

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 095**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/08** (2006.01)

**C07C 311/09** (2006.01)

**C07C 311/13** (2006.01)

**C07C 311/14** (2006.01)

**C07C 311/21** (2006.01)

**C07C 311/29** (2006.01)

**C07D 277/46** (2006.01)

**C07D 333/34** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2007 E 07729254 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2024329**

54 Título: **(2R)-2[(4-Sulfonil)aminofenil]propanamidas y composiciones farmacéuticas que las contienen**

30 Prioridad:

**18.05.2006 EP 06114185**

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

**09.12.2013**

73 Titular/es:

**DOMPE' S.P.A. (100.0%)  
Località Campo di Pile snc  
67100 L'Aquila, IT**

72 Inventor/es:

**ALLEGRETTI, MARCELLO;  
BERTINI, RICCARDO;  
BIZZARRI, CINZIA;  
CESTA, MARIA CANDIDA;  
ARAMINI, ANDREA y  
MORICONI, ALESSIO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 433 095 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

(2R)-2[(4-Sulfonil)aminofenil]propanamidas y composiciones farmacéuticas que las contienen.

**Breve descripción de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevas (2R)-2-fenilpropanamidas que soportan un sustituyente 4-sulfonilamino en la posición 4 del grupo fenilo y a composiciones farmacéuticas que las contienen, que se utilizan como inhibidores de la quimiotaxis de las células polimorfonucleadas y mononucleadas, y que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos mediados por quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup>. En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y control de patologías específicas dependientes de CXCR2 tales como BOS, COPD, angiogénesis y melanoma.

**10 Estado de la técnica**

15 Las quimioquinas constituyen una gran familia de citoquinas quimiotácticas que ejercen su acción a través de una interacción con los receptores pertenecientes a la familia 7TM-GPCR. El sistema de quimioquinas es crucial para la regulación y el control del movimiento de los leucocitos inflamatorios y la homeostática basal. Las consecuencias funcionales de la activación del receptor de quimioquinas incluyen locomoción de leucocitos, desgranulación, transcripción de genes, efectos mitogénicos y efectos apoptóticos. Muchos tipos de células, además de las células hematopoyéticas, expresan receptores de quimioquinas; estas incluyen células del endotelio, células del músculo liso, células del estroma, neuronas y células epiteliales. Su activación extiende las consecuencias de la activación del receptor de quimioquinas a otros aspectos de la regulación y homeostasis del tejido, tales como la angiogénesis y el movimiento morfogénico durante la organogénesis además de al desarrollo de tumores y metástasis.

20 La angiogénesis, caracterizada por la nueva formación de vasos sanguíneos, es esencial para un número de eventos fisiológicos y fisiopatológicos tales como el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, la inflamación crónica y el crecimiento de los tumores malignos y las quimioquinas influyen todos estos aspectos de la angiogénesis a través de diferentes mecanismos. La primera quimioquina angiogénica importante que se describió fue CXCL8 (también conocida como IL-8) en 1992 [Koch A.E. et al., Science, 258, 1798, 1992]. Desde un punto de vista fisiopatológico, la regulación de quimioquinas de la angiogénesis parece ser muy importante en la formación y el crecimiento del tumor. Se conocen dos receptores (CXCR1 y CXCR2) para CXCL8; se unen a CXCL8 con alta afinidad. CXCR1 es selectivo para CXCL8, mientras que CXCR2 interactúa también con otras quimioquinas como ligandos naturales. Se está acumulando evidencia del papel potencial patogénico de CXCL8, mediado por CXCR2, en la progresión del melanoma cutáneo, por ejemplo.

30 Muestras de melanoma y líneas celulares derivadas de ellas han demostrado expresar varias quimioquinas, incluyendo CXCL8 y CXCL1 (también referida como GRO- $\alpha$ ). CXCL8 influye en los procesos de la progresión tumoral y metástasis, ya que se ha demostrado que es un factor de crecimiento autocrino [Schadendorf D. et al., J. Immunol., 151, 2667, 1993], para inducir la angiogénesis [Strieter RM et al., Am. J. Pathol., 141, 1279, 1992] y para influir en la migración de células de melanoma [Wang JM et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 169, 165, 1990] a través de la unión y activación de sus receptores. Ambos receptores se expresan en varios tipos de células (células endoteliales y células de melanoma) y también han sido implicados en la respuesta angiogénica [Addison C.L. et al., J. Immunol., 165, 5269, 2000], pero de una manera diferente. Se ha publicado [Norgauer J. et al. J. Immunol., 156, 1132, 1996] que puede encontrarse baja expresión de CXCR2 en melanocitos humanos normales, pero el receptor es regulado hacia arriba después del tratamiento con TNF- $\alpha$ , con aumento de la proliferación en respuesta a CXCL8, mientras que, en el mismo experimento, la expresión de CXCR1 no es detectable. CXCL8 como importante factor angiogénico está ya bien asentado, y el receptor CXCR2 se ha demostrado que es el receptor angiogénico putativo. Sólo recientemente se ha aclarado el papel de los receptores específicos CXCR1 y 2 en la progresión del melanoma. [Varney M.L. et al. Am. J. Clin. Pathol., 125, 209, 2006]. Se ha demostrado *in vitro* que, mientras CXCR1 se expresa de forma ubicua en todos los niveles de Clark de los melanomas malignos humanos, CXCR2 se expresa predominantemente por tumores de melanoma y metástasis de grados superiores y que existen diferencias significativas en los niveles de expresión de CXCR2 entre los melanomas delgados y gruesos, lo que sugiere diversos roles para CXCR2 y CXCR1 también en el comportamiento *in vivo*. CXCR1 y CXCR2 están implicados en la respuesta angiogénica y en la migración haptotáctica/quimiotaxis de las células de melanoma. A pesar de afinidades similares para CXCL8 y los números de receptores similares, la quimiotaxis de los neutrófilos está mediada principalmente por CXCR1 [Quan, J.M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 219, 405, 1996] y la expresión de CXCL8 por las células endoteliales provoca una respuesta quimiotáctica de las células de melanoma a través del receptor CXCR1. El receptor CXCR2, como se estableció anteriormente, se considera el receptor putativo de la mediación de la angiogénesis inducida por las quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup>, lo que confirma las diversas funciones de CXCR1 y CXCR2 en la modulación de un fenotipo maligno agresivo y la asociación entre la expresión de CXCL8 y CXCR2, pero no CXCR1 en la progresión del melanoma y la metástasis [Varney M.L. et al., Am. J. Clin. Pathol, 125, 209, 2006].

La inhibición de la producción y/o la actividad de CXCL8 podría ser un objetivo ideal, a través de la modulación de CXCR2, para el tratamiento del melanoma maligno.

El papel patogénico potencial de CXCL8 en enfermedades pulmonares (lesión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, inflamación pulmonar crónica y fibrosis quística) y, específicamente, en la patogénesis de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) a través de la vía de CXCR2 ha sido ya descrito [Barnes P.J., Cytokine Growth Factor Rev., 14, 511, 2003]. Los anticuerpos anti-CXCL8 tienen un efecto inhibitorio sobre la respuesta quimiotáctica de esputo del EPOC [Hill A. T. et al., Am. J. Respir. Crit. Care med., 160, 893, 1999]. La EPOC es una enfermedad caracterizada por inflamación en las vías respiratorias periféricas que implica muchas células y mediadores inflamatorios. Se asocia con un aumento de la afluencia de células inflamatorias incluyendo un número elevado de macrófagos en las vías respiratorias y el tejido. Los macrófagos alveolares se desarrollan a partir de monocitos y tienen la capacidad de hacer los cambios patológicos asociados con la EPOC. El aumento del número de macrófagos en la EPOC ha sido reportado como un resultado del reclutamiento de monocitos de la circulación. Ensayos de quimiotaxis de las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con EPOC muestran un aumento de las respuestas quimiotácticas en comparación con los controles hacia GRO- $\alpha$ , pero no hacia MCP-1, CXCL8 o NAP(ENA)-78 [Traves S.L. et al., J. Leuk. Biol., 76, 441, 2004]. Esta respuesta no está mediada por las diferencias en la expresión de receptores celulares CXCR1 y CXCR2, sino que en pacientes con EPOC, la expresión de monocitos de CXCR2 está regulada de una manera diferente: CXCR1 responde a altas concentraciones de CXCL8 y es responsable de la activación de los neutrófilos y la liberación de aniones de superóxido y de la elastasa de los neutrófilos, mientras que CXCR2 responde a bajas concentraciones de quimioquinas CXC y está implicado en las respuestas quimiotácticas. Se han desarrollado ahora Inhibidores de moléculas SMW potentes de CXCR2, tales como SB225002, como bloqueantes de la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos a CXCL8 y GRO- $\alpha$ . Este antagonista tiene un efecto inhibitorio significativo sobre la respuesta quimiotáctica del esputo EPOC, en la que las concentraciones de GRO- $\alpha$  están elevadas [Traves S.L., et al., Tórax, 57, 590, 2002]. Antagonistas de CXCR2 pueden por lo tanto reducir también la quimiotaxis de monocitos y la acumulación de macrófagos en los pacientes con EPOC. Estos resultados ponen de manifiesto el potencial de CXCR2 antagonistas selectivos de CXCR1SMW en el tratamiento de la EPOC y para el control de la lesión pulmonar.

Más recientemente, se ha planteado la hipótesis de que las quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> tengan también un papel en el desarrollo de BOS. BOS es un proceso fibrótico que origina un estrechamiento progresivo de la luz bronquiolar y la obstrucción del flujo aéreo. BOS ocurre típicamente después de una infección por adenovirus o infección por *Mycoplasma pneumoniae*, pero que también está asociado con el rechazo crónico de los pulmones trasplantados, especialmente el rechazo crónico del aloinjerto de pulmón. La incidencia acumulada de BOS a los 5 años tras el trasplante de pulmón es entre el 50% y el 80%, y la supervivencia a los 5 años del injerto después del inicio de BOS es sólo del 30% - 50% [Douglas, I.S. et al., J. Clin. Invest. 115, 1133, 2005]. BOS se caracteriza por la infiltración peribronquial de leucocitos que invaden y lesionan la submucosa, la membrana basal, y el epitelio de las vías respiratorias. El daño en el tejido bronquial mediado por la infiltración de leucocitos y la activación es seguido por fibroproliferación y la formación de tejido de granulación [Trulock, E.P. Am. J. Respir. Crit Care Med. 155, 789, 1997].

La inhibición de la funcionalidad de CXCR2 mediante el uso de anti-CXCR2 Ab inhibió la infiltración de PMN temprana en un modelo experimental de BOS en el ratón [Belperio, J.A., et al., J Clin Invest. 115, 1150, 2005]. También se considera que la angiogénesis contribuye decisivamente en los procesos de fibroproliferación de BOS y las quimioquinas ELR<sup>+</sup> se supone que participan directamente en la angiogénesis de BOS. La actividad angiogénica en el BALF de los pacientes con BOS es debido a la presencia de quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> predominantemente. Además, los estudios que utilizan un modelo murino de BOS también demostraron mayor remodelación vascular, paralela a la expresión de las quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> del aloinjerto traqueal. Tomados en conjunto, estos datos apoyan la hipótesis de que el papel fisiopatológico desempeñado por las quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> en el desarrollo de BOS podría ser bimodal: en la fase temprana, las quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> afectaron el reclutamiento de PMNs (es decir, durante la fase de lesión isquemia/reperfusión) y, en la fase crónica más tarde, contribuyeron a la remodelación vascular y la angiogénesis (es decir, durante la fase fibroproliferativa), lo que sugiere fuertemente que el bloqueo de la actividad de quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> podría ser una estrategia terapéutica válida para el tratamiento de este síndrome.

Las moléculas objeto de la invención, representan, en el tratamiento y control de enfermedades específicas relacionadas con CXCL8, nuevos agentes terapéuticos, especialmente para aquellas patologías en las que esté bien establecido un claro papel patofisiológico clave para CXCR2, como BOS, EPOC y la progresión tumoral. Es bien sabido que el control del movimiento de leucocitos, la activación y la diferenciación proporcionan al sistema de quimioquinas un papel fundamental también en la respuesta inmune del hospedante contra los patógenos invasores. Esto está apoyado por el hecho de que los virus inducen o codifican quimioquinas, receptores de quimioquinas o proteínas de unión a quimioquinas que, de diferentes maneras, manipulan el sistema inmunológico [Murphy, P.M., Nature Immunol., 2, 116, 2001]. Ahora está claro que la capacidad de respuesta a CXCL8 es esencial durante la fase más temprana de la respuesta inmune del hospedante a la infección [McCull S.R. et al., J. Immunol, 163, 2829, 1999; Moore T.A. et al., J. Immunol., 164, 908, 2000], y que CXCR1 es el receptor del subtipo CXCL8 predominante expresado en los neutrófilos humanos. Un artículo reciente [Hess C., et al., Blood, 104, 3463, 2004] describe CXCR1 como un sistema capaz de definir un subconjunto de células T de "respuesta rápida" (tal como las células T CD8<sup>+</sup>) que sirve de puente entre las respuestas inmunes innatas y adquiridas, proporcionando la función efectora altamente citotóxica temprana específica para el antígeno, en el sitio de la infección, antes de la generación de nuevas células efectoras. Además, debido a que los niveles de CXCR1 tanto en los neutrófilos como en las células T CD8<sup>+</sup> están

fuertemente controlados, la capacidad de respuesta diferencial a agonistas/antagonistas de CXCR1 es una característica importante en el perfeccionamiento de la respuesta inmune. En conclusión, puede hacerse la hipótesis de que en la gestión de las enfermedades crónicas en las que el papel principal de CXCR2 está bien evaluado [es decir, enfermedades oncológicas (melanoma) y pulmonar (EPOC, BOS)] el bloqueo simultáneo del receptor CXCR1 (obtenido por la mayor parte de los moduladores conocidos de CXCL8) no es necesario y, además, es perjudicial debido a la respuesta inmune alterada innecesaria como consecuencia de la necesidad del tratamientos a largo plazo.

Hemos descrito recientemente nuevas clases de "2R-arilpropionilamidas" (documento de patente internacional (WO 01/58852) y "ácidos 2-arilpropiónicos" (documento de patente internacional WO 03/043625) útiles en la inhibición de la activación quimiotáctica de los leucocitos PMN por la interacción de CXCL8 con CXCR1 y CXCR2. En lo que se refiere a la clase de los ácidos 2-arilpropiónicos, se ha reivindicado la actividad biológica en ambos receptores CXCL8, además, se han descrito ejemplos de compuestos con actividad selectiva sobre el receptor CXCR2. En cuanto a la clase de amidas, no se ha evidenciado selectividad evidente en el subtipo de receptores CXCR1 y CXCR2 dentro de este tipo de moléculas. Sorprendentemente, la transformación química de un subconjunto de los ácidos 2-arilpropiónicos en amidas, ha enfatizado la selectividad para CXCR2 en los compuestos que de otro modo don inhibidores duales CXCR1/2. La marcada selectividad y las nuevas características fisicoquímicas hacen de este subconjunto de amidas compuestos privilegiados de esta invención, particularmente útiles para el tratamiento de patologías específicas dependientes de CXCR2 en las áreas de oncología (melanoma ) y pulmonar ( EPOC y BOS).

### Descripción de la invención

En la presente invención se ha descrito una nueva clase de (2R)-2-fenilpropanamidas que llevan un sustituyente 4-sulfonil-amino en la posición 4 del grupo fenilo y composiciones farmacéuticas que las contienen, que se utilizan como inhibidores de la quimiotaxis de células polimorfonucleadas y mononucleadas y que son potencialmente útiles en el tratamiento de diversos trastornos mediados por quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> tal como enfermedades inflamatorias agudas, como la EPOC, o la angiogénesis mediada por quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup>, que puede conducir a la tumorigénesis, como en el melanoma maligno. Estos compuestos se caracterizan por una buena solubilidad en agua debido a las características químicas del sustituyente del anillo de R' independientemente de la naturaleza del residuo R. Ejemplos de tales sustituyentes son grupos alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino y heteroarilsulfonilamino. Algunas de las amidas descritas se derivan de los ácidos 2-arilpropiónicos ya descritos, los cuales ejercen una buena especificidad hacia la quimiotaxis inducida por GRO $\alpha$ . Sorprendentemente, la modificación química de los ácidos en amidas ha permitido obtener nuevos compuestos que carecen de actividad sobre el receptor CXCR1 y con una mejora de la actividad sobre CXCR2. La selectividad de las nuevas amidas descritas hacia CXCR2 se ha evaluado por medio de experimentos de inhibición de la migración de los transfectantes CXCR1/L1.2 y CXCR2/L1.2 en respuesta a CXCL8. Los datos presentados en la Tabla I muestran que los compuestos son potentes inhibidores de la quimiotaxis de hPMN inducida de CXCL1 con una IC50 de alrededor de 10<sup>-8</sup>M. Por el contrario, los mismos compuestos no inhiben significativamente la quimiotaxis hPMN inducida por CXCL8 a una concentración de 10<sup>-7</sup> M. Estos resultados están de acuerdo con el papel principal desempeñado por CXCR1 en la promoción de la quimiotaxis inducida por CXCL8. Coherentemente, en el ensayo de selectividad, los compuestos no muestran actividad inhibidora significativa sobre la migración de los transfectantes CXCR1/L1.2 en respuesta a CXCL8 hasta 10<sup>-6</sup> M.

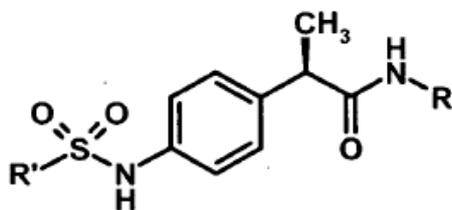
Además, la falta total de actividad de la vía de la ciclooxigenasa se ha confirmado también para esta clase de compuestos.

Sobre la base de lo que se ha descrito anteriormente en la introducción, el papel potencial de esta nueva clase de compuestos en el tratamiento de patologías dependientes de CXCR2, en el área de oncología (específicamente el melanoma) y en el área pulmonar (EPOC, BOS), es evidente.

### Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado ahora una nueva clase de (2R)-2-fenilpropanamidas como inhibidores de la quimiotaxis de las células polimorfonucleadas y mononucleadas. En particular, los compuestos de la invención de las mismas son potentes inhibidores de la quimiotaxis de neutrófilos inducida por CXCL1 con mejor perfil de actividad farmacológica y farmacocinética.

Así, la presente invención proporciona derivados de (2R)-2-fenilpropanamida de fórmula (I):



I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos ,

en donde

R se selecciona de

- 5 H, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, y fenilo;

un grupo heteroarilo seleccionado de pirrol no sustituido, tiofeno, furano, indol, imidazol, tiazol, oxazol, piridina y pirimidina;

un resto de la fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R", en donde R" es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, n es un número entero de 0 a 2;

- 10 o R, junto con el grupo NH al que está acoplado, es un grupo radical de amidas primarias de aminoácidos naturales, tales como (2S)-2-aminopropanamida, (2S)-2-amino-3-fenilpropanamida, (2S)-2-amino-3-hidroxiopropanamida, (2S)-2-amino-3-carboxipropanamida, (2S)-2,6-diaminohexanamida. El grupo NH mencionado anteriormente, como parte de un grupo radical de amidas primarias de aminoácidos naturales, representa el grupo amino del aminoácido natural.

- 15 R' se selecciona de

alquilo C<sub>1</sub>- C<sub>5</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>- C<sub>5</sub> y trifluorometilo;

fenilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y trifluorometilo;

bencilo no sustituido;

un grupo heteroarilo seleccionado de piridina no sustituida, pirimidina, pirrol, tiofeno, furano, indol, tiazol y oxazol.

- 20 La presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para uso como medicamentos. En particular, tales medicamentos son inhibidores de la quimiotaxis de las células polimorfonucleadas y mononucleadas inducida por CXCL1.

Los compuestos de la invención pertenecen a la clase química de (2R)-2-(4-sulfonilamino fenilpropanamidas. Los compuestos de fórmula (I) están incluidos genéricamente en las fórmulas generales de los compuestos descritos previamente en el documento de patente internacional WO 01/58852, pero comparten características ventajosas significativas en comparación con los compuestos preferidos de las invenciones citadas anteriormente.

- 30 Sorprendentemente, esta clase de compuestos comparte una mayor selectividad hacia el receptor CXCR2, respecto a la actividad mostrada en el receptor CXCR1, en el ensayo de quimiotaxis, haciendo esta clase de compuestos útiles como fármacos para el tratamiento de diferentes estados patológicos crónicos o agudos dependientes de CXCR2, especialmente trastornos neoplásicos como el melanoma. De hecho se ha demostrado que CXCR2 se expresa predominantemente en tumores de melanoma de grado mas alto y metástasis de grado más alto y que hay diferencias significativas en los niveles de expresión de CXCR2 entre los melanomas delgados y gruesos, lo que sugiere diversas funciones para CXCR2 y CXCR1 también en el comportamiento *in vivo* [Varney M.L. et al., Am. J. Clin. Pathol., 125, 209, 2006]. Además, los antagonistas de CXCR2 encuentran aplicaciones terapéuticas particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares importantes como la EPOC [Hay D.W.P. et al.,
- 35 Current Opinion in Pharmacology, 1, 242, 2001].

Los grupos R preferidos son:

H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, L-2-amino-1-metil-2-oxoetilo; un grupo heteroarilo seleccionado entre tiazol no sustituido, oxazol, y piridina.

- 40 Los grupos preferidos R' son:

Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>, trifluorometilo, bencilo, fenilo sustituido o no sustituido con un grupo seleccionado de entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, y tiofeno.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención son:

- 1 - (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- 5 2 - (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}propanamida sal sódica;
- 3 - (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida;
- 4 - (2R)-2-{4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida;
- 5 - (2R)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- 6 - (2R)-2-{4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- 10 7 - (2R)-2-{4-[(4-metilfenil)sulfonil]amino}fenil} propanamida;
- 8 - (2R)-2-{4-[(4-metoxifenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida;
- 9 - (2R)-2-{4-[(bencilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- 10 - (2R)-2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida;
- 11 - (2R)-2-{4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]amino}fenil} propanamida;
- 15 12 - (2R)-2-{4-[(2-tien-2ilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- 13 - (2R)-2-{4-[(ciclopentilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- 14 - (2R)-2-{4-[(trifluorometil)sulfonil]amino}fenil}propanamida;
- 15 - (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}-N-metilpropanamida;
- 16 - (2R)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}propanamida;
- 20 17 - (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida;
- 18 - (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil}-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida;
- 19 - (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil}-N-[2-(2-hidroxi)etil]propanamida;
- 20 - (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil}-N-ciclopropilpropanamida.

El compuesto más preferido en la lista es el compuesto 1 y la sal de sodio correspondiente.

- 25 Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la quimiotaxis de PMNs humanos inducida por CXCL1.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) se aíslan generalmente en forma de sus sales de adición con bases farmacéuticamente aceptables tanto orgánicas como inorgánicas.

Ejemplos de estas bases son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, (D,L)-lisina, L-lisina, y trometamina.

- 30 Los compuestos de la invención de fórmula (I) se evaluaron *in vitro* en cuanto a su capacidad para inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleados (en lo sucesivo denominados como PMNs) y monocitos inducidos por las fracciones de IL-8 y GRO- $\alpha$ . Para este propósito, con el fin de aislar los PMNs de sangre humana heparinizada, tomada de voluntarios adultos sanos, los mononucleados se eliminaron por medio de sedimentación en dextrano (según el procedimiento descrito por W.J. Ming *et al.*, J. Immunol., 138, 1469, 1987) y las células rojas
- 35 de la sangre se eliminaron por una solución hipotónica. La vitalidad celular se calculó por exclusión con azul de Tripán, mientras que la fracción de polimorfonucleados circulantes se estimó en el citocentrifugado después de la tinción con Diff Quick.

- En el ensayo de quimiotaxis inducida por CXCL8 se usó CXCL8 recombinante humana (Pepro Tech) como agente estimulante en los experimentos de quimiotaxis: la proteína liofilizada se disolvió en un volumen de HBSS que contenía 0,2% de albúmina de suero bobino (BSA), como para obtener una solución madre que tenía una concentración de 10<sup>-5</sup> M para ser diluida en HBSS a una concentración de 10<sup>-8</sup> M, para los ensayos de quimiotaxis.
- 40

Se evaluó la inhibición de la quimiotaxis inducida por GRO-  $\alpha$  en un ensayo análogo.

En los experimentos de quimiotaxis, los PMNs se incubaron con los compuestos de la invención de fórmula (I) durante 15' a 37° C en una atmósfera que contenía 5% de CO<sub>2</sub>.

Durante el ensayo de quimiotaxis [W. Falket et al., J. Immunol. Methods, 33, 239, 1.980] se utilizaron filtros libres de PVP con una porosidad de 5 micras y microcámaras adecuadas para la replicación.

5 Los compuestos de la invención de fórmula (I) se evaluaron a una concentración comprendida entre 10<sup>-6</sup> y 10<sup>-10</sup> M; para este fin se añadieron, a la misma concentración, tanto a los poros inferiores como a los poros superiores de la microcámara. La evaluación de la capacidad de los compuestos de la invención de fórmula (I) para inhibir la quimiotaxis de los monocitos humanos se llevó a cabo según un método descrito [Van Damme J. et al., Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989].

10 Los compuestos de fórmula (I) se han probado para evaluar su selectividad en un ensayo de migración utilizando células L1.2 transfectadas con CXCR1 y CXCR2. El ensayo se realizó utilizando filtros Transwell con un tamaño de poro de 5µm y siguiendo un procedimiento descrito [Imai, T. et al., J. Biol. Chem. 273, 1764, 1998]. Las células L1.2 son linfocitos pre-T murinos transfectados con un vector (pc-ADN- CXCR1 o CXCR2) que contiene el gen que codifica para la proteína específica (CXCR1 o CXCR2). Los compuestos de fórmula (I), evaluados *ex vivo* en la sangre *in toto* de acuerdo con el procedimiento descrito por Patrignani et al., en J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994, resultaron ser totalmente ineficaces como inhibidores de las enzimas ciclooxigenasa (COX).

20 En la mayoría de los casos, los compuestos de fórmula (I) no interfieren con la producción de PGE<sub>2</sub> inducida en macrófagos murinos por estimulación de lipopolisacáridos (LPS, 1 µg/ml) a una concentración comprendida entre 10<sup>-5</sup> y 10<sup>-7</sup> M. La inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub>, que puede grabarse, está mayoritariamente en el límite de la significación estadística, y más a menudo está por debajo de 15-20% del valor basal. La reducción de la eficacia en la inhibición de las COXs constituye una ventaja para la aplicación terapéutica de los compuestos de la invención en la medida en que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas constituye un estímulo para que las células de macrófagos amplifiquen la síntesis de TNF-α (inducida por LPS o peróxido de hidrógeno) que es un mediador importante de la activación neutrófila y el estímulo para la producción de la citoquina interleuquina-8.

25 Los inhibidores de la activación de CXCR2 encuentran aplicaciones útiles, como se detalló anteriormente, en particular en el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas en las que se supone que la activación de los receptores de CXCL8 y GRO-α desempeñan un papel fisiopatológico crucial en el desarrollo de la enfermedad. Específicamente, la activación de CXCR2 se supone que es esencial en la mediación de la actividad angiogénica de las quimioquinas CXC-ELR<sup>+</sup> mediada por CXCL8 en la proliferación celular epidérmica, la angiogénesis y el melanoma en modelos animales [Keane M.P. et al., J. Immunol., 172, 2853, 2004] y en pacientes con diferentes niveles de melanoma maligno [Varney M.L. et al., Am. J. Clin. Pathol., 2006,125, 209].

30 Además, los antagonistas de CXCR2 encuentran particularmente aplicaciones terapéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares importantes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (D.W.P Hay y H.M.Sarau., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1:242-247) y el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) [Trulock, E.P. Am. J. Respir. Crit Care Med. 155, 789, 1997].

35 Por lo tanto, es un objeto adicional de la presente invención proporcionar compuestos para uso en el tratamiento de la angiogénesis, el melanoma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), así como el uso de tales compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades como las descritas anteriormente.

40 Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo adecuado de los mismos, también están dentro del alcance de la presente invención.

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

50 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de esta invención se administran típicamente en la forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada será determinada típicamente sobre la base de las circunstancias relevantes incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por una variedad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la ruta de administración prevista, los compuestos se formulan preferiblemente ya sea como composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones líquidas o suspensiones a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para seres 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. Formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas previamente llenas, o jeringas previamente llenas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de ácido es normalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la deseada forma de dosificación.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, sabores y similares. Las formas líquidas, incluyendo las composiciones inyectables descritas a continuación, se almacenan siempre en ausencia de la luz, a fin de evitar cualquier efecto catalítico de la luz, tales como la formación de hidroperóxido o peróxido. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de 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 aroma de naranja.

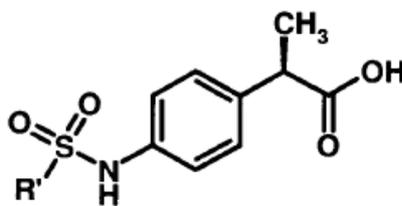
Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, el derivado ácido de fórmula (1) en tales composiciones es típicamente un componente menor, que oscila con frecuencia entre 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares. La dosis diaria media dependerá de diversos factores, tales como la gravedad de la enfermedad y las condiciones 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. Las dosis más altas se pueden administrar también gracias a la baja toxicidad de los compuestos de la invención durante largos periodos de tiempo.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administradas oralmente o inyectables son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares se establecen en la Parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", edición 18, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o con sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos también se puede encontrar en los materiales incorporados en el Manual de Remington como anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por dos procedimientos diferentes.

El primero comprende la reacción del compuesto de fórmula (II),



(II)

en donde R' tiene el mismo significado que los reportados para los compuestos de fórmula (I), con una amina de fórmula NHR, en donde R tiene el mismo significado que los reportados para los compuestos de fórmula (I); mientras que la segunda comprende la reacción de (2R)-2-(4-aminofenil)-propanamida con un cloruro de sulfonilo de fórmula R'SO<sub>2</sub>Cl, en donde R' tiene los mismos significados que los de la fórmula (I).

La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

## Ejemplos

Los cloruros de alquilo y arilsulfonilo usados como reactivos en la síntesis de compuestos de fórmula (I) son productos conocidos, generalmente disponibles comercialmente o pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía.

## 5 (2R)-2-(4-aminofenil)propanamida

Se disolvió el ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico (6 g, 30,6 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (80 ml) y se añadió 1,1-carbonildiimidazol (5,58 g, 34,41 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se burbujeó amoníaco gaseoso en la solución hasta la desaparición completa de la sustancia intermedia como se examinó mediante análisis por infrarrojo (8 horas). Se añadió una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) a la solución orgánica y las dos fases se enfrentaron y separaron. La fase orgánica se lavó una vez más con agua (2 x 25 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para dar (2R)-2-(4-nitrofenil)propanamida en forma de un sólido blanco (5,1 g, 26,15 mmoles).

Se disolvió (2R)-2-(4-nitrofenil)propanamida (4,9 g, 25,2 mmoles) en una mezcla de THF (30 ml) y  $\text{CH}_3\text{OH}$  (30 ml) y la solución resultante se enfrió a  $T = 0-5^\circ \text{C}$ . Se añadió formiato de amonio (8 g, 126 mmoles) y, a continuación, también Pd/C al 10% (1,6 g) en porciones y con cuidado. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, hasta la desaparición completa del material de partida (por CCC). Después de la filtración al vacío sobre una torta de celita, y evaporación de los disolventes a presión reducida, se aisló (2R)-2-(4-aminofenil)propanamida pura como un polvo blanco (4 g, 24,24 mmoles). Rendimiento 96,2%. Punto de fusión  $110-112^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c = 0,6,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-1,9^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,35 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,52 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

## (2R)-2-{4-[(isopropil-sulfonil)amino]fenil}propanamida (1)

Se disolvió (2R)-2-(4-amino-fenil)propanamida (0,5 g, 3,05 mmoles) en piridina (2 ml) y se añadió cloruro de 2-propanosulfonilo (0,53 ml, 3,66 mmoles). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la desaparición completa de la amida de partida, la solución se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2 x 5 ml), con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para dar (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}propanamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (667 mg, 2,47 mmoles). Rendimiento 81 %. pf  $125-127^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c = 0,3,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-12,7^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,65 (s ancho, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ), 7,40 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,80 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,52 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,15 (m, 1H), 1,22 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,18 (d, 6H, J = 7 Hz).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y a partir de los cloruros de sulfonilo apropiados, se prepararon las siguientes amidas:

(2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida (2); sólido ceroso;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c=0,5,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-8,3^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,52-7,45 (m, 2H+NH), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,55 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 5,28 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,48 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,42 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-{4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida (3); sólido ceroso;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c=0,5,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-10^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (s ancho, 1H, NH), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,55 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 5,28 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,48 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,42 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}propanamida (4); sólido ceroso;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c=0,5,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-12,5^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,65 (s ancho, 1H, NH), 7,40 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,80 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,64 (s, 3H), 3,52 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,22 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-{4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}propanamida (5); polvo blanco; pf  $152-153^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c=0,5,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-13,5^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,92 (m, 2H), 7,74-7,62 (m, 3H+NH), 7,40 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,88 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,60 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,40 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-{4-[(4-metilfenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida (6); polvo blanco; pf  $138-140^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c=0,2,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-7,1^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,28-7,15 (m, 4H), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,45 (s ancho, 1H, NH), 5,25 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,52 (q, 1H, J = 7 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,47 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-{4-[(4-metoxifenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida (7); polvo blanco; pf  $118-120^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c=0,2,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-3,6^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,52 (s ancho, 1H, NH), 5,25 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,85 (s, 3H), 3,55 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-(4-[(bencilsulfonil)amino]fenil)propanamida (8); polvo blanco; pf  $68-70^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c = 0,2,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $-2,5^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,35 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,21 (s ancho, 1H, NH), 5,31 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ), 4,35 (s, 2H), 3,58 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,57 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-(4-[[4-(clorofenil)sulfonyl]amino]fenil)propanamida (9); polvo blanco; pf 150-153° C;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,2, CH<sub>3</sub>OH): -3,6°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,68 (s ancho, 1H, NH), 5,28 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>), 3,55 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

5 (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]amino]fenil)propanamida (10); polvo blanco; pf 178-180° C;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,2, CH<sub>3</sub>OH): -2,5°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (s ancho, 1H, NH), 7,90 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,45-5,30 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>), 3,48 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-(4-[[4-(tien-2ilsulfonyl)amino]fenil]propanamida (11); polvo blanco; pf 58-60° C;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,2, CH<sub>3</sub>OH): -3,5°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,75 (s ancho, 1H, NH), 5,35 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>), 3,58 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz).

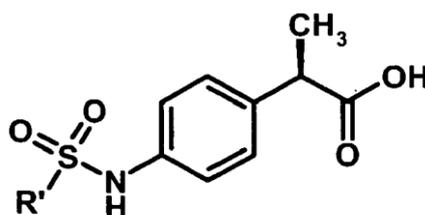
10 (2R)-2-(4-[[4-(ciclopentilsulfonyl)amino]fenil]propanamida (12); sólido ceroso;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,5, CH<sub>3</sub>OH): -10,2°; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75 (s ancho, 1H, NH), 7,40 (s ancho, 1H, CONH<sub>2</sub>), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,88 (s ancho, 1H, CONH<sub>2</sub>), 3,60 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,34 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,40 (d, 3H, J = 7 Hz).

15 (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)sulfonyl]amino]fenil)propanamida (13); sólido ceroso;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,5, CH<sub>3</sub>OH): -24,5°; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s ancho, 1H, NH), 7,65 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,40 (s ancho, 1H, CONH<sub>2</sub>), 7,12 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,85 (s ancho, 1H, CONH<sub>2</sub>), 3,52 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,40 (d, 3H, J = 7 Hz).

(2R)-2-(4-[[4-(isopropilsulfonyl]amino]fenil)-N-metilpropanamida (14)

20 Se disolvió el ácido (2R)-2-[[4-(isopropilsulfonylamino]fenil]propanoico, preparado como se describe en el documento de patente internacional WO 03/042625, (0,65 g, 2,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml); se añadieron el hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (WSC) (0,46 g, 2,4 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT) (0,324 g, 2,4 mmoles) y la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió una mezcla de hidrocloreto de metilamina (0,155 g, 2,43 mmoles) y trietilamina (0,33 ml, 2,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) gota a gota y la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la capa orgánica se lavó con 1N HCl (2 x 10 ml) y con H<sub>2</sub>O (2 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó al vacío para dar (2R)-2-[[4-(isopropilsulfonyl]amino]fenil)-N-metilpropanamida como un sólido ceroso (0,63 g, 2,23 mmoles). Rendimiento 93%.  $[\alpha]_D^{25}$  (c=1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH): -20,5°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s ancho, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,30 (s ancho, 1H, NH), 3,52 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,15 (m, 1H), 2,78 (d, 3H, J = 3 Hz), 1,22 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,18 (d, 6H, J = 7 Hz).

30 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y empezando con los hidrocloreto de las aminas adecuadas disponibles comercialmente y los ácidos propanoicos de la fórmula (II)



II

En donde R' es como se definió anteriormente, se prepararon las amidas siguientes:

35 (2R)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-[[4-(isopropilsulfonyl]amino]fenil)propanamida (15); polvo blanco; pf 132-135° C;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH): -22,5°; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (s ancho, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 8,35 (s ancho, 1H, NH), 7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,50-7,35 (s ancho, 1H, CONH<sub>2</sub>), 7,15-7,05 (s ancho, 1H, CONH<sub>2</sub>), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,05 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,15 (m, 1H), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,35 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,18 (d, 6H, J = 7 Hz).

40 (2R)-2-[[4-(isopropilsulfonyl]amino]fenil)-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida (16); sólido vítreo;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,5, CH<sub>3</sub>OH): -8,4°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s ancho, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 8,75 (s ancho, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,25 (s, 1H), 3,82 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,15 (m, 1H), 1,24 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 7 Hz).

(2R)-2-[[4-[[2-(clorofenil)sulfonyl]amino]fenil]-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida (17); sólido ceroso;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,5, CH<sub>3</sub>OH): -5,5°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,50 (s ancho, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 8,72 (s ancho, 1H, NH), 8,10 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,48 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,42 (d, 3H, J = 7 Hz).

45 (2R)-2-[[4-[[2-(clorofenil)sulfonyl]amino]fenil]-N-[2-(2-hidroxi)etil]propanamida (18); aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,5, CH<sub>3</sub>OH): -4,5°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,50 (s ancho, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 8,10 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,32-7,27

(m, 1H), 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,10 (s ancho, 1H, NH), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,55-3,40 (m, 6H), 2,05 (s ancho, 1H, OH), 1,52 (d, 3H, J = 7 Hz).

- 5 (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil)-N-ciclopropilpropanamida (19); aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,5, CH<sub>3</sub>OH): -11,5°; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,50 (s ancho, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 8,10 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,45 (s ancho, 1H, NH), 3,50 (q, 1H, J = 7 Hz), 2,75-2,62 (m, 1H), 1,52 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,8 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Sal sódica de (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil]amino}fenil)propanamida

- 10 Se disolvió en CH<sub>3</sub>OH (15 ml) (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil]amino}fenil)propanamida (1) (500 mg, 1,85 mmoles). Se añadió NORMEX 1N NaOH (1,85 ml, 1,85 mmoles) gota a gota y la solución resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente, se añadió agua (3 ml) y la solución clara se congeló y después se liofilizó para dar la sal sódica de (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil]amino}fenil)propanamida como un polvo amarillo pálido (541 mg, 1,85 mmoles). Rendimiento cuantitativo.  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0,4, CH<sub>3</sub>OH): -11,75°; <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) δ 7,32 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,82 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,35 (m, 1H), 1,54 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,35 (d, 6H, J = 7 Hz).

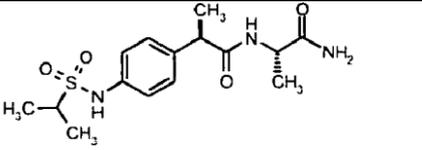
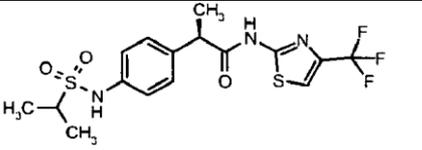
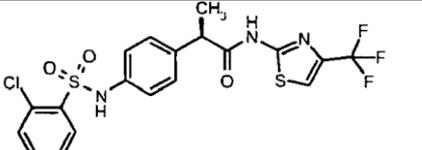
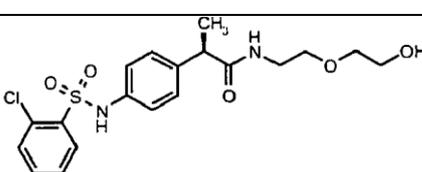
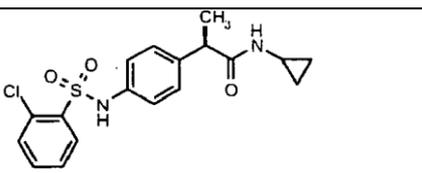
- 15 Las sales sódicas de los compuestos 2-19 se han preparado siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente.

**Tabla I** presenta la actividad biológica de compuestos ejemplarizantes de la presente invención.

**Tabla I**

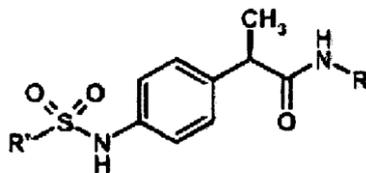
Nombre	Estructura	CXCL1 (% de inhibición a 10 <sup>-8</sup> M)	CXCL8 (% de inhibición a 10 <sup>-7</sup> M)
(2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil]amino}fenil)propanamida (1)		67±7	7±18
(2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil)propanamida (2)		41±7	19±5
(2R)-2-{4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino}fenil)propanamida (3)		39±10	14±5
(2R)-2-{4-[(metilsulfonil]amino}fenil)propanamida (4)		75±7	10±7
(2R)-2-{4-[(fenilsulfonil]amino}fenil)propanamida (5)		44±9	15±10

(2R)-2-(4-[[4-(4-metilfenil)sulfonyl]amino]fenil)propanamida (6)		65±4	12±10
(2R)-2-(4-[[4-(4-metoxifenil)sulfonyl]amino]fenil)propanamida (7)		71±11	9±7
(2R)-2-(4-[[4-(bencilsulfonyl)amino]fenil]propanamida (8)		58±6	14±9
(2R)-2-(4-[[4-(4-clorofenil)sulfonyl]amino]fenil)propanamida (9)		53±12	20±4
(2R)-2-(4-[[4-(4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]fenil]propanamida (10)		69±5	15±7
(2R)-2-(4-[[4-(tien-2ilsulfonyl)amino]fenil]propanamida (11)		50±2	17±4
(2R)-2-(4-[[4-(ciclopentilsulfonyl)amino]fenil]propanamida (12)		67±7	21±10
(2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)sulfonyl]amino]fenil)propanamida (13)		75±11	24±7
(2R)-2-(4-[[4-(isopropilsulfonyl)amino]fenil]-N-metilpropanamida (14)		64±8	8±9

(2R)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-{4-[(isopropilsulfonil]amino}fenil)propanamida ( <b>15</b> )		58±2	10±8
(2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil]amino}fenil)-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida ( <b>16</b> )		49±10	11±7
(2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil)-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida ( <b>17</b> )		40±12	14±11
(2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil)-N-[2-(2-hidroxi)etil]propanamida ( <b>18</b> )		59±5	6±7
(2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil)-N-ciclopropilpropanamida ( <b>19</b> )		60±8	19±4

## REIVINDICACIONES

1. Derivados de (2R)-2-fenilpropanamida de la fórmula (I):



I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5 en donde

R se selecciona de

H, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y fenilo;

- un grupo heteroarilo seleccionado de pirrol no sustituido, tiofeno, furano, indol, imidazol, tiazol, oxazol, piridina y pirimidina;

10 - un resto de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R", en donde R" es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, n es un número entero de 0 a 2;

o R, junto con el grupo NH al que está unido, es un grupo radical de amidas primarias de aminoácidos naturales tales como (2S)-2-aminopropanamida, (2S)-2-amino-3-fenilpropanamida, (2S)-2-amino-3-hidroxiopropanamida, (2S)-2-amino-3-carboxipropanamida, y (2S)-2,6-diaminohexanamida;

15 R' se selecciona de

- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> y trifluorometilo;

- fenilo sustituido o no sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y trifluorometilo;

- bencilo no sustituido;

20 - un grupo heteroarilo seleccionado de piridina no sustituida, pirimidina, pirrol, tiofeno, furano, indol, tiazol y oxazol;

y los siguientes compuestos de fórmula (I):

-(2R)-2-{4-(isopropil-sulfonil)amino}fenil)-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida y

-(2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil)-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida.

25 2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R se selecciona de:

H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, L-2-amino-1-metil-2-oxoetilo;

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

R' se selecciona de:

30 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo, bencilo; fenilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, y tiofeno.

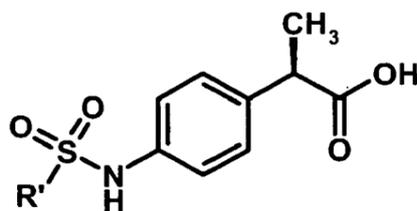
3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2 seleccionados de:

(2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}propanamida;

(2R)-2-{4-[(isopropilsulfonil)amino]fenil}propanamida sal sódica;

(2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonil]amino}fenil}propanamida;

- (2R)-2-{4-[(2,6-diclorofenil)sulfonylamino]fenil}propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(metilsulfonylamino)fenil]propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(fenilsulfonylamino)fenil]propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(4-metilfenil)sulfonylamino]fenil}propanamida;  
 5 (2R)-2-{4-[(4-metoxifenil)sulfonylamino]fenil}propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(bencilsulfonylamino)fenil]propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(4-clorofenil)sulfonylamino]fenil}propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonylamino]fenil}propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(tien-2ilsulfonylamino)fenil]propanamida;  
 10 (2R)-2-{4-[(ciclopentilsulfonylamino)fenil]propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(trifluorometil)sulfonylamino]fenil}propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonylamino)fenil]-N-metilpropanamida;  
 (2R)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-{4-[(isopropilsulfonylamino)fenil]propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonylamino)fenil]-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida;  
 15 (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonylamino]fenil}-N-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonylamino]fenil}-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]propanamida;  
 (2R)-2-{4-[(2-clorofenil)sulfonylamino]fenil}-N-ciclopropilpropanamida
4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que son: (2R)-2-{4-[(isopropilsulfonylamino)fenil]propanamida y su sal de sodio.
- 20 5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como medicamentos.
6. El uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican la quimiotaxis humana de PMNs inducida por CXCL1.
7. El uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del melanoma, angiogénesis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS).
- 25 8. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 en mezcla con un vehículo adecuado del mismo.
9. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la reacción del compuesto de fórmula (II),



- 30 II
- en donde R' tiene el mismo significado como se define en la reivindicación 1, con una amina de fórmula NHR, en donde R tiene el mismo significado como se define en la reivindicación 1.
10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la reacción de (2R)-2-(4-aminofenil)propanamida con un cloruro de sulfonylo de fórmula R'SO<sub>2</sub>Cl, en donde R' tiene el mismo significado como se define en la reivindicación 1.
- 35