Chem. Pharm. Bull., 53, 1062, 2005].
30
35
40

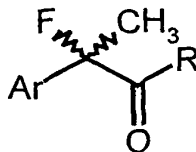
45 Los inventores han descubierto ahora que un tipo novedoso de ácidos 2-aril-2-fluoropropanoicos y los derivados (amidas y N-acilsulfonamidas) muestran la capacidad de inhibir eficazmente la quimiotaxis y la desgranulación de neutrófilos inducida por CXCL8 y C5a.

Descripción detallada de la presente invención

50 La introducción de un átomo de flúor en la posición α de los "profenos" no permite ninguna inversión, química o enzimática, de la configuración en el centro asimétrico. El término "profeno" indica una molécula que pertenece a la familia de los ácidos 2-arilpropanoicos. Los inventores han descubierto ahora que la sustitución del hidrógeno por el flúor en el centro estereogénico de los compuestos de la presente invención no solo evita la posibilidad de racemización, sino que mejora tanto la farmacocinética como el metabolismo de estos compuestos. De hecho, se observa el aumento de los parámetros farmacocinéticos como $t_{1/2}$ y Vd y la ausencia de formación de metabolitos no deseados para los compuestos que pertenecen al novedoso tipo.

55 La presente invención proporciona de esta manera ácidos (R,S)-2-aril-2-fluoropropanoicos y derivados de fórmula (I)

y sus enantiómeros (R) y (S) individuales,



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables en la que

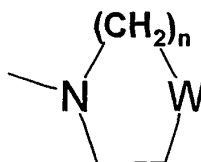
5 **Ar** es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxilo C₁-C₄, hidroxilo, aciloxilo C₁-C₄, fenoxilo, ciano, nitro, amino, acil C₁-C₄ amino, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃, benzoílo, heteroarilcarbonilo, heteroarilo, alcano C₁-C₈ sulfonato lineal o ramificado, alcano C₁-C₈ sulfonamidas lineales o ramificadas, alquil C₁-C₈ sulfonilmetilo; o Ar es un anillo de heteroarilo seleccionado entre piridina, pirrol, tiofeno, furano, indol;

10 **R** es OH o un resto de fórmula **NR'R''** en el que el grupo **R'** se selecciona entre

- H, OH y

cuando **R'** es H, **R''** se selecciona entre

- 15 - H, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₅, alcoxilo C₁-C₅;
- un grupo heteroarilo seleccionado entre piridina, pirimidina, pirrol, tiofeno, furano, indol, tiazol, oxazol sustituido y no sustituido;
- un resto aminoácido que consiste en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, fenilalquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo carboxilo (COOH) adicional;
- 20 - un resto de fórmula -CH₂-CH₂-Z-(CH₂-CH₂O)_nR' en la que R' es H o alquilo C₁-C₆, n es un entero de 0 a 2 y Z es oxígeno o azufre;
- un resto de fórmula -(CH₂)_n-NRaRb en la que n es un entero de 0 a 5 y cada Ra y Rb, que pueden ser iguales y diferentes, son alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o, de forma alternativa, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, 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, siendo Rc H, alquilo C₁-C₆, o fenilalquilo C₁-C₆, y n es un entero de 0 a 3,

- un resto de fórmula SO₂Rd en la que Rd es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, arilo y heteroarilo;

cuando **R'** es OH, **R''** se selecciona entre

30 H, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₅;

con la condición de que los compuestos de la fórmula general (I) excluyan el ácido 2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanoico

Compuestos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos en los que:

35 **Ar** es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre: alquilo C₁-C₄, benzoílo, 4-trifluorometil-2-amino-tiazol, 4-trifluorometil-2-amino-oxazol, trifluorometanosulfoniloxilo, trifluorometanosulfonilamino, bencilsulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo, 2'-clorobencenosulfoniloxilo, metanosulfonilamino, 2-propanosulfonilamino, bencilsulfonilamino, bencenosulfonilamino, 2'-etilbencenosulfonilamino, aminosulfonilmetilo, 2'-clorobencenosulfonilamino, bencenosulfonilmetilo, aminosulfoniloxilo, aminosulfonilamino;

40 **R** es OH o un resto de fórmula **NR'R''**

en la que

cuando **R'** es H, **R''** se selecciona entre

H, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₅, carboxi C₁-C₂ alquilo;

un grupo heteroarilo seleccionado entre piridina, tiazol, oxazol sustituido y no sustituido;

un resto de fórmula $-(CH_2)_n-NR_aR_b$ en la que n es el entero 2 o 3, más preferiblemente 3 y el grupo NR_aR_b es N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, 1-piperidilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolilo, 1-pirrolidilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metil) piperazinilo;

un resto de fórmula SO_2R_d en la que R_d es alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_6 .

cuando R' es OH, R'' es

H, alquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_6 .

Compuestos particularmente preferidos de la presente invención son:

Ácido 2-fluoro-2-(4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil) propanoico;

Ácido (2S)-2-fluoro-2-(4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil)propanoico;

Ácido(2R)-2-fluoro-2-(4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil)propanoico;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-2-(hidroxiamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-2-[hidroxil(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Ácido 2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanoico;

Ácido 2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico;

Trifluorometanosulfonato de 4-(2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil)fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-2-(metoxamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-fluoro-2-(isopropilamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanamida;

2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida;

Ácido (2S)-2-[[2-(2R)-2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoil] amino]propanoico;

Ácido (2S)-2-[[2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoil]amino]propanoico;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-fluoro-1-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-(2-pirrolidin-1-iletil)amino]etil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino]etil]fenilo.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para uso como medicamentos. En particular, dichos medicamentos son inhibidores de la quimiotaxis de las células polimorfonucleadas y mononucleadas.

Las estructuras de los compuestos de fórmula (I) están relacionadas con las estructuras de los compuestos progenitores no fluorados ya descritas como inhibidores de CXCL8, GRO- α y C5a en los documentos WO 01/58852, WO 00/24710, WO 02/068377 y WO 05/090295, pero muestran características ventajosas significativas en comparación con los compuestos preferidos de las invenciones antes citadas.

Las moléculas de la presente invención muestran que, de forma sorprendente, la introducción de un flúor en la posición α del "profeno", no solo retiene la actividad biológica deseada, sino que mejora el perfil farmacocinético y permite disociar la actividad biológica de los efectos no deseados debidos a la acumulación y consiguientemente eliminación lenta del metabolito específico.

Tal como se ha señalado anteriormente, la introducción del átomo de flúor en la posición α de los ácidos 2-aril-2-fluoropropanoicos conduce a una disminución drástica de la actividad inflamatoria ligada a la inhibición de COX en comparación con los AINE correspondientes no fluorados, que afecta al equilibrio de COX-1 y COX-2. Los enantiómeros R y S de los ácidos 2-aril-2-fluoropropanoicos y los derivados aquí descritos son inactivos en la inhibición de las ciclooxigenasas.

De forma sorprendente, las moléculas objeto de la presente invención conserva la capacidad de inhibir eficazmente la quimiotaxis y la desgranulación de los neutrófilos inducidas por CXCL8, GRO- α y C5a tal como los correspondientes compuestos no fluorados (Tablas 1 y 2).

La sustitución por flúor es una mejora en términos del perfil farmacocinético (tiempo $t_{1/2}$ de semivida más prolongado y aumento de V_d , Tabla 3).

Además, la introducción de un flúor en la posición α de los ácidos 2-arilpropanoicos no permite la formación del metabolito α -hidroxilado no deseado.

El efecto de la sustitución sobre el comportamiento *in vivo* de las moléculas no es predecible y se basa en la posición de los sustituyentes y en el nuevo modelo de interacciones establecido por la molécula fluorada con la diana molecular.

Estas características confieren a las moléculas novedosas un perfil total farmacológicamente óptimo y permiten el uso terapéutico en diversas dolencias patológicas crónicas o agudas.

Los compuestos de la presente invención con la fórmula (I) se aíslan generalmente o en forma neutra o en la forma de sus sales de adición con ácidos o bases orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de dichos ácidos se seleccionan entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido cítrico.

Los ejemplos de dichas bases son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, (D,L)-Lisina, L-Lisina, trometamina.

5 Los compuestos de la presente invención con la fórmula (I) se evaluaron *in vitro* para determinar su capacidad de inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleados (denominados a partir de ahora en el presente documento como PMN) y los monocitos inducidos por las fracciones de CXCL8 y GRO- α y C5a y se compararon con los correspondientes compuestos progenitores no fluorados. Con este fin, para aislar los PMN a partir de sangre humana heparinizada, extraída de voluntarios sanos adultos, se eliminaron los mononucleados por medio de sedimentación en dextrano (de acuerdo con el procedimiento dado a conocer por W.J. Ming y col., J. Immunol., 138, 1469, 1987) y los glóbulos rojos mediante una solución hipotónica. Se calculó la vitalidad celular mediante exclusión con azul Tripan, a la vez que se estimó la relación de los polimorfonucleados en circulación en el citocentrifugado tras tinción con Diff Quick.

10 En el ensayo de quimiotaxis inducida por CXCL8 se usó en los experimentos de quimiotaxis CXCL8 recombinante humano (Pepro Tech) como agente estimulador: la proteína liofilizada se disolvió en un volumen de HBSS que contenía albúmina de suero bovino al 0,2 % (BSA) con el fin de obtener de esta manera una solución madre que tuviera una concentración de 10^{-5} M para diluirse en HBSS hasta una concentración de 10^{-9} M, para los ensayos de quimiotaxis.

Se evaluó la inhibición de la quimiotaxis inducida por GRO- α en un ensayo análogo.

20 En el ensayo de quimiotaxis inducida por C5a, las fracciones hr-C5a y hrC5a-desArg (Sigma) se usaron como agentes estimuladores en los experimentos de quimiotaxis, obteniendo resultados prácticamente idénticos. C5a liofilizado se disolvió en un volumen de HBSS que contenía BSA al 0,2 % con el fin de obtener una solución madre que tuviera una concentración de 10^{-5} m, para diluirse en HBSS a una concentración de 10^{-9} M, para los ensayos de quimiotaxis.

25 En los experimentos de quimiotaxis, los PMN se incubaron con los compuestos de la presente invención con la fórmula (I) durante 15 minutos a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 5 %.

Se evaluó la actividad quimiotáctica de C5a sobre los polimorfonucleados humanos en circulación (PMN) vueltos a suspender en HBSS a una concentración de $1,5 \times 10^6$ PMN por ml.

30 Durante el ensayo de quimiotaxis (W. Falket y col., J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980) se usaron filtros exentos de PVP con una porosidad de 5 μ m y microcámaras adecuadas para la replicación.

35 Se evaluaron los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) a una concentración que variaba entre 10^{-6} y 10^{-10} M; con este fin, se añadieron a las mismas concentraciones a los poros inferiores y a los poros superiores de la microcámara. Se llevó a cabo la evaluación de los compuestos de la presente invención con la fórmula (I) en su capacidad para inhibir la quimiotaxis de monocitos humanos de acuerdo con el procedimiento dado a conocer (Van Damme J. y col., Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989).

40 Se determinó la unión a la proteína como sigue: se incubaron muestras de plasma de rata por duplicado de cada compuesto a una concentración de 50 μ g/ml a 37 °C durante 20 minutos con agitación suave. A continuación, las muestras se ultrafiltraron a través de dispositivos de microreparto Centifree® mediante centrifugación a 1500 g durante 15 minutos. El ultrafiltrado se sometió a análisis cuantitativo por HPLC-MS/MS (Columna Luna 18, 150 x 2 mm con DI 5 μ m (Phenomenex), fase móvil: eluyente A) HCOO⁻ NH₄⁺ (pH 4,3 con HCOOH); eluyente B) CH₃OH).

45 Se evaluó el perfil farmacocinético de los compuestos de fórmula (I) en ratones o ratas macho tras administración intravenosa y oral. Se llevó a cabo el análisis farmacocinético usando concentraciones plasmáticas de los compuestos en diferentes momentos. Se evaluaron los datos mediante el Software Kinetica 2000™, Versión 3.0 [InnaPhase Corporation, Oficina principal, 1700 Race Street, Philadelphia, PA 19103 EE.UU.]. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos de acuerdo con las siguientes fórmulas:

Kel = constante de velocidad de eliminación;

$t_{1/2} = \ln 2 / \text{Kel}$;

AUC = AUC_{0-n} + AUC_{extra}, en donde AUC_{0-n} = AUC desde t = 0 a t última (procedimiento trapezoidal) y

AUC_{extra} = extrapolada;

50 AUC = Clast/Kel;

Aclaramiento = D/AUC;

Vd = Cl/Kel;

Biodisponibilidad Oral F = (AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.})*(D_{i.v.}/D_{p.o.})*100.

55 Se encontró que los compuestos de fórmula (I), evaluados *ex vivo* en la sangre en su conjunto de acuerdo con el procedimiento dado a conocer por Patrignani y col., en J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994, eran totalmente

ineficaces como inhibidores de las enzimas ciclooxigenasa (COX)

En la mayor parte de los casos, los compuestos de fórmula (I) no interfieren con la producción de PGE₂ inducida en macrófagos de murino por la estimulación de lipopolisacáridos (LPS, 1 µg/ml) a una concentración que varía entre 10⁻⁵ y 10⁻⁷ M. La inhibición de la producción de PGE₂ que se puede registrar está en su mayor parte en el límite de la significancia estadística, y más a menudo está por debajo del 15-20 % del valor basal.

La eficacia reducida en la inhibición de los COX constituye una ventaja para la aplicación terapéutica de los compuestos de la presente invención en tanto cuanto la inhibición de la síntesis de prostaglandina constituye un estímulo para que las células macrófagas amplifiquen la síntesis de TNF-α (inducida por LPS o peróxido de hidrógeno) que es un mediador importante de la activación y estímulo neutrófilos para la producción del CXCL8.

A la vista de la evidencia experimental discutida anteriormente y del papel llevado a cabo por CXCL8 y por la cascada de complemento, y concretamente su fracción C5a, en los procesos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la psoriasis (Nicholoff R. J. y col., Am. J. Pathol., 138, 129, 1991), patologías inflamatorias crónicas intestinales tales como colitis ulcerosa (Mahida Y. R. y col., Clin. Sci., 82, 273, 1992), melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pénfigo vesicular, artritis reumatoide (Selz M. y col., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), fibrosis idiopática (Miller E. J., anteriormente citado y Carré P.C. y col., J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), glomerulonefritis (Wada T. y col., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994) y en la prevención y el tratamiento de los daños producidos por isquemia y reperfusión.

Es por tanto un objetivo adicional de la presente invención proporcionar compuestos para uso en el tratamiento de la psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pénfigo vesicular, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en el tratamiento de los daños producidos por isquemia y reperfusión.

Tabla 1. Actividad biológica de los compuestos preferidos

Nombre	Estructura	CXCL8 (% de inhibición a 10 ⁻⁹ M)	GRO-α (% de inhibición a 10 ⁻⁸ M)
Ácido 2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxy)fenil) propanoico (1)		n.a.	47 ± 10*
Ácido (2S)-2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxy)fenil) propanoico (2)		n.a.	43 ± 15*
Ácido (2R)-2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxy)fenil) propanoico (3)		n.a.	49 ± 6
4-[(1S)-1-fluoro-2-(hidroxiamino)-1-metil-2-oxoetil]fenil trifluorometanosulfonato (4)		n.a.	55 ± 10
4-[(1S)-1-fluoro-2-[hidroxil(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]fenil trifluorometanosulfonato (5)		n.a.	40 ± 8
Ácido 2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanoico (6)		n.a.	42 ± 4

(continuación)

Nombre	Estructura	CXCL8 (% de inhibición a 10 ⁻⁹ M)	GRO-α (% de inhibición a 10 ⁻⁸ M)
Ácido 2-fluoro-2-(3-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (7) ^{***}		21 ± 6	60 ± 10
4-(2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil)fenil trifluorometanosulfonato (8)		50 ± 9	57 ± 12
4-[(1R)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenil trifluorometanosulfonato (9)		n.a.	53 ± 9
4-[(1S)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenil trifluorometanosulfonato (10)		50 ± 6	10 ± 12
4-[1-fluoro-2-(metoxiamino)-1-metil-2-oxoetil]fenil trifluorometanosulfonato (11)		40 ± 10*	7 ± 8
4-[1-fluoro-2-(isopropilamino)-1-metil-2-oxoetil]fenil trifluorometanosulfonato (12) ^{**}		n.a.	45 ± 8*
Ácido (2S)-2-2-[(2R)-2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil) sulfonil]oxi)fenil)propanoil]amino}propanoico (15)		55 ± 8	n.a.
Ácido (2S)-2-2-[[2-fluoro-2-(3-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoil]amino}propanoico (16)		50 ± 12	n.a.
4-[(1R)-1-fluoro-1-metil-2-[(metilsulfonil) amino]-2-oxoetil]fenil trifluorometanosulfonato (17)		n.a.	57 ± 14

(*) % de inhibición a 10⁻⁷ M

Tabla 2. Actividad biológica de los compuestos preferidos

Nombre	Estructura	CXCL8 (% de inhibición a 10 ⁻⁹ M)	GRO-α (% de inhibición a 10 ⁻⁸ M)	C5a (% de inhibición a 10 ⁻⁸ M)
2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanamida (13)		52 ± 8*	50 ± 12*	47 ± 9
2-fluoro-2-(3-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (14)		36 ± 12	55 ± 7	33 ± 5
4-((1S)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-(2-pirrolidin-1-ilet)amino)etilfenil trifluorometanosulfonato (18)		n.a.	n.a.	53 ± 5
4-((1R)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino)etilfenil trifluorometanosulfonato (19)		n.a.	n.a.	45 ± 4

Tabla 3. Datos farmacocinéticos de los compuestos de fórmula (I) a modo de ejemplo en comparación con los compuestos progenitores y con el metabolito (B) derivado de (A). Los experimentos se llevaron a cabo en ratas

Compuesto	Unión a proteína	t1/2 (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Vd (ml/kg)	Aclaramiento (ml/h/kg)
 (A) WO 05/090295	94 %	1,9	72	550	220
	80 %	25	85	1330	39
	95 %*	13,8	46,8	631	31,8
	92 %*	9,1	84,2	1470	137

* Experimentos llevados a cabo en ratón

5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y uno de sus vehículos adecuados, están también comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de la presente invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente empleado pueden, de hecho, colocarse en la forma de composiciones farmacéuticas y sus unidades de dosificación, y pueden emplearse en dicha forma como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con el mismo, todas para uso oral, o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (que incluye el subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender

ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos convencionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosificación diaria previsto que se va a emplear.

5 Cuando se emplean como compuestos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran normalmente en la forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrada realmente se determinará normalmente sobre la base de circunstancias relevantes que incluyen la dolencia que se va a tratar, la ruta de administración escogida, el compuesto real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante diversas rutas que incluyen la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la ruta prevista de administración, los compuestos se formulan preferiblemente como composiciones tanto inyectables como orales. Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos sueltos. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos 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 premedidas precargadas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto ácido es normalmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente el 40 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes del procesamiento que ayudan a formar la forma de dosificación deseada.

25 Formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes suspensores y de dispensación, colorantes, aromas y similares. Las formas líquidas, que incluyen las composiciones inyectables descritas aquí a continuación, se almacenan siempre en ausencia de luz, con el fin de 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 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 desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente deslizante tal como dióxido de sílice coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo, o un aroma de naranja.

35 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. Tal como se ha mencionado anteriormente, el derivado ácido de fórmula (I) en dichas composiciones es normalmente un componente menor, que varía frecuentemente entre el 0,05 y el 10% en peso siendo el resto el vehículo inyectable y similar. La dosis diaria promedio dependerá de diversos factores, tales como la gravedad de la enfermedad y las dolencias del paciente (edad, sexo y peso). La dosis variará generalmente entre 1 mg o unos pocos mg hasta 1500 mg de los compuestos de fórmula (I) por día, dividida opcionalmente en múltiples administraciones. Se pueden administrar dosificaciones mayores durante largos periodos de tiempo gracias también a la baja toxicidad de los compuestos de la presente invención.

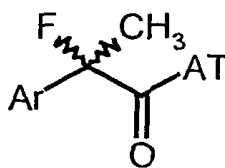
45 Los componentes anteriormente descritos de composiciones administradas por vía oral o inyectables son meramente representativos. Los materiales adicionales así como las técnicas de procesamiento y similares se muestran en la Parte 8 del "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18ª Edición, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en el presente documento por referencia.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en formas de liberación continua o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación continua. Se puede encontrar también una descripción de los materiales de liberación continua representativos en los materiales incorporados en el Remington's Handbook como anteriormente.

La presente invención se va a ilustrar por medio de los siguientes ejemplos que no se han incluido para considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Un objeto adicional de la presente invención es el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I).

55 La preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R es un grupo tal como se ha definido anteriormente, pero no es OH, se ha llevado a cabo usando procedimientos conocidos tales como la reacción de una forma activada de un ácido 2-arilpropiónico de fórmula (II) o sus enantiómeros (R) o (S),



(III)

en la que

AT es el resto que activa el grupo carboxilo. Ejemplos de las formas activadas de los ácidos 2-arilpropiónicos son cloruros (AR = Cl), imidazolidas (AT = 1-imidazol), ésteres fenólicos tales como p-nitrofenol (AT = p-NO₂-C₆H₄O-) o las formas activadas obtenidas mediante reacción en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBZ) o de una carbodiimida, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, con una amina de fórmula NHR'R'', en la que R' y R'' son tal como se ha definido anteriormente, en condiciones sin racemización, preferiblemente en presencia de un exceso molar de una base.

Por ejemplo, el ácido fluorado **1** se sintetizó de acuerdo con procedimientos conocidos partiendo del ácido 4-hidroxi-mandélico comercial. La fluoración del intermedio 2-[4-(trifluorometanosulfoxi)fenil]-2-hidroxi propanamida se llevó a cabo usando trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST). Se obtuvieron los dos enantiómeros mediante la resolución óptica del racemato usando la base quiral cinchonidina. Se aisló el enantiómero S tras precipitación a partir de la mezcla de reacción, mientras que el enantiómero R se recuperó de los licores madre. Ambos enantiómeros se obtuvieron con pureza óptica elevada (> 95 %). Los compuestos más preferidos de la presente invención, **9** y **10**, se sintetizaron partiendo de los ácidos S y R, **2** y **3**, mediante reacción de los cloruros de ácido correspondientes con amonio gaseoso.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

Ácido 2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil)sulfoxi]fenil) propanoico (**1**)

A una solución de ácido 4-hidroxi-mandélico comercial (10,0 g, 0,05 mol) en acetona (160 ml), se añadieron 2,2-dimetoxipropano (56 ml, 0,45 mol) y BF₃ • Et₂O (0,4 ml, 0,48 mol) con agitación vigorosa. Se dejó agitar la solución durante 3 horas. Tras añadir trietilamina (TEA) (2 ml), el disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se diluyó en una solución saturada de Na₂HCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar el intermedio 5-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (10,21 g) como un aceite de color amarillo, suficientemente puro para usarse en la etapa posterior sin ninguna purificación.

A una solución enfriada (T = 0 °C) de la 5-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (10,2 g) en CH₂Cl₂ seco (150 ml), se añadió TEA (20 ml) con agitación vigorosa. Se enfrió la mezcla a T = -20 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (10 ml) mediante goteo en 30 minutos. Al final de las adiciones se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con una solución tampón (pH 4,2) (3 X 100 ml) y con salmuera (2 x 70 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el trifluorometanosulfonato de 4-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il) fenilo (15,9 g) como un aceite de color marrón suficientemente puro para usarse en la etapa posterior sin ninguna purificación.

A una solución enfriada (T = -78 °C) de hexametildisilazano de litio (47 ml, 1 M en n-hexano) se añadió gota a gota una solución de trifluorometanosulfonato de 4-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il) fenilo (15,9 g) en THF seco (100 ml) con agitación vigorosa en 30 minutos. Se dejó agitar la mezcla resultante durante 1 hora a T = -78 °C; se añadió CH₃I (3,42 ml, 0,055 mol). Se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la solución durante la noche a temperatura ambiente.

Tras la adición de una solución tampón (pH 2,0, 100 ml), la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera (2 x 70 ml), se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar el trifluorometanosulfonato de 4-(2,2,4-trimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fenilo (15,6 g) como un aceite de color marrón suficientemente puro para usarse en la etapa posterior sin ninguna purificación.

Una solución del trifluorometanosulfonato de 4-(2,2,4-trimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fenilo (15,5 g, 0,044 mol) en solución de amonio (30 ml, 7 N en metanol) se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Tras la evaporación del solvente a vacío se obtuvo un producto bruto que, tras la purificación mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) dio como resultado la 2-[4-(trifluorometanosulfoxi) fenil]-2-hidroxi propanamida

(9,7 g, 0,031 mol) como un sólido de color blanco. Rendimiento 70 %. pf 105-107 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,80 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,50 (bs, 1H, CONH), 5,42 (bs, 1H, CONH), 3,05 (bs, 1H, OH), 1,94 (s, 3H).

5 A una solución enfriada (T = -60 °C) de la 2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]-2-hidroxi propanamida (6 g, 0,019 mol) en CH₂Cl₂ seco (60 ml), se añadió trifluoruro de (dietilamino) azufre (3 ml, 0,023 mol) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución tampón (pH 5,0, 100 ml) la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con agua (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar un producto bruto que, tras reducir a pulpa en n-hexano, dio como resultado la (R,S)-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]-2-fluoro-propanamida (5,31 g, 0,017 mol) como un sólido de color marrón. 10 Rendimiento 89 %. pf 85-87 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,42 (bs, 1H, CONH), 5,47 (bs, 1H, CONH), 1,95 (d, 3H, J = 23 Hz).

15 A una solución de la (R,S)-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]-2-fluoro-propanamida (5,3 g, 0,017 mol) en 1,4-dioxano (35 ml), se añadió HCl conc. (2 ml) con agitación vigorosa y se dejó la solución a reflujo durante 48 h. Tras la evaporación del solvente a vacío el producto bruto se diluyó en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera (2 X 25 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar el ácido (R,S)-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]-2-fluoro-propanoico 1 puro (0,015 mol) como un sólido de color blanco. Rendimiento 90 %. pf 124-125 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 7 Hz), 2,05 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 2

20 **Ácido (2S)-2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)fenil)propanoico (2)**

A una solución de **1** (9,38 g, 29,7 mmol) en 2-propanol (150 ml), se añadió cinconidina (8,73 g, 29,7 mmol) con agitación vigorosa y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo hasta la completa solución. Tras enfriar a temperatura ambiente, el precipitado formado se eliminó mediante filtración y los licores madre se cristalizaron de nuevo en 2-propanol (50 ml). Las sales precipitadas recogidas (8,72 g) se disolvieron en agua (70 ml) y se añadió HCl al 37 % (2 ml); la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 70 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el ácido (2S)-2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil) sulfonil]oxi)fenil)propanoico (3,7 g, 11,7 mol) como un sólido de color marrón pálido. Rendimiento 79 %. pf 91-94 °C e.e. del 96 % (HPLC). [α]_D = + 19,8 (c=0,6; CH₃OH), RMN ¹H (CDCl₃) δ, 7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 7 Hz), 2,00 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 3

30 **Ácido (2R)-2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)fenil)propanoico (3)**

Todos los licores madre obtenidos de las cristalizaciones repetidas para dar como resultado el compuesto **2** se recogieron y evaporaron a vacío para dar un residuo bruto que se cristalizó en 2-propanol (80 ml). La sal precipitada (6,60 g) se disolvió en agua (50 ml) y se añadió HCl al 37 % (1,5 ml); se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el ácido (2R)-2-fluoro-2-(4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)fenil)propanoico puro (3,3 g, 10, 43 mol) como un sólido de color marrón pálido. Rendimiento 70 %. pf 90.94 °C. e.e. 90 % (HPLC). [α]_D = -20,5 (c=0,6; CH₃OH), RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,80 (bs, 1H, COOH), 2,00 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 4

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-2-(hidroxiamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo (4)

40 A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,14 g, 2 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió el derivado del cloruro de ácido **2** (1,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución tampón (pH = 5,0) (10 ml) la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se separaron las dos fases y la orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un producto bruto que, tras purificación mediante cromatografía instantánea dio como resultado **4** puro como un sólido cerúleo (0,3 g, rendimiento del 56 %). [α]_D = +15 (c=0,6; CH₃OH), RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,05 (bs, 1H, CONH), 7,65 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 1,94 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 5

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-2-[hidroxil(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]fenilo (5)

50 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **4** y partiendo de **2** (1,6 mmol) y clorhidrato de N-metilhidroxilamina (2 mmol), después de la elaboración, se aisló el compuesto **5** como un aceite incoloro (0,34 g, rendimiento del 63 %). [α]_D = +10,5 (c=0,5; CH₃OH), RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 2,90 (s, 3H), 1,94 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 6**Ácido 2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanoico (6)**

A una solución enfriada ($T = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 2-(3-benzoilfenil) propanoato de metilo, (0,5 g, 1,85 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió hexametildisalzida de litio (0,42 ml, 2,0 mmol) gota a gota y la solución se dejó con agitación durante 20 min; a continuación, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (0,6 g, 1,9 mmol) en THF seco (3 ml). La mezcla se dejó agitando durante la noche. Tras la completa desaparición del material de partida (TLC), la solución se diluyó con una solución tampón ($\text{pH} = 2,0$) (10 ml) y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación. Las dos fases se agitaron y se separaron y la orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío para dar un producto bruto. A una solución del producto bruto en dioxano (5 ml) se añadió un volumen igual de NaOH 1 N (5 ml) y se mantuvo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras la dilución con agua y hielo (10 ml), la mezcla de reacción se acidificó con más HCl 1 N. Tras una extracción completa de la fase acuosa con CH_2Cl_2 (4 x 20 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío para dar un producto bruto que, tras purificación mediante cromatografía instantánea, dio como resultado **6** puro como un aceite incoloro (0,27 g, rendimiento del 55 %). $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,65-7,45 (m, 4H), 2,00 (d, 3H, $J = 23\text{ Hz}$).

Ejemplo 7**Ácido 2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-yl]amino] fenil) propanoico (7)**

A una solución de 3-nitroacetofenona (1,0 g, 6,0 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml), se añadieron TiCl_4 (0,23 g, 1,21 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,8 ml, 6,0 mmol). La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras la completa desaparición del material de partida (TLC), la solución se diluyó con una solución tampón ($\text{pH} = 4,5$) (10 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. Las dos fases se mezclaron y se separaron y la orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío para dar el 2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (1,11 g, rendimiento del 96%).

A una solución enfriada de 2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (1,11 g, 5,8 mmol) en CH_2Cl_2 seco, se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,8 ml, 6,0 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución tampón ($\text{pH} = 5,0$) (10 ml), se transfirió a un embudo de decantación y las dos fases se agitaron y se separaron. La acuosa se extrajo con agua (3 x 10 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el 2-fluoro-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (0,9 g, rendimiento del 79 %) como un aceite de color marrón. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 7,90 (m, 1H), 7,70 (t, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 2,12 (d, 3H, $J = 23\text{ Hz}$).

En una solución de 2-fluoro-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (0,9 g, 4,6 mmol) en CH_3OH (10 ml) se burbujeó HCl gaseoso en exceso. Tras la completa desaparición del material de partida (TLC) la solución se diluyó con agua (50 ml), se transfirió a un embudo de decantación y las dos fases se agitaron y se separaron. La acuosa se extrajo con agua (3 x 10 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío para dar el 2-fluoro-2-(3-nitrofenil)propanoato de metilo puro (1,0 g, rendimiento del 97 %) como un aceite incoloro.

Se añadió 2-fluoro-2-(3-nitrofenil)propanoato de metilo (1,0 g, 4,5 mmol) en porciones a una suspensión de Fe en una mezcla 1:5:0,05 de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{HCl}$ al 37% (50 ml). La solución se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 (50 ml), se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío para dar el 2-(3-aminofenil)-2-fluoropropanoato de metilo puro como un aceite de color amarillo (0,81 g, rendimiento del 91 %). $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 7,15 (t, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,75 (t, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 3,80 (bs, 3H + NH_2), 1,95 (d, 3H, $J = 23\text{ Hz}$).

A una solución del 2-(3-aminofenil)-2-fluoropropanoato (0,8 g, 4,1 mmol) en tolueno (6 ml), se añadió H_2SO_4 (0,1 ml, 2,0 mmol) y, tras agitar durante 20 min, se añadió tiocianato de sodio (0,405 g, 5,0 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 18 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación; las dos fases se agitaron y se separaron y la acuosa se extrajo con tolueno (3 x 10 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío para dar un producto bruto que, tras reducir a pulpa en n-hexano, dio como resultado el 2-{3-[(aminocarbonotioil)amino]fenil}-2-fluoropropanoato de metilo como un aceite de color naranja (0,84 g, rendimiento del 80 %).

A una solución del 2-{3-[(aminocarbonotioil)amino]fenil}-2-fluoropropanoato (0,84 g, 3,3 mmol) en una mezcla 1:1 de dioxano/agua (10 ml), se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,42 ml, 4,0 mmol) gota a gota y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 18 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se transfirió la mezcla en un embudo de decantación; se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos recogidos se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío para dar un producto bruto que, tras la purificación mediante cromatografía instantánea, dio como resultado el 2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato de metilo como un sólido de color amarillo (0,89 g, rendimiento del 77 %). $\text{RMN } ^1\text{H}$

(CDCl₃) δ 7,95 (bs, 1H, NH), 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,95 (d, 3H, J = 23 Hz).

5 A una solución del 2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) propanoato de metilo (0,89 g, 2,54 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió HCl al 37 % (2 ml) con agitación vigorosa y la solución se mantuvo a reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, el 1,4-dioxano se evaporó y el producto bruto resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar **7** puro como un sólido de color amarillo pálido (0,81 g, rendimiento del 95 %). pf 140-142 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,60 (bs, 1H, COOH), 10,65 (bs, 1H, NH), 7,65 (m, 3H), 7,42 (t, 1H, J=7 Hz), 7,05 (d, 1H, J=7 Hz), 1,95 (d, 3H, J = 23 Hz).

10 Ejemplo 8

Trifluorometanosulfonato de 4-(2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil)fenilo (**8**)

Se obtuvo el compuesto **8** como un intermedio en la preparación de **1**. Se aisló (rendimiento del 89 %) como un sólido de color marrón. pf 85-87 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,42 (bs, 1H, CONH), 5,47 (bs, 1H, CONH), 1,95 (d, 3H, J = 23 Hz).

15 Ejemplo 9

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenilo (**9**)

20 Se disolvió el compuesto **3** (0,5 g, 1,6 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el cloruro de acilo bruto se diluyó en CH₂Cl₂ seco (5 ml) y se enfrió a T = 0 °C. Se burbujeó amonio en exceso a la solución de reacción, con agitación vigorosa, hasta la saturación de la mezcla de reacción. Se retiró el baño de agua con hielo y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Tras la completa desaparición del material de partida (TLC) se añadió una solución tampón (pH 2,0, V = 10 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación; las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el **9** puro como un sólido de color blanco (0,47 g, rendimiento del 93 %). pf 75-78 °C. [α]_D = +7,5 (c=0,5; CH₃OH), RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,40 (bs, 1H, CONH), 5,45 (bs, 1H, CONH), 1,94 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 10

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenilo (**10**)

30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **9** y partiendo de **2**, tras la elaboración, se aisló el compuesto **10** como un sólido cerúleo (0,49 g, rendimiento del 96 %). [α]_D = -7,0 (c=0,5; CH₃OH), RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,45 (bs, 1H, CONH), 5,45 (bs, 1H, CONH), 1,94 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 11

Trifluorometanosulfonato de 4-[1-fluoro-2-(metoxiamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo (**11**)

35 Una suspensión de **1** (0,5 g, 1,6 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) se mantuvo a reflujo durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el cloruro de acilo bruto se diluyó en CH₂Cl₂ seco (5 ml) y se enfrió a T = 0 °C mediante un baño de agua con hielo. Se añadió clorhidrato de metoxiamina (0,27 g, 3,2 mmol) en porciones. Se retiró el baño de agua con hielo y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras la completa desaparición del material de partida (TLC), se añadió una solución tampón (pH = 2,0) (V = 10 ml), las dos fases se transfirieron a un embudo de decantación y se separaron y la orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar **11** puro como un aceite de color amarillo pálido (0,47 g, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,05 (bs, 1H, CONH), 7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,80 (s, 3H), 1,95 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 12

Trifluorometanosulfonato de 4-[1-fluoro-2-(isopropilamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo (**12**)

45 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **11** y partiendo de **1** e isopropilamina, tras la elaboración, se aisló el compuesto **12** como un polvo de color blanco (0,5 g, rendimiento del 93 %). pf 90-92 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,30 (bs, 1H, CONH), 4,10 (m, 1H), 1,94 (d, 3H, J = 23 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,15 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 13**2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanamida (13)**

5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **9** y partiendo de **6**, tras la elaboración, se aisló el compuesto **13** como un aceite incoloro (0,41 g, rendimiento del 93 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 6,40 (bs, 1H, CONH), 5,45 (bs, 1H, CONH), 1,90 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 14**2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida (14)**

10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **9** y partiendo de **7**, tras la elaboración, se aisló el compuesto **14** como un aceite incoloro (0,49 g, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,60 (bs, 1H, NH), 7,83-7,65 (m, 3H), 7,60 (bs, 1H, CONH), 7,50 (bs, 1H, CONH), 7,40 (t, 1H, J=7 Hz), 7,15 (d, 1H, J=7 Hz), 1,78 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 15**Ácido (2S)-2-[[2-(2-fluoro-2-(4-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi)fenil)propanoil]amino] propanoico (15)**

15 El compuesto **3** (0,5 g, 1,6 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) se mantuvo a reflujo durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el cloruro de acilo bruto se diluyó en CH₂Cl₂ seco (5 ml), se enfrió a T = 0 °C en un baño de agua con hielo y se añadió trietilamina (0,44 ml, 3,2 mmol). Se añadió clorhidrato del éster metílico de L-alanina (0,22 g, 27 g, 1,6 mmol) en porciones, se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Tras la completa desaparición del material de partida (TLC), se añadió una solución tampón (pH = 2,0) (V = 10 ml), se transfirieron las dos fases a un embudo de decantación y se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío

20 para dar el éster metílico del ácido 2-[2-(4-trifluorometanosulfonyloxi)fenil]propionilamino]propiónico como un aceite de color amarillo pálido (0,44 g, rendimiento del 72 %).

25 A una solución del éster metílico (0,44 g, 1,15 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió NaOH 1 N (1,4 ml) y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo rápidamente mediante la adición de una solución tampón (pH = 2,0) (V = 10 ml), se transfirió en un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar **15** puro (0,83 g, rendimiento del 90 %), como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,70 (bs, 1H, COOH), 8,45 (bs, 1H, CONH), 7,72 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,28 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, J = 23 Hz), 1,30-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 16**Ácido (2S)-2-[[2-fluoro-2-(3-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoil]amino] propanoico (16)**

35 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **15** y partiendo de **7**, tras la elaboración, se aisló el compuesto **16** como un aceite de color amarillo pálido (0,41 g, rendimiento del 60 % a partir de **7**). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,70 (bs, 1H, COOH), 10,65 (bs, 1H, NH), 8,45 (bs, 1H, CONH), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, J = 23 Hz), 1,30-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 17**Trifluorometanosulfonato 4-[[1(1R)-1-fluoro-1-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]-2-oxoetil]fenilo (17)**

40 A una solución de **3** (0,5 g, 1,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml), se añadió N,N-carbonildiimidazol (0,33 g, 2,0 mmol) con agitación vigorosa. Después de 1 h se añadieron metanosulfonamida (0,19 g, 2 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar **17** puro como un aceite incoloro (0,60 g rendimiento del 95 %). [α]_D²⁰ = +9 (c=1; CH₃OH), RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,05 (s, 3H), 1,85 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 18**Trifluorometanosulfonato de 4-[[1(1S)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-(2-pirrolidin-1-ilet)amino]etil]fenilo (18)**

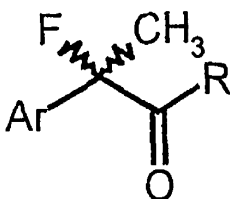
45 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **11** y partiendo de **2** y 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina (preparada tal como se ha descrito anteriormente), tras la elaboración, se aisló el compuesto **18** como un aceite incoloro (0,42 g, rendimiento del 62 %). [α]_D²⁰ = -14 (c=0,5; CH₃OH), RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (bs, 1H, CONH), 7,80 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,75 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,55-3,30 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,75-2,54 (m, 2H), 2,30-2,05 (m, 6H), 1,95 (d, 3H, J = 23 Hz).

Ejemplo 19**Trifluorometanosulfonato de 4-((1R)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-((2R)-pirrolidin-2-il)amino)etil)fenilo (19)**

5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para **12** y partiendo de **3** y 1-[(2R)-pirrolidin-2-il]metanamina, tras la elaboración, se aisló el compuesto **19** como un aceite incoloro (0,44 g, rendimiento del 69 %). $[\alpha]_D^{20} = +17$ (c=0,3; CH₃OH). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, J = 7Hz), 7,40 (bs, 1H, CONH), 7,20 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 2H), 1,95 (d, 3H, J = 23 Hz), 1,85-1,70 (m, 4H).

REIVINDICACIONES

1. Ácidos (R,S)-2-aryl-2-fluoropropanoicos de fórmula (I) y sus derivados y sus enantiómeros (R) y (S) individuales



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables,
5 en la que

Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxilo C₁-C₄, hidroxilo, aciloxilo C₁-C₄, fenoxilo, ciano, nitro, amino, acilamino C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃, benzoilo heteroarilcarbonilo, heteroarilo, alcano C₁-C₈ sulfonato lineal o ramificado, alcano C₁-C₈ sulfonamidas lineales o ramificadas, alquil C₁-C₈ sulfonilmetilo lineal o ramificado;

o Ar es un anillo de heteroarilo seleccionado entre piridina, pirrol, tiofeno, furano, indol;

R es OH o un resto de fórmula NR'R'' en el que

el grupo R' se selecciona entre

- H, OH y

cuando R' es H, R'' se selecciona entre

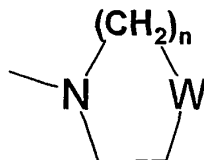
- H, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₅, alcoxilo C₁-C₅;

- un grupo heteroarilo seleccionado entre piridina, pirimidina, pirrol, tiofeno, furano, indol, tiazol, oxazol sustituidos y no sustituidos;

- un resto aminoácido que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, fenilalquilo C₁-C₆ lineales o ramificados, sustituidos con un grupo carboxilo (COOH) adicional;

- un resto de fórmula $-(CH_2-CH_2-Z-(CH_2-CH_2O)_nR')$ en el que R' es H o alquilo C₁-C₅, n es un entero de 0 a 2 y Z es oxígeno o azufre;

- un resto de fórmula $-(CH_2)_n-NR_aR_b$ en la que n es un entero de 0 a 5 y cada R_a y R_b, que pueden ser iguales y diferentes, son alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o, de forma alternativa, R_a y R_b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (II)



(II)

en la que W representa un enlace simple, O, S, N-R_c, siendo R_c H, alquilo C₁-C₆ o fenilalquilo C₁-C₆, y n es un entero de 0 a 3,

- un resto de fórmula SO₂R_d en el que R_d es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo y heteroarilo;

cuando R' es OH, R'' se selecciona entre

H, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₅ para uso como medicamentos en el tratamiento de sepsis, psoriasis, penfigoide vesicular, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de la lesión producida por isquemia y reperusión.

2. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en los que:

Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre: alquilo C₁-C₄, benzoilo, 4-trifluorometil-2-amino-tiazol, 4-trifluorometil-2-amino-oxazol, trifluorometanosulfoniloxilo, trifluorometanosulfonilamino, bencilsulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo, 2'-clorobencenosulfoniloxilo, metanosulfonilamino, 2-propanosulfonilamino, bencilsulfonilamino, bencenosulfonilamino, 2'-etilbencenosulfonilamino, aminosulfonilmetilo, 2'-clorobencenosulfonilamino,

bencenosulfonilmetilo, aminosulfoniloxilo, aminosulfonilamino;

R es OH o un resto de fórmula NR'R''

en la que

cuando R' es H, R'' se selecciona entre

5 H, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₅, carboxialquilo C₁-C₂;

un grupo heteroarilo seleccionado entre piridina, tiazol y oxazol sustituidos y no sustituidos;

un resto de fórmula -(CH₂)_n-NRaRb en la que n es el entero 2 o 3, más preferiblemente 3 y el grupo NRaRb es N, N-dimetilamina, N,N-dietilamina, 1-piperidilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolilo, 1-pirrolidilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metil) piperazinilo;

10 un resto de fórmula SO₂Rd en la que Rd es alquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆.

cuando R' es OH, R'' es

H, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆.

3. Un compuesto seleccionado entre:

15 Ácido 2-fluoro-2-(4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil) propanoico;

Ácido (2S)-2-fluoro-2-(4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil)propanoico;

Ácido(2R)-2-fluoro-2-(4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil)propanoico;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-2-(hidroxiamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-2-[hidroxil(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

20 Ácido 2-fluoro-2-(3-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;

Trifluorometanosulfonato de 4-(2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil)fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-2-amino-1-fluoro-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[1-fluoro-2-(metoxamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

25 Trifluorometanosulfonato de 4-[1-fluoro-2-(isopropilamino)-1-metil-2-oxoetil]fenilo;

2-(3-benzoilfenil)-2-fluoropropanamida;

2-fluoro-2-(3-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;

Ácido (2S)-2-[[2-(2R)-2-fluoro-2-(3-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoil] amino}propanoico;

Ácido (2S)-2-[[2-fluoro-2-(3-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoil]amino}propanoico;

30 Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-fluoro-1-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1S)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-(2-pirrolidin-1-iletil)amino]etil]fenilo;

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-fluoro-1-metil-2-oxo-2-[[2-(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino]etil]fenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 para uso como un medicamento.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 para uso como un medicamento para el tratamiento de
35 lsepsis, psoriasis, penfigoide vesicular, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de la lesión producida por isquemia y reperfusión.

6. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 en mezcla con un vehículo adecuado.