

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 634**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/48** (2006.01)

**C07D 277/42** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 31/421** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09783167 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2346841**

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

30 Prioridad:

**18.09.2008 EP 08164605**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.04.2015**

73 Titular/es:

**DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)  
Via S. Martino Della Battaglia 12  
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 534 634 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-propiónicos y derivados y composiciones farmacéuticas que los contienen

**Breve descripción de la invención**

5 La presente invención se refiere a ácidos (R,S) 2-aril-propiónicos y derivados, su enantiómero individual (S) y a composiciones farmacéuticas que los contienen, que se usan en la prevención y tratamiento del daño tisular debido al reclutamiento exacerbado de neutrófilos polimorfonucleados (leucocitos PMN) en los lugares de una inflamación.

**Estado de la técnica**

10 Células específicas de la sangre (macrófagos, granulocitos, neutrófilos, polimorfonucleados) responden a un estímulo químico mediante la migración a lo largo del gradiente de concentración del agente estimulante, a través de un proceso llamado quimiotaxis. Las quimiocinas constituyen una gran familia de citocinas quimiotácticas que ejercen su acción a través de una interacción con los receptores pertenecientes a la familia 7TM-GPCRs. El sistema de quimiocinas es crucial para la regulación y el control del movimiento de leucocitos homeostáticos basal e inflamatorio. Las consecuencias funcionales de la activación del receptor de quimiocinas incluyen la locomoción de leucocitos, la desgranulación, la transcripción de genes, y los efectos mitogénicos y apoptóticos.

15 Otros factores quimiotácticos que no pertenecen a la familia de GPCRs son conocidos, incluyendo los productos de degradación del complemento C5a, algunos péptidos 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 una variedad de citoquinas, incluyendo la interleucina-8 (CXCL8).

20 CXCL8 (interleucina-8) es un factor quimiotáctico endógeno producido por la mayoría de las células nucleadas, tales como fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y epiteliales. Perteneciente a la familia de este factor quimiotáctico es una serie de quimiocinas similares a CXCL8 como [GRO,  $\alpha,\beta,\gamma$  y NAP-2], que se unen a los receptores de CXCL8 CXCR1 y CXCR2 (Chang et al, J. Immunol., 148, 451, 1992). Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra la infección bacteriana, debido a la capacidad de estas células a migrar desde la sangre periférica a través de las uniones endoteliales y las matrices de tejido hacia los sitios de acción (es decir, a lo largo de gradientes de concentración del factor quimiotáctico) donde actúan atacando a los microorganismos, eliminando a las células dañadas y reparando los tejidos (M.A. Goucerot-Podicalo et al., Pathol. Biol (París), 44, 36,1996).

30 En algunas condiciones patológicas, marcadas por el reclutamiento exacerbado de neutrófilos, un daño más grave en el tejido en este sitio está asociado con la infiltración de neutrófilos. El papel de la activación neutrófila en la determinación de los daños asociados con la reperfusión post-isquemia e hiperoxia pulmonar ha sido ampliamente demostrado. Los modelos experimentales [N. Sekido et al., Nature, 365, 654, 1993 y T. Matsumoto et al, Lab. Investig., 77, 119, 1997] y los estudios clínicos (A Mazzone et al., Recent Prog Med., 85, 397, 1994; G. Receipts et al., Atheroscl., 91, 1, 1991) han demostrado la correlación directa entre el daño celular y el grado de infiltración de leucocitos PMN, CXCL8 siendo el activador más específico y poderoso de los mismos.

35 La función específica de CXCL8 como causa de los daños después de la reperfusión post isquemia en pacientes afectados por infarto agudo de miocardio ha sido demostrada (Y. Abe et al., Br. Hart. J., 70, 132, 1993). Estudios experimentales han demostrado reclutamiento y afluencia en el cerebro lesionado de leucocitos vasculares, principalmente PMNs, a principios del período post-isquemia y, más tarde, monocitos/macrófagos, expresión de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión (U. Dirnagl et al., Trends Neurosci., 22, 391, 1999). Los PMNs activados contribuyen a la lesión cerebral, causando la oclusión microvascular y la producción de mediadores tóxicos, como citocinas, oxígeno reactivo y metabolitos de nitrógeno y mediadores lipídicos (V. Witko-Sarsat et al., Lab. Invest., 80, 617, 2000). El papel de la infiltración de PMN en el desarrollo del daño inducido por isquemia y las estrategias para reducir la acumulación de PMN se han estudiado en modelos animales de isquemia cerebral transitoria (N. Jiang et al., Brain Res., 788, 25, 1998). Se ha planteado la hipótesis de que las quimiocinas CXC quimioattractivas de PMN, incluyendo CXCL8, están implicadas en la acumulación y activación cerebral post-isquémica de leucocitos (R.M. Ransohoff et al., Trends Neurosci., 21, 154, 1998). De hecho, aumentos sistémicos de CXCL8 han sido reportados en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y un aumento transitorio análogo de CINC, una quimiocina de neutrófilo de la rata tipo CXCL8 relacionada con CXCL8 en seres humanos, se observó en las áreas cerebrales isquémicas (Y. Yamasaki et al., Stroke, 16, 318, 1995). Varios estudios de neuroprotección utilizando el enfoque de anticuerpos anti-CXCL8, han tenido éxito en el conejo y la rata, lo que confirma el potencial de la terapia de focalización de CXCL8 en la isquemia cerebral (T. Matsumoto et al., Lab. Invest., 77, 119, 1997, Y. Yamasaki et al., Brain Res., 759, 103, 1997, S. Yamagami et al., J. Leukoc. Biol., 65, 744, 1999).

50 La focalización en quimiocinas y/o sus receptores es un enfoque prometedor también en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y rechazo de trasplantes. Una compleja red de moléculas de adhesión y quimiocinas coordinan la migración celular,

trabajando en concierto para inducir una respuesta inflamatoria y varios estudios han explorado el papel de los receptores de quimiocinas en la patogénesis de enfermedades crónicas (J.J. Haringman et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 63, 1186, 2004).

5 La participación de diferentes quimiocinas también se ha reportado en la patogénesis de varias dermatosis como el penfigoide buloso (BP), una enfermedad subepidérmica de ampollas asociada con la producción de autoanticuerpos al autoantígeno 180 KD BP hemidesmosomal (BP 180). Entre ellas CXCL8 ha sido implicada en el proceso inflamatorio de ambos BP humano y BP murino experimental. Se detectaron altos niveles de CXCL8 en las lesiones de la piel o los sueros de los pacientes de BP y, en un modelo experimental de ratón de BP, las inyecciones de CXCL8 facilitaron la formación de ampollas en ratones deficientes en mastocitos o C5 que de otra manera son resistentes a la inducción de ampollas (Z. Liu et al., *J. Clin. Invest.*, 95, 1539, 1995). Además se demostró que los anticuerpos para BP 180 median una liberación dependiente del tiempo y de la dosis de CXCL8 a partir de queratinocitos epidérmicos normales cultivados (E. Schmidt et al., *J. Invest. Dermatol.* 115, 842, 2000).

15 Como se ha informado anteriormente, la actividad biológica de CXCL8 está mediada por la interacción de CXCL8 con los receptores de membrana CXCR1 y CXCR2 que pertenecen a la familia de siete receptores transmembrana y se expresan en la superficie de los neutrófilos humanos y de varios tipos de células T (L. Xu et al., *J. Leukocyte Biol.*, 57, 335, 1995). Aunque se sabe que la activación de CXCR1 juega un papel crucial en la quimiotaxis mediada por CXCL8, se ha supuesto recientemente que también la activación de CXCR2 podría desempeñar un papel fisiopatológico en las enfermedades inflamatorias crónicas. AR es un trastorno inflamatorio sistémico crónico que ataca principalmente las articulaciones causando una sinovitis proliferativa que a menudo progresa a la destrucción del cartílago articular y anquilosis de las articulaciones. Las células T activadas, monocitos/macrófagos y neutrófilos (PMN) son los tipos de células predominantes implicadas en la inflamación sinovial. Extravasación de leucocitos a través de la barrera endotelial en el líquido sinovial y tejido sinovial se considera un evento crucial en la patogénesis de la AR (Z. Szekanecz et al., *J. Invest. Med.*, 44, 124, 1996). El aumento de tráfico de células es causada por un aumento de la expresión de mediadores pro inflamatorios (citocinas y quimiocinas) y de moléculas de adhesión (Z. Szekanecz et al., *Sem. Immunol.*, 15, 15, 2003). En particular, varias citocinas quimiotácticas han sido implicadas directamente en el reclutamiento y la activación de los PMNs y células mononucleares durante el desarrollo de la AR. El papel patógeno específico de CXCL8, CXCL5, CXCL1 y CXCL6 en la sinovitis de AR se ha demostrado claramente y está claramente asociado a la función específica de las quimiocinas CXC en el reclutamiento de neutrófilos y también en la promoción de la angiogénesis. Hasta la fecha, varios estudios apoyan el concepto de que CXCL8 y CXCL1 son los principales mediadores de la inflamación y la destrucción articular en la AR y niveles elevados de estas quimiocinas se detectan en los tejidos y fluidos sinoviales de pacientes con AR (A.E. Koch et al., *J. Immunol.*, 147, 2187, 1991). Evidencias similares se han recogido en varios modelos animales y en un modelo de artritis aguda inducida por la inyección de LPS o cristales de urato monosódico en la articulación de la rodilla del conejo, el reclutamiento de PMNs fue bloqueado por el tratamiento con un anticuerpo neutralizador, específico para CXCL8 con una protección contemporánea de la inflamación de las articulaciones y el daño tisular (P.L. Podolin et al., *J. Immunol.* 169, 6435, 2002). En contraste con los reactivos que neutralizan la actividad de una única quimiocina, el antagonista de un receptor multiligando, tal como CXCR2, podría bloquear la actividad de todos los mediadores que actúan a través del receptor, superando en parte la redundancia del sistema y por lo tanto induciendo efectos biológicos más profundos (K.J. Katschke et al., *Arthritis Rheum.*, 44,1022, 2001). Los estudios sobre la contribución de enantiómeros individuales (S) y (R) de ketoprofeno a la actividad antiinflamatoria del racemato y sobre su papel en la modulación de la quimiocina demostraron (P. Ghezzi et al., *J. Exp. Pharm. Ther.*, 287, 969, 1998) que los dos enantiómeros y sus sales pueden inhibir de una manera dependiente de la dosis la quimiotaxis y el aumento en la concentración intracelular de iones de  $Ca^{2+}$  inducido por CXCL8 en leucocitos PMN humanos (documento de patente europea EP0935961). Se ha demostrado posteriormente (C. Bizzarri et al., *Biochem. Pharmacol.* 61, 1429, 2001) que ketoprofeno comparte la actividad de inhibición de la actividad biológica de CXCL8 con otras moléculas que pertenecen a la clase de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como flurbiprofeno e ibuprofeno. Las mezclas racémicas, y los enantiómeros (R) y (S) de los ácidos 2-arilpropiónicos demostraron ser inhibidores de la quimiotaxis de PMN inducida por CXCL8 e inhibidores de la desgranulación de los PMN (documento de patente internacional WO 03/043625), sin ninguna actividad en COXs. Los compuestos de la invención, tanto como mezcla racémicas como como enantiómeros (S), todavía carecen de cualquier actividad en COXs, pero, sustituidos en la posición 4 del anillo de fenilo con heterociclos sustituidos, tales como 2-aminotiazoles o 2-aminoxazoles, son mucho más potentes en la inhibición de la quimiotaxis inducida por CXCL8 (activos en el intervalo nanomolar bajo) si se compara con los compuestos descritos anteriormente (activos en el intervalo micromolar). (R) amidas y (R) sulfonamidas (documentos de patente internacional WO 01/58852 y WO 00/24710) han sido descritas como inhibidores eficaces de la quimiotaxis inducida por CXCL8 en PMNs.

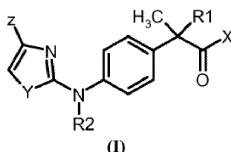
Hemos encontrado ahora sorprendentemente que también los derivados de (S) amidas y (S) sulfonamidas de los ácidos 2-arilpropiónicos, oportunamente sustituidos en la posición 4 del anillo de fenilo con heterociclos sustituidos, tales como 2-aminotiazoles o 2-aminoxazoles, comparten una buena actividad biológica en la inhibición de la quimiotaxis inducida por CXCL8 PMN.

60

**Descripción detallada de la invención**

Las nuevas moléculas pertenecen a una nueva clase de ácidos 2-aril-propiónico y derivados sustituidos en la posición 4 por 2-amino-heterociclos. Con la introducción de los sustituyentes descritos a continuación para los compuestos de fórmula (I), también (S) amidas y (S) sulfonamidas derivadas de los ácidos carboxílicos parentales, son buenos inhibidores de la quimiotaxis inducida por CXCL8. Este aspecto es sorprendente, debido a la generalmente observada falta de actividad de inhibición de CXCL8 de (S)-2-aril-propanamidas pertenecientes a otras clases químicas de compuestos ya reivindicados (documentos de patente internacional WO 01/58852 y WO 00/24710).

Así, la presente invención proporciona ácidos (R,S)-2-aril-propiónicos y derivados de fórmula (I)



10 y sus enantiómeros (S) individuales,  
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,  
en donde  
**R<sub>1</sub>** se selecciona de  
15 - H y CH<sub>3</sub>;  
X es OH o un resto de la fórmula NHR<sub>3</sub>  
en donde  
**R<sub>2</sub>** se selecciona de  
- H y alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
20 **R<sub>3</sub>** se selecciona de  
- H, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;  
- Alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo carboxi (COOH);  
- Un residuo de fórmula SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
25 **Y** es un heteroátomo seleccionado entre  
- S, O y N  
**Z** es un resto seleccionado entre  
- halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, carboxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo, alcanosulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sulfonilmetilo lineal o ramificado.  
30 Siempre que dichos compuestos no sean el ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico, el ácido (2R)-2-(4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico, el ácido (2R)-2-(4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico, el ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico, el ácido (2R)-2-(4-[(4-metil-1,3-oxazol-2-il)amino]fenil)propanoico, y la (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]aminofenil)propanamida, como se revela en el documento de patente internacional WO2009050258. Los compuestos preferidos según la invención son aquellos en donde:

**R<sub>1</sub>** es CH<sub>3</sub>

**R<sub>2</sub>** se selecciona de

- H y CH<sub>3</sub>;

X es OH;

Y se selecciona entre

- S y O

5 Z se selecciona de

- halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo, alcanosulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada.

Los compuestos preferidos de la invención son:

- 1- ácido 2-[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)aminofenil]propiónico;
  - 10 2- ácido 2-metil-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico;
  - 3- ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico;
  - 3a sal sódica del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico;
  - 4- ácido 2-[4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico;
  - 5- ácido (2S)-2-[4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico;
  - 15 6- ácido 2-[4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico;
  - 7- ácido (2S)-2-[4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico;
  - 8- ácido 2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;
  - 9- ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;
  - 10- (2S)-N-hidroxi-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanamida;
  - 20 11- (2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida;
  - 12- (2S)-N-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida;
  - 13- (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida;
  - 14- (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;
  - 15- (2S)-2-[4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanamida;
  - 25 16- ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoil]amino]propanoico];
  - 17- ácido (2S)-3-metil-2-[[[(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoil]amino]butanoico];
  - 18- ácido 2-[4-[(4-trifluorometil)-oxazol-2-il]amino]fenil propiónico;
  - 19- ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico;
  - 20- ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico;
  - 30 21- (2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanamida;
  - 22- (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanamida;
  - 23- (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;
  - 24- ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoil]amino]propanoico];
  - 25- (2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanamida.
- 35 Los compuestos más preferidos de la lista son el compuesto ácido 3[[2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico] y la sal de sodio 3a relacionada. 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 tales bases son: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, (D,L)-Lisina, L-Lisina, y trometamina.

5 Los compuestos de la invención de fórmula (I) se evaluaron *in vitro* en cuanto a su capacidad para inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares (denominados en lo sucesivo PMNs) y monocitos inducidos por las fracciones de CXCL8 y GRO- $\alpha$ . Para este propósito, con el fin de aislar los PMNs de sangre humana heparinizada, tomada de voluntarios adultos sanos, se eliminaron los mononucleados por medio de sedimentación sobre dextrano (W.J. Ming et al, J. Immunol, 138, 1469, 1987). La vitalidad celular se calculó por exclusión con azul de tripano, mientras que la relación de los polimorfonucleados circulantes se estimó en el citocentrifugado después de la tinción con Diff Quick.

10 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 bovino (BSA) con el fin de obtener una solución madre que tenía una concentración de  $10^{-5}$  M para ser diluida en HBSS hasta una concentración de  $10^{-9}$  M, para los ensayos de quimiotaxis.

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

15 En los experimentos de quimiotaxis, los PMNs se incubaron con los compuestos de la invención de fórmula (I) durante 15 minutos a 37<sup>0</sup> 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, 1980) se usaron filtros libres de PVP con una porosidad de 5 micras y microcámaras adecuadas para la replicación.

20 Los compuestos de la invención de la fórmula (I) se evaluaron a una concentración que varió entre  $10^{-6}$  y  $10^{-10}$  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 monocitos humanos se llevó a cabo de acuerdo con un método descrito (J. Van Damme et al., Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989).

25 Todos los compuestos de la invención demostraron un alto grado de selectividad hacia la inhibición de la quimiotaxis inducida por CXCL8 en comparación con la quimiotaxis inducida por C5a ( $10^{-6}$  M) o f-MLP ( $10^{-6}$  M).

30 Se encontró que los compuestos de fórmula (I), evaluados *ex vivo* en la sangre *in toto* según un procedimiento divulgado (Patrignani et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994) fueron totalmente ineficaces como inhibidores de las enzimas de ciclooxigenasa. De hecho, los compuestos de la invención no interfieren con la producción de PGE<sub>2</sub> en macrófagos murinos estimulados con lipopolisacáridos (LPS, 1 $\mu$ g/ml) en el intervalo de concentración de  $10^{-5}$  a  $10^{-6}$  M.

35 Debido a la ausencia de actividad inhibitoria de la COX en racematos y enantiómeros (S) de los ácidos 2-aril-propiónicos y derivados descritos, los compuestos de la invención representan nuevos ejemplos de ácidos 2-aril-propiónico y derivados con las características necesarias para un uso terapéutico en patologías relacionadas con la quimiotaxis de neutrófilos exacerbados y activación inducidas por CXCL8.

Es por lo tanto un objeto adicional de la invención el uso de compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de enfermedades que implican la quimiotaxis de PMNs en seres humanos inducida por CXCL8.

40 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia/reperfusión, específicamente en la protección de la lesión funcional inducida por la oclusión cerebral temporal de la arteria cerebral media (MCA).

45 Específicamente, el compuesto **3a** se evaluó en términos de eficacia en un modelo de isquemia cerebral transitoria en ratas inducida por la oclusión de la arteria cerebral media (MCA). Se investigó el efecto a corto plazo (24 horas) de **3a** en la actividad de la mieloperoxidasa cerebral (MPO), un marcador de infiltración de PMN, daño cerebral y déficits neurológicos. El compuesto fue eficaz en la reducción de la infiltración de PMN, y tamaño del infarto y en mejorar significativamente las funciones neurológicas.

50 Además, en vista de la evidencia experimental descrita anteriormente y del papel desempeñado por CXCL8 y congenéticos del mismo en los procesos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de enfermedades crónicas tales como el penfigoide bulboso, artritis reumatoide (M. Seiz et al., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), fibrosis idiopática (E.J. Miller, previamente citado, y P.C. Carre et al., J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991) y la glomerulonefritis (T. Wada et al., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994).

Por tanto, es un objeto adicional de la presente invención proporcionar el uso de compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión, el pénfigo ampoloso, la artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y, en particular, el uso en el tratamiento de la isquemia cerebral transitoria.

5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo adecuado de las mismas, también están dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleados convencionalmente, pueden, de hecho, ser puestos en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de los mismos, 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 unitaria 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 en proporción con el intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear.

15 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los ácidos de esta invención se administran típicamente en 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. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto realmente administrada será determinada típicamente por un médico, a la luz 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 de la paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por una variedad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la ruta prevista de administración, los compuestos se formulan preferiblemente ya sea como composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones líquidas a granel o suspensiones, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación exacta. 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. Formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringuillas de las composiciones líquidas prellenadas medidas con anterioridad 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 elaboración, útiles para formar la forma deseada de dosificación.

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

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

30 Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas por vía oral o inyectables son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18ª edición, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí como referencia.

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 Remington's Handbook anterior. La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos que no se interpretan para ser vistos como limitantes del alcance de la invención.

La preparación de los compuestos de fórmula (I) se llevó a cabo utilizando métodos sintéticos conocidos tanto para los ácidos como para las amidas y acilsulfonamidas relacionadas. Los intermedios clave para los compuestos racémicos y enantiómeros (S) son el racémico y enantiómero (S) 2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo y 2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo que fueron transformados en los derivados 4-heterociclo relacionados, hidrolizados a ácidos carboxílicos y, posteriormente, acoplados con sulfonamidas y aminas para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

### Sección Experimental

Lista de las abreviaturas:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: diclorometano; CHCl<sub>3</sub>: cloroformo; Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; AcOH: ácido acético; THF: tetrahidrofurano; LiHMDS: hexametildisilazida de litio; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; SOCl<sub>2</sub>: cloruro de tionilo; TEA: trietilamina.

Preparación de los compuestos intermedios

(2S)-2-(4-aminofenil)propanoato de metilo se obtiene por resolución óptica del ácido 2-(4-nitrofenil)propanoico comercial racémico según un procedimiento conocido (Akgun H. et al, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 46 (II), 891, 1996) y la posterior reducción del grupo nitro a amina con Fe/HCl en metanol.

2-(4-aminofenil)propanoato de metilo se obtiene directamente por la reducción del ácido 2-(4-nitrofenil)propanoico con Fe/HCl en metanol.

(S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo

En un matraz de 500 ml de fondo redondo equipado con un condensador y un agitador magnético, a temperatura ambiente se disolvió (2S)-2-(4-aminofenil)propanoato de metilo (17,5 g, 98 mmoles) en tolueno (300 ml) y. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,6 ml, 50 mmoles) se añadió lentamente a la solución. Se añadió tiocianato de sodio (10,29 g, 128 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se lavó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío para dar un producto bruto que, después de la purificación por cromatografía flash (n-hexano/EtOAc 1/1), proporcionó (S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo puro (10,7 g, 48,4 mmoles) como un sólido blanco (49%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (s ancho, 1H, CSNH), 7,40 (d, 2H, J=7 Hz), 7,20 (d, 2H, J=7 Hz), 6,20 (s ancho, 2H, CSNH<sub>2</sub>), 3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7 Hz).

(S)-2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo

Si siguiendo el mismo procedimiento descrito para (S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo y partiendo de (2S)-2-(4-aminofenil)propanoato de metilo (98 mmoles) y cianato de sodio (128 mmoles), después de la elaboración se aisló (S)-2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo como un sólido blanco (59%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (s ancho, 1H, CONH), 7,55 (d, 2H, J=7 Hz), 7,20 (d, 2H, J=7 Hz), 6,50 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>), 3,75 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7 Hz).

2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo

Si siguiendo el mismo procedimiento descrito para (S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo y partiendo de 2-(4-aminofenil)propanoato de metilo (98 mmoles), después de la elaboración se aisló 2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo como un sólido blanco (74%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (s ancho, 1H, CSNH), 7,40 (d, 2H, J=7 Hz), 7,20 (d, 2H, J=7 Hz), 6,20 (s ancho, 2H, CSNH<sub>2</sub>), 3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7 Hz).

2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo

Si siguiendo el mismo procedimiento descrito para (S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo y partiendo de 2-(4-aminofenil)propanoato de metilo (98 mmoles) y cianato de sodio (128 mmol), después de la elaboración se aisló 2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo como un sólido blanco (65%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (s ancho, 1H, CONH), 7,55 (d, 2H, J=7 Hz), 7,20 (d, 2H, J=7 Hz), 6,50 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>), 3,75 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7 Hz).



## Ejemplos

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

En un matraz de 250 ml de fondo redondo equipado con condensador y agitador magnético, se trató una solución de 2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (10,7 g, 48,4 mmoles) en 1,4-dioxano (200 ml) a temperatura ambiente con 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (5 ml, 48,4 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se destiló a vacío, el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío para dar puro 2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato de metilo (12,8 g, 38,7 mmoles) como un aceite amarillo (80%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,65 (s, 1H, NH), 7,30 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 3,75 (q, 1H, J=7 Hz), 3,65 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7 Hz).

- 10 Se calentó una solución de 2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) propanoato de metilo (12 g, 36,28 mmoles) en AcOH (50 ml) y HCl al 37% (17,5 ml) a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron y el producto bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a vacío. El aceite amarillo pálido resultante se trituró en n-hexano (150 ml) durante la noche. El compuesto puro **1** (7,8 g, 24,67 mmoles) se obtuvo como un sólido blanco por filtración (68% a partir del éster de metilo intermedio). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,25 (s ancho, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7 Hz), 7,25 (d, 2H, J=7 Hz), 7,00 (s, 1H), 3,80 (q, 1H, J=7 Hz), 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

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

- 20 Se burbujeó cloruro de trifluoroacetilo (3 mmoles) en una mezcla de 2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato (0,5 g, 1,5 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,41 g, 3,0 mmoles) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la desaparición del material de partida y la refrigeración a temperatura ambiente, THF se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y en solución de tampón H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pH=2,0, 10 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, las dos fases se separaron y la orgánica se lavó de nuevo con el mismo tampón (3 x 5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío para dar puro 2-(4-[[4-(trifluoroacetil)[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato de metilo (0,60 g, 1,4 mmoles) como un aceite transparente (94%). Se preparó LiHMDS por tratamiento de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (64 mmoles) con n-BuLi (1,6 M en n-hexano, 63 mmoles) según procedimientos conocidos. A una solución de LiHMDS (1,4 mmoles) en THF seco (5 ml) a T=-78° C, se añadió una solución de 2-(4-[[4-(trifluoroacetil)[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato (0,60 g, 1,4 mmoles) en THF seco (2 ml) gota a gota; la mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 hora, se añadió yodometano (62 µl, 1,5 mmoles) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron Et<sub>2</sub>O (10 ml) y una solución de tampón H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pH=2,0, 10 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo de nuevo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a vacío para dar un producto bruto que, después de la purificación por cromatografía flash, dio puro 2-metil-2-(4-[[4-(trifluoroacetil)[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato de metilo (0,40 g, 0,91 mmoles) como un aceite amarillo (65%).

- 35 A una solución del éster de metilo en THF (5 ml), se añadió NaOH 1 M (2,0 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con una solución de tampón H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pH=2,0, 5 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases, la acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml), se recogió los extractos orgánicos que se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para dar el compuesto puro **2** (0,29 g, 0,88 moles) en forma de un sólido amarillo ceroso (97%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,20 (s ancho, s, COOH), 9,25 (s ancho, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7 Hz), 7,25 (d, 2H, J=7 Hz), 7,00 (s, 1H), 1,55 (s, 6H).

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

- 45 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **1** y partiendo de (S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (10,7 g, 48,4 mmoles), después de tratamiento e hidrólisis del éster de metilo, se aisló el compuesto **3** (12,24 g, 38,72 mmoles) como un sólido blanco (80%).

[α]<sub>D</sub> = +37 (c = 1,2; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,25 (s ancho, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7 Hz), 7,25 (d, 2H, J=7 Hz), 7,00 (s, 1H), 3,80 (q, 1H, J=7 Hz), 1,55 (d, 3H, J=7 Hz).

(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato de sodio (**3a**)

- 50 En un matraz de 100 ml de fondo redondo equipado con un agitador magnético, se suspendió el compuesto **3** (7,26 g, 22,9 mmoles) en agua (30 ml) y se añadió lentamente NaOH 2 N (11,45 ml, 22,9 moles). La solución roja oscura resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró sobre un filtro de 0,45 µm y se liofilizó. Se obtuvo (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoato de sodio **3a** (7,51 g, 22,2 mmoles) como un sólido

blanco (97%). p.f. 142°-145° C.  $[\alpha]_D = -8,7$  (c = 0,62; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O): δ 9,00 (s ancho, 1H, NH), 7,30 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 3,55 (q, 1H, J=7 Hz), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

Ácido 2-[4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico (**4**)

5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **1** y partiendo de 2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (4,98 g, 20 mmoles) y 1-cloro-propan-2-ona (2,13 ml, 26 mmoles), después de la elaboración e hidrólisis del éster de metilo se aisló el compuesto puro **4** (2,5 g, 9,5 mmoles) por filtración (49% de rendimiento global a partir de 2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,25 (s ancho, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J=7 Hz), 7,30 (d, 2H, J=7 Hz), 6,60 (s, 1H), 3,65 (q, 1H, J=7 Hz), 2,25 (s, 3H), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

10 Ácido (2S)-2-[4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico (**5**)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **4** y partiendo de (S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (10 g, 45,23 mmoles), después de la elaboración e hidrólisis del éster metílico se aisló el compuesto **5** (10,72 g, 33,9 mmoles) como un sólido blanco (75%).

15  $[\alpha]_D = +20$  (c = 0,2; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,25 (s ancho, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J=7 Hz), 7,30 (d, 2H, J=7 Hz), 6,60 (s, 1H), 3,65 (q, 1H, J=7 Hz), 2,25 (s, 3H), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

Ácido 2-[4-[(4-*terc*-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico (**6**)

20 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **1** y partiendo de 2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (2,49 g, 10 mmoles) y 1-bromopinacolona (1,75 ml, 13 mmoles), después de la elaboración y de la hidrólisis del éster metílico, se aisló por filtración el compuesto **6** puro (1,75 g, 5,7 mmoles) (38% de rendimiento global a partir de 2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,20 (s ancho, 1H, NH), 7,55 (d, 2H, J=7 Hz), 7,20 (d, 2H, J=7 Hz), 6,45 (s, 1H), 3,60 (q, 1H, J=7 Hz), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz), 1,25 (s, 9H).

Ácido (2S)-2-[4-[(4-*terc*-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico (**7**)

25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **6** y partiendo de (S)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (10 g, 45,23 mmoles), después de la elaboración e hidrólisis del éster metílico, se aisló el compuesto **7** (11,14 g, 36,6 mmoles) como un sólido blanco (81%).

$[\alpha]_D = +25,8$  (c = 1; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,20 (s ancho, 1H, NH), 7,55 (d, 2H, J=7 Hz), 7,20 (d, 2H, J=7 Hz), 6,45 (s, 1H), 3,60 (q, 1H, J=7 Hz), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz), 1,25 (s, 9H).

Ácido 2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (**8**)

30 A una solución del producto intermedio 2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoato de metilo (0,1 g, 0,303 mmoles) y CsOH·H<sub>2</sub>O (0,046 g, 2,75 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 ml) se añadió yodometano (17,5 µl, 0,275 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de inactivar con solución de tampón H<sub>3</sub>P<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pH=2,0, 10 ml), la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para dar un producto bruto que, después de la purificación por cromatografía flash, dio 2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoato de metilo (0,074 g, 0,215 moles) como un aceite amarillo (71%).

40 A una solución del éster de metilo en THF (5 ml), se añadió 1 M NaOH (1,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de inactivar con una solución de tampón H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pH=2,0, 5 ml), la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml), los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para dar el compuesto **8** puro (0,070 g, 0,214 moles) en forma de sólido amarillo pálido (97%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50-7,30 (m, 5H); 3,70 (q, 1H, J=7 Hz); 3,45 (s, 3H); 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

Ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (**9**)

45 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **8** y partiendo de (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoato de metilo (0,1 g, 0,303 mmoles), después de la elaboración se aisló el compuesto **9** (0,055 g, 0,168 mmoles) como un sólido vítreo de color amarillo (55%).

$[\alpha]_D = +21$  ( $c = 0,5$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,50-7,30 (m, 5H); 3,70 (q, 1H,  $J=7$  Hz); 3,45 (s, 3H); 1,35 (d, 3H,  $J=7$  Hz).

(2S)-N-hidroxi-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida (**10**)

5 Se agitó en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético, una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,046 g, 0,66 mmoles) y TEA (121  $\mu\text{l}$ , 0,88 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos.

10 Se calentó por separado una solución del compuesto **3** (0,070 g, 0,22 mmoles) en  $\text{SOCl}_2$  (3 ml) a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de  $\text{SOCl}_2$  se separó por destilación a vacío y el cloruro de acilo bruto se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) y se añadió lentamente por goteo a la solución de hidroxilamina a  $T = 0^\circ \text{C}$ . Después se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas más, después se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (30 ml), se lavó con  $\text{KHSO}_4$  al 10% (3 x 10 ml), y salmuera (3 x 10 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro para dar un producto bruto que, después de la purificación por cromatografía flash, dio el compuesto puro **10** (0,050 g, 0,15 mmoles) como un sólido ceroso blanco (68%).

15  $[\alpha]_D = +23,5$  ( $c = 0,5$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,5 (s ancho, 1H, NH), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 7,30 (s ancho, 1H, OH), 7,25 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 6,75 (s ancho, 1H, CONH), 3,50 (q, 1H,  $J=7$  Hz), 1,40 (d, 3H,  $J=7$  Hz).

(2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida (**11**)

20 A una solución del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (**3**) (0,1 g, 0,32 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 ml) se añadió CDI (0,055 g, 0,34 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a  $T = 0^\circ \text{C}$ . Después de la eliminación del baño de hielo se añadieron metanosulfonamida (0,032 g, 0,34 mmoles) y TEA (40  $\mu\text{l}$ , 0,29 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la desaparición completa del material de partida, se añadió una solución tampón de  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ( $\text{pH}=2,0$ , 5 ml) y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación. Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con el mismo tampón (3 x 5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía flash. El compuesto puro **11** (0,089 g, 0,23 moles) se aisló como un aceite amarillo (71%).

25  $[\alpha]_D = +46,7$  ( $c = 0,5$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (s ancho, 1H, NH), 7,55 (s ancho, 1H, CONH), 7,40 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 7,25 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 7,10 (s, 1H), 3,65 (q, 1H,  $J=7$  Hz), 3,25 (s, 3H), 1,55 (d, 3H,  $J=7$  Hz).

(2S)-N-[[trifluorometil]sulfonyl]-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida (**12**)

30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **11** y a partir del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (**3**) (0,1 g, 0,32 mmoles) y trifluorometanosulfonamida (0,051 g, 0,34 mmoles), después de la elaboración se aisló el compuesto **12** (0,078 g, 0,24 mmoles) como un sólido blanco (75%).

p.f.  $90^\circ\text{-}95^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +32,2$  ( $c = 0,5$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,45 (s ancho, 1H, NH), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 7,25 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 3,45 (q, 1H,  $J=7$  Hz), 1,25 (d, 3H,  $J=7$  Hz).

(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida (**13**)

35 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **11** y a partir del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (**3**) (0,2 g, 0,63 mmoles) y  $\text{NH}_3$  anhidro, después de la elaboración se aisló el compuesto **13** (0,19 g, 0,61 mmoles) como un sólido amarillo pálido (97%).

p.f.  $204^\circ\text{-}205^\circ \text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +11,25$  ( $c = 1$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,45 (s ancho, 1H, NH), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 7,30 (s ancho, 1H, CONH), 7,25 (d, 2H,  $J=7$  Hz), 6,75 (s ancho, 1H, CONH), 3,50 (q, 1H,  $J=7$  Hz), 1,30 (d, 3H,  $J=7$  Hz).

40 (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (**14**)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **13** y a partir del ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (**9**) (0,1 g, 0,30 mmoles), después de la elaboración se aisló el compuesto **14** (0,096 g, 0,29 mmoles) como un sólido amarillo pálido (97%).

45  $[\alpha]_D = +7,8$  ( $c = 0,5$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45-7,30 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,35 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ), 3,65 (q, 1H,  $J=7$  Hz), 3,55 (s, 3H), 1,55 (d, 3H,  $J=7$  Hz).

(2S)-2-(4-[[4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanamida (**15**)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **13** y a partir del ácido (2S)-2-{4-[(4-*terc*-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico (**7**) (0,1 g, 0,33 mmoles), después de la elaboración se aisló el compuesto **15** (0,097 g, 0,32 mmoles) como un sólido blanco ceroso (98%).

5  $[\alpha]_D = +10$  (c = 0,5; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,45 (s ancho, 1H, NH), 7,35 (d, 2H, J=7 Hz), 7,30 (d, 2H, J=7 Hz), 6,20 (s, 1H), 5,30 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>), 3,55 (q, 1H, J=7 Hz), 1,55 (d, 3H, J=7 Hz), 1,30 (s, 9H).

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

10 Se agitó una solución enfriada del ácido (2S)-2-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico (**3**) (0,1 g, 0,32 mmoles) y CDI (0,054 g, 0,33 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 ml) durante 1 hora a temperatura de 0-5° C. Después de la eliminación del baño de agua helada, se añadió una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la D-alanina (0,045 g, 0,32 mmoles) y TEA (90 µl, 0,65 mmoles) con agitación vigorosa y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la desaparición completa del material de partida, se añadió una solución tampón de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pH = 2,0, 5 ml) y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación. Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con el mismo tampón (3 x 5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía flash. Se aisló el (2R)-2-[(2S)-2-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoil]amino]propanoato de metilo (0,1 g, 0,25 mmoles) como un aceite amarillo (78%).

15 A una solución del éster de metilo (0,1 g, 0,25 moles) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió NaOH 1 M (0,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de inactivar con una solución de tampón H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> (pH = 2,0, 5 ml), la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para dar el compuesto puro **16** (0,093 g, 0,29 mmoles) como un sólido ceroso blanco (97%).

20  $[\alpha]_D = +28,7$  (c = 0,5; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,45 (s ancho, 1H, NH), 7,30 a 7,15 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,35 (s ancho, 1H, CONH), 4,45 (m, 1H), 3,50 (q, 1H, J=7 Hz), 1,45 (d, 3H, J=7 Hz), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

Ácido (2S)-3-metil-2-[(2S)-2-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoil]amino]butanoico (**17**)

25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **16** y a partir del ácido (2S)-2-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico (**3**) 0,18 g, 0,57 mmoles) y el clorhidrato del éster metílico de L-valina (0,095 g, 0,57 mmoles), después de la elaboración el compuesto **17** (0,093 g, 0,23 mmoles) se aisló como un sólido blanco (69%).

30 p.f. 99-101° C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,40 (s ancho, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J=7 Hz), 7,25 (d, 2H, J=7 Hz), 7,00 (s, 1H), 5,85 (s ancho, 1H, CONH), 4,70 (m, 1H), 3,75 (q, 1H, J=7 Hz), 2,30 (m, 1H), 1,65 (d, 3H, J=7 Hz), 0,90 (d, 3H, J=7 Hz), 0,75 (d, 3H, J=7 Hz).

Ácido 2-{4-[(4-trifluorometil)-oxazol-2-il]amino}fenilpropiónico (**18**)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **1** y partiendo del intermedio 2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo (10 g, 45 mmoles), después de la elaboración e hidrólisis del éster metílico, se aisló el compuesto **18** (9,32 g, 31,05 mmoles) en forma de un aceite de color marrón pálido (69%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,45 (s ancho, 1H, COOH), 10,45 (s, 1H, NH), 8,35 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7 Hz); 7,25 (d, 2H, J=7 Hz); 3,70 (m, 1H); 1,25 (d, 3H, J=7 Hz).

Ácido (2S)-2-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il)amino]fenil)propanoico (**19**)

40 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **3** y partiendo del intermedio (2S)-2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo (5 g, 22,5 mmoles), después de la elaboración y de la hidrólisis del éster metílico, se aisló el compuesto **19** (3,38 g, 11,25 mmoles) como un aceite de color marrón pálido (50%).

$[\alpha]_D = +54$  (c = 0,5; EtOAc); <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,45 (s ancho, 1H, COOH), 10,45 (s ancho, 1H, NH), 8,35 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7 Hz); 7,25 (d, 2H, J=7 Hz); 3,70 (m, 1H); 1,25 (d, 3H, J=7 Hz).

Ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico(**20**)

45 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **9** y partiendo de (2S)-2-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il)amino]fenil)propanoato de metilo (0,1 g, 0,32 mmoles), después de la elaboración y la hidrólisis del éster metílico, se aisló el compuesto **20** (0,053 g, 0,17 mmoles) como un aceite de color marrón pálido (53%).

$[\alpha]_D = +38$  (c = 1; EtOAc); <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,45 (s ancho, 1H, COOH), 8,35 (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 4H); 3,80 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 1,40 (d, 3H, J=7 Hz).

**(2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanamida (21)**

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **11** y a partir del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico (**19**) (0,1 g, 0,33 mmoles), después de la elaboración, el compuesto **21** (0,084 g, 0,23 mmoles) se aisló como un aceite amarillo (70%).

- 5  $[\alpha]_D = +39$  (c = 0,5; acetona);  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,25 (s ancho, 1H,  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ); 9,45 (s ancho, 1H, NH), 7,50 (m, 3H), 7,15 (d, 2H, J=7 Hz); 3,65 (m, 1H); 3,10 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J=7 Hz).

**(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanamida (22)**

- 10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **13** y a partir del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico (**19**) (0,2 g, 0,67 mmoles), después de la elaboración se aisló el compuesto **22** (0,195 g, 0,65 mmoles) como un aceite amarillo (97%).

p.f 119° -121° C;  $[\alpha]_D = +36$  (c = 1; EtOAc);  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,45 (s ancho, 1H, NH), 8,35 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7 Hz); 7,25 (d, 2H, J=7 Hz); 6,80 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ); 3,50 (m, 1H); 1,25 (d, 3H, J=7 Hz).

**(2S)-2-(4-{metil-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida (23)**

- 15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **13** y a partir del ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico (**20**) (0,065 g, 0,21 mmoles), después de la elaboración, se aisló el compuesto puro **23** (0,062 g, 0,20 mmoles) como un aceite amarillo (95%).

$[\alpha]_D = +18$  (c = 0,64;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7 Hz); 7,25 (d, 2H, J=7 Hz); 6,80 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ); 3,50 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 1,25 (d, 3H, J=7 Hz).

**Ácido (2S)-2-[[2-(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoil]amino]propanoico (24)**

- 20 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **16** y a partir del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico (**19**) (0,118 g, 0,39 mmoles) y el clorhidrato del éster metílico de la L-alanina (0,035 g, 0,39 mmoles) después de la elaboración y la hidrólisis del éster metílico, se aisló el compuesto puro **24** (0,112 g, 0,29 mmoles) como un aceite amarillo pálido (75%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,60 (s ancho, 1H, NH); 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,00 (s ancho, 1H, CONH), 4,60 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 1,60 (d, 3H, J=7 Hz), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

- 25 **(2S)-N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanamida (25)**

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **13** y a partir del ácido (2S)-2-[[2-(2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoil]amino]propanoico (**24**) (0,1 g, 0,27 mmoles) después de la elaboración se aisló el compuesto puro **25** (0,103 g, 0,28 mmoles) en forma de un aceite transparente (93%).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,60 (s ancho, 1H, NH); 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,00 (s ancho, 1H, CONH), 5,25 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ); 4,60 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 1,60 (d, 3H, J=7 Hz), 1,35 (d, 3H, J=7 Hz).

Tabla 1. Actividad biológica de los compuestos preferidos

Nombre	Estructura	CXCL8 (% de inhibición a $10^{-9}$ M)	CXCL1 (% de inhibición a $10^{-8}$ M)
ácido 2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (1)		43±7*	40±6
ácido 2-metil-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico(2)		56±10	42±9
ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (3)		66±11	58±6
sal sódica del ácido (2S)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (3a)		64±9	55±8
ácido 2-(4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico (4)		46±6*	45±10
ácido (2S)-2-(4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico (5)		40±11	38±10
ácido 2-(4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico (6)		55±10*	36±10
ácido (2S)-2-(4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)propanoico (7)		50±8	45±10
ácido 2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (8)		45±5*	39±10
ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico (9)		41±7	40±12

ES 2 534 634 T3

Nombre	Estructura	CXCL8 (% de inhibición a 10 <sup>-9</sup> M)	CXCL1 (% de inhibición a 10 <sup>-8</sup> M)
(2S)-N-hidroxi-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (10)		51±10	47±12
(2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (11)		54±16	39±7
(2S)-N-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (12)		48±13*	30±7
(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (13)		47±3	44±9
(2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (14)		45±14	34±13
(2S)-2-{4-{[4-(terc-butil-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida (15)		48±8	45±10
ácido (2R)-2-[[2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoíl]amino]propanoico (16)		42±7	30±15
ácido (2S)-3-metil-2-[[2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoíl]amino]butanoico (17)		39±2	40±12
ácido 2-{4-{[4-(trifluorometil)-oxazol-2-il]amino}fenil}propiónico (18)		47±12*	60±9
ácido (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico (19)		44±10	36±11

ES 2 534 634 T3

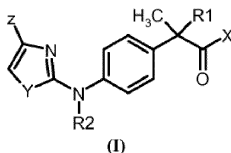
Nombre	Estructura	CXCL8 (% de inhibición a 10 <sup>-9</sup> M)	CXCL1 (% de inhibición a 10 <sup>-8</sup> M)
ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico ( <b>20</b> )		47±8	44±7
(2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida ( <b>21</b> )		43±6	37±2
(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida ( <b>22</b> )		58±5	49±6
(2S)-2-(4-{metil-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida ( <b>23</b> )		45±13	39±2
ácido (2S)-2-[(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoil]amino}propanoico ( <b>24</b> )		54±12*	34±8
(2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida ( <b>25</b> )		46±12	39±14

\* Probado a 10<sup>-8</sup> M



## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I),



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5 en donde

R<sub>1</sub> se selecciona de

- H y CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de

- H y alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 X es OH o un residuo de fórmula NHR<sub>3</sub>

en donde

R<sub>3</sub> se selecciona de

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

15 - alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo carboxi (COOH);

- un residuo de fórmula SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Y es un heteroátomo seleccionado entre:

- S, O y N;

Z es un resto seleccionado entre

20 - halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, carboxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo, alcanosulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sulfonilmetilo lineal o ramificado.

Siempre que dichos compuestos no sean:

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

25 ácido (2R)-2-{4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico;

ácido (2R)-2-{4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico;

ácido (2R)-2-{4-[(4-trifluorometil-1,3-oxazol-2-il)amino]fenil}propanoico;

ácido (2R)-2-{4-[(4-metil-1,3-oxazol-2-il)amino]fenil}propanoico;

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

30 2. Compuestos de la fórmula (I),

según la reivindicación 1

R<sub>1</sub> se selecciona de

- H y CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de

- H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal;

X es OH o un residuo de fórmula NHR<sub>3</sub>

en donde

5 R<sub>3</sub> se selecciona de

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

- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo carboxi (COOH);

- un residuo de fórmula SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 Y es un heteroátomo seleccionado entre

- S, O y N

Z es un resto seleccionado entre:

15 - halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, carboxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo, alcanosulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sulfonilmetilo lineal o ramificado;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

en donde el átomo de carbono unido al anillo de fenilo de fórmula I está en la configuración S.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono unido al anillo de fenilo de fórmula I está en configuración RS.

20 4. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de

- H y CH<sub>3</sub>;

X es OH;

25 Y se selecciona de

- S y O

Z se selecciona de

-halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo, alcanosulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada.

30 5. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado de:

ácido 2-metil-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;

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

sal sódica del ácido (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;

ácido (2S)-2-[4-{(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino}fenil]propanoico;

35 ácido (2S)-2-[4-{(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino}fenil]propanoico;

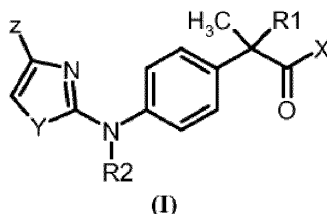
ácido 2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;

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

- (2S)-N-hidroxi-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]aminofenil)propanamida;  
 (2S)-N-hidroxi-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-N-[(trifluorometil)sulfonyl]-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 5 (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-[4-{(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino}fenil]propanamida;  
 ácido (2R)-2-[(2S)-2-(4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoil]amino}propanoico;  
 ácido (2S)-3-metil-2-[[2-(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]aminofenil)propanoil]amino}butanoico];  
 10 ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico;  
 (2S)-N-(metilsulfonyl)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 ácido (2S)-2-[(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoil]amino}propanoico;  
 15 (2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida.

6. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2 o 5, que es el ácido (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico.

7. Compuestos de fórmula (I),



20 en donde

R<sub>1</sub> se selecciona de

- H y CH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de

- H y alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 X es OH o un residuo de fórmula NHR<sub>3</sub>

en donde

R<sub>3</sub> se selecciona de

- H, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

30 - alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con un grupo carboxi (COOH);

- un residuo de fórmula SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Y es un heteroátomo seleccionado entre

- S, O y N

Z es un resto seleccionado entre

- 5 - halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, carboxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo, alcanosulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sulfonilmetilo lineal o ramificado; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso como medicamentos.

8. Compuestos según la reivindicación 7, seleccionados entre:

- 10 ácido 2-[4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)aminofenil]propiónico;  
 ácido 2-metil-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]aminofenil}propanoico);  
 ácido (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;  
 sal sódica del ácido (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;  
 ácido 2-{4-{[4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil}propanoico;
- 15 ácido (2S)-2-{4-{[4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil}propanoico;  
 ácido 2-{4-{[4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil}propanoico;  
 ácido (2S)-2-{4-{[4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil}propanoico;  
 ácido 2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;  
 ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoico;
- 20 (2S)-N-hidroxi-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-N-hidroxi-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-N-(metilsulfonil)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]aminofenil}propanamida);  
 (2S)-N-[(trifluorometil)sulfonil]-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;
- 25 (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-{4-{[4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil}propanamida;  
 ácido (2R)-2-[(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)propanoil]amino}propanoico;  
 ácido (2S)-3-metil-2-[(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]aminofenil}propanoil]amino)butanoico;  
 ácido 2-{4-{[4-trifluorometil]-oxazol-2-il]amino}fenil}propiónico;
- 30 ácido (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico;  
 ácido (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoico;  
 (2S)-N-(metilsulfonil)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;  
 (2S)-2-(4-{metil[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;
- 35 ácido (2S)-2-[(2S)-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanoil]amino}propanoico;  
 (2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino}fenil)propanamida;

para uso como medicamentos.

9. Compuestos según las reivindicaciones 7 o 8 para uso en el tratamiento de la isquemia cerebral transitoria, los daños causados por isquemia y reperfusión, el pénfigo ampolloso, la artritis reumatoide, fibrosis idiopática y glomerulonefritis.

5 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 7 o 8 en mezcla con un vehículo adecuado para la misma.

11. Proceso para la preparación de compuestos de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de: transformación de (R,S) o (S) 2[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo o (R,S) o (S) 2[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo en los derivados de 4-heterociclo relacionados;

10 posterior hidrólisis a los ácidos carboxílicos de fórmula (I) en donde X es OH,

reacción con aminas o sulfonamidas para dar compuestos de fórmula (I) en donde X es  $\text{NHR}_3$  donde  $\text{R}_3$  es como se define en la reivindicación 1.