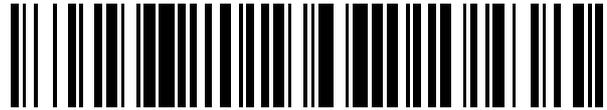


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 929**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/32** (2006.01)

**C07D 295/12** (2006.01)

**C07D 209/42** (2006.01)

**C07C 63/04** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2004 E 04707926 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 1590314**

54 Título: **Ácidos 2-arilacéticos, sus derivados y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**06.02.2003 EP 03002716**

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

**24.11.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

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

**ES 2 551 929 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-arilacéticos, sus derivados y composiciones farmacéuticas que los contienen

### Breve descripción de la invención

5 La presente invención se refiere a ácidos 2-arilacéticos y derivados de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen, que se emplean en la prevención y el tratamiento del daño tisular debido al reclutamiento exacerbado de neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos PMN) en sitios de inflamación. En particular, la invención se dirige a ácidos 2-fenilacéticos y derivados de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-8, tales como psoriasis, colitis ulcerosa y COPD, y de los daños causados por isquemia y reperfusión. La invención se dirige al tema que se define en las reivindicaciones; cualesquier otras definiciones que aparecen en la descripción son una divulgación de referencias.

### Antecedentes de la invención

15 Células sanguíneas concretas (macrófagos, granulocitos, neutrófilos, polimorfonucleares) responden a un estímulo químico (cuando son estimuladas por sustancias llamadas quimiocinas) migrando a lo largo del gradiente de concentraciones del agente estimulador, a través de un proceso llamado quimiotaxis. Los principales agentes estimuladores o quimiocinas conocidos son representados por los productos de descomposición del complemento C5a, algunos N-formil-péptidos generados por la lisis de la superficie bacteriana o péptidos de origen sintético, tales como formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP), y principalmente por una diversidad de citocinas, incluyendo la interleucina 8 (IL-8, a la que también se hace referencia como CXCL8). La interleucina 8 es un factor quimiotáctico endógeno producido por la mayoría de las células nucleadas, tales como fibroblastos y macrófagos. En ciertos estados patológicos, marcados por un reclutamiento exacerbado de neutrófilos, un daño tisular más grave en el sitio se asocia con la infiltración de células neutrófilas. Recientemente se ha demostrado ampliamente el papel de la activación neutrófila en la determinación del daño asociado con la reperfusión tras isquemia y la hiperoxia pulmonar.

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

30 Se ha descrito con detalle el posible papel patógeno de IL-8 en enfermedades pulmonares (daño pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asma, inflamación pulmonar crónica y fibrosis quística) y, específicamente, en la patogénesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD; del inglés, chronic obstructive pulmonary disease) a través de la ruta del receptor CXCR2 (D. WP Hay y H. M. Sarau, Current Opinion in Pharmacology 2001, 1: 242-247).

35 Se produce una acumulación característica de neutrófilos en estados patológicos agudos y crónicos, por ejemplo, en las zonas muy inflamadas y terapéuticamente recalcitrantes de las lesiones psoriásicas. Los neutrófilos son quimiotácticamente atraídos y activados por la acción sinérgica de quimiocinas, IL-8 y Gro- $\alpha$  liberados por los queratinocitos estimulados, así como de la fracción C5a/C5a-desArg producida a través de la activación del complemento por la ruta alternativa (T. Terui et al., Exp. Dermatol. 9, 1, 2000).

40 Se han descrito nuevas clases de inhibidores potentes y selectivos de actividades biológicas de IL-8 (amidas y N-acilsulfonamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos) como inhibidores eficaces de la quimiotaxis y la desgranulación de neutrófilos inducidas por IL-8 (Documentos WO 01/58852 y WO 00/24710). Además, se han descrito nuevas subclases de ácidos R- y S-2-fenilpropiónicos (Documento WO 03/043625) como potentes inhibidores de IL-8 que carecen completamente del indeseado efecto inhibitorio de la enzima ciclooxigenasa (COX). De hecho, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que deriva de la inhibición de COX implica un aumento de la producción de citocinas que da lugar a la amplificación de los indeseados efectos proinflamatorios de los neutrófilos.

### 45 Descripción detallada de la invención

Estudios de química farmacéutica han mostrado el papel esencial del grupo metilo en la cadena propiónica de los ácidos 2-arilpropiónicos para que estos ejerzan su actividad inhibitoria de IL-8.

50 De hecho, hemos hallado que el ácido 2-(4-isobutilfenil)acético (ibufenaco) y el ácido 2-(3-benzoilfenil)acético (ketofenaco), bien conocidos inhibidores de COX que pertenecen a la familia de los ácidos fenilacéticos, no ejercen ninguna actividad inhibitoria de IL-8 que, a diferencia, está presente en los potentes ácidos fenilpropiónicos correspondientes, tales como ibuprofeno y ketoprofeno.

En general, los ácidos 2-fenilacéticos y sus derivados, tales como amidas y sulfonamidas, carecen de toda actividad

inhibitoria de IL-8, y esto confirma el papel esencial del grupo metilo en los correspondientes derivados 2-fenilpropiónicos.

Hemos completado estudios de SAR sobre las diferentes clases de ácidos y derivados 2-arilpropiónicos anteriormente descritas, que permitieron aclarar exactamente la estructura del farmacóforo compartida por todas estas nuevas clases de inhibidores de IL-8.

Un farmacóforo, en una clase de compuestos biológicamente activos, es definido como el conjunto de requisitos estéricos y electrónicos necesario para asegurar la actividad biológica; en general, el farmacóforo puede ser considerado el conjunto de requisitos estéricos y electrónicos necesario para asegurar interacciones positivas entre una molécula biológicamente activa y su diana. En un estudio de farmacóforos, la suposición es que todos los compuestos de una colección experimental comparten el mismo mecanismo e interactúan con la misma diana biológica.

Hemos definido ahora dos modelos de farmacóforo: un primer modelo que explica la actividad biológica de los inhibidores de IL-8 que actúan selectivamente sobre la ruta mediada por CXCR1 (en lo sucesivo, inhibidores de CXCR1), y un segundo modelo que representa los requisitos estéricos y electrónicos de los inhibidores de IL-8 que actúan dualmente sobre la ruta mediada por CXCR1 y CXCR2 (en lo sucesivo, inhibidores de CXCR1/CXCR2). Estos dos modelos explican las Relaciones de Estructura-Actividad observadas ya que todas las moléculas inactivas examinadas frente a las dos hipótesis de farmacóforo completas carecen de la superposición de rasgos cruciales (desajuste) o se ajustan a la hipótesis del farmacóforo en unas conformaciones de alta energía. Los dos modelos de farmacóforo recién hallados comparten cuatro de los cinco y seis rasgos respectivos; estos cuatro rasgos son completamente superponibles en el espacio químico 3D. En la Figura 1 se ilustra un esbozo de la porción común de los modelos de farmacóforo.

#### Descripción de las figuras

En la Figura 1 se muestran gráficamente los cuatro rasgos comunes de los farmacóforos de los respectivos inhibidores de CXCR1 e inhibidores de CXCR1/CXCR2. Los siguientes tipos de rasgos toman parte en la porción del farmacóforo: dos aceptores de enlaces de hidrógeno, un hidrófobo aromático y un hidrófobo alifático. Los rasgos hidrófobos (aromáticos y alifáticos) se representan mediante esferas de 0,17 nm de radio. El aceptor de enlaces de hidrógeno se representa mediante una función vectorial que consiste en dos esferas cuyos centroides están separados por 0,30 nm. La esfera más pequeña (0,17 nm de radio) define la posición del átomo aceptor de enlaces de hidrógeno en el ligando, y la esfera más grande (0,23 nm) define el punto proyectado del aceptor de enlaces de hidrógeno desde el sitio del receptor. La esfera compacta representa la posición exacta del grupo metilo del componente fenilpropiónico en el espacio 3D.

En la Figura 2 se ilustra la superposición de los siguientes derivados arilpropiónicos: ácido R(-)-2-(4-isobutilfenil)propiónico, R(-)-2-(4-isobutilfenil)propionilmetanosulfonamida y R(-)-N-(2'-hidroxietoxietil)-2-(4-isobutilfenil)propionamida. La esfera compacta representa la posición exacta del grupo metilo del componente fenilpropiónico en el espacio 3D.

En la Figura 3 se ilustra la superposición de los siguientes derivados arilacéticos: ácido (2-metil-4-isobutilfenil)acético, (2-metil-4-isobutilfenil)acetilmetanosulfonamida y (2-metil-4-isobutilfenil)acetamida.

En la Figura 4 se ilustra la superposición de los siguientes derivados arilacéticos: ácido (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético, (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acetilmetanosulfonamida y (2-cloro-3-benzoilfenil)acetamida.

La generación de farmacóforos ha sido llevada a cabo usando el software Catalyst™, versión 4.7 (Molecular Simulations, Inc., San Diego, California, EE.UU.), que se diseña para identificar configuraciones comunes de las moléculas activas por medio de sus rasgos químicos. Una configuración es una colección de posiciones relativas en el espacio 3D, cada una asociada con un tipo de rasgo. Todos los compuestos de la colección experimental se describieron en términos de sus funciones químicas asociadas dentro del espacio 3D. Además, cada componente químico puede ser considerado por el software como más de un rasgo sobre la base de la similitud hallada. Por ejemplo, un anillo aromático puede "establecer" tanto interacciones hidrófobas como interacciones π-π en el sitio diana, y a este comportamiento diferente se hace referencia como rasgos diferentes (Hidrófobo, Hidrófobo aromático).

Un grupo funcional de una molécula puede ser asociado con más de un rasgo dependiendo de sus propiedades químicas y físicas, y diferentes grupos funcionales pueden mostrar una similitud de comportamiento en la interacción con la diana, mapeándose así el mismo rasgo.

El análisis de las definiciones de rasgos y de la selección de los rasgos es una operación crucial en la generación de la hipótesis del farmacóforo. Es bien sabido que las fuerzas más importantes implicadas en el reconocimiento molecular se representan mediante interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas.

Asumimos varias definiciones de rasgos que relacionan la naturaleza química del grupo con la capacidad para involucrarse en interacciones específicas responsables de la actividad biológica.

### Definiciones de rasgos

ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO (HBA; del inglés, hydrogen bond aceptor) (lípidico)

- 5 Un rasgo lipídico aceptor de enlaces de hidrógeno equivale a los tipos siguientes de átomos o grupos de átomos que son superficialmente accesibles: nitrógenos, oxígenos o azufres (salvo hipervalentes) que tienen un par electrónico no compartido y una carga inferior o igual a cero. Puesto que se consideró un entorno lipídico, se incluyen en esta definición todas las aminas básicas (primarias, secundarias y terciarias). El enlace de hidrógeno es una interacción muy direccional; por lo tanto, este rasgo está indirectamente ligado a la posición teórica del correspondiente dador de hidrógeno. Por ejemplo, en un grupo carbonilo (aceptor) se consideran tres posiciones de enlaces de hidrógeno, las dos primeras a lo largo de las posiciones ideales de los pares electrónicos no compartidos y una tercera a lo largo de la dirección del enlace C=O.

HIDRÓFOBO (alifático, aromático)

- 15 Un rasgo hidrófobo se define como un conjunto contiguo de átomos que no son adyacentes a ninguna concentración de carga (átomos cargados o átomos electronegativos), en un conformero tal que los átomos presentan accesibilidad superficial, incluyendo fenilo, cicloalquilo, isopropilo y metilo.

No obstante, ha sido necesario distinguir el rasgo hidrófobo aromático del alifático con objeto de admitir un buen ajuste con los resultados biológicos. El primero sólo considera los átomos aromáticos, el segundo sólo considera los átomos alifáticos.

- 20 Se considera que una molécula coincide con una configuración sólo si posee un conjunto de rasgos relativos y una conformación específica tal que sus rasgos se pueden superponer con las correspondientes posiciones "ideales". Un conjunto de rasgos puede ser considerado superpuesto si cada rasgo se encuentra dentro de una distancia específica de tolerancia del punto ideal.

A continuación se enumeran las coordenadas absolutas de los centroides de esfera de cada rasgo:

- 25 HIDRÓFOBO AROMÁTICO: tiene las coordenadas cartesianas +2,588, +0,613, -1,940 a lo largo de los respectivos ejes XYZ.

HIDRÓFOBO ALIFÁTICO: tiene las coordenadas cartesianas +1,788, +2,693, +1,260 a lo largo de los respectivos ejes XYZ.

- 30 PUNTO 1 PROYECTADO DEL ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO: tiene las coordenadas cartesianas -2,713, +2,333, +2,840 a lo largo de los respectivos ejes XYZ.

ORIGEN 1 DEL ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO: tiene las coordenadas cartesianas -0,233, +0,936, +1,877 a lo largo de los respectivos ejes XYZ.

PUNTO 2 PROYECTADO DEL ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO (opcional): tiene las coordenadas cartesianas -5,013, -1,188, -0,400 a lo largo de los respectivos ejes XYZ.

- 35 ORIGEN 2 DEL ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO (opcional): tiene las coordenadas cartesianas -2,688, -1,514, +1,472 a lo largo de los respectivos ejes XYZ.

- 40 El mapeo de los tres primeros rasgos (HIDRÓFOBO ALIFÁTICO, HIDRÓFOBO AROMÁTICO, ACEPTOR 1 DE ENLACES DE HIDRÓGENO) es crucial para la actividad biológica inhibitoria de IL-8 de la clase; el cuarto rasgo (ACEPTOR 2 DE ENLACES DE HIDRÓGENO) puede ser opcionalmente mapeado por las moléculas de la clase, pero no es indispensable la presencia del segundo grupo aceptor de enlaces de hidrógeno.

Las tolerancias para todas las distancias entre los rasgos químicos han sido establecidas en +0,05 nm, y las tolerancias para los ángulos geométricos son  $\pm 20$  grados.

- 45 Como se discutió previamente, se requieren otros puntos de farmacóforo para completar el análisis del farmacóforo, pero su descripción no es relevante para los fines de la presente invención. La selectividad observada para CXCR1/CXCR2 en la clase está estrictamente relacionada con la capacidad de los inhibidores para coincidir con puntos específicos en la parte no común del farmacóforo.

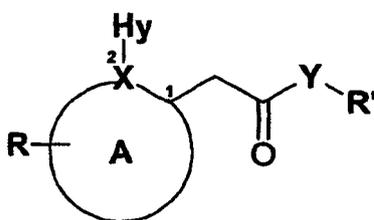
Por el contrario, por lo que respecta a la parte común del farmacóforo, se observa un modo de superposición general para los inhibidores de CXCR1 e inhibidores de CXCR1/CXCR2 que pertenecen a las clases de ácidos 2-

fenilpropiónicos, 2-fenilpropionilsulfonamidas y 2-fenilpropionamidas, como se esboza en la Figura 2. La esfera compacta representa la posición exacta del grupo metilo del componente fenilpropiónico en el espacio 3D.

En los ligandos recuperados que mapean parcial o totalmente esta hipótesis (Figura 2), el resto fenilo de la estructura química 2-fenilpropiónica siempre coincide muy bien con el rasgo HIDRÓFOTO AROMÁTICO; el rasgo ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO (HBA) 1 coincide consistentemente bien con el oxígeno carbonílico del resto propionilo; el rasgo ACEPTOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO (HBA) 2 puede coincidir opcionalmente con un segundo átomo Aceptor de Enlaces de Hidrógeno en el resto ligado al nitrógeno amídico o sulfonamídico; el rasgo HIDRÓFOTO ALIFÁTICO coincide invariablemente con el grupo metilo del resto propionilo. Los ácidos y derivados fenilacéticos, sobre la base de las anteriores consideraciones, fallan obviamente en cuanto a satisfacer la hipótesis del farmacóforo ya que el crucial rasgo HIDRÓFOTO ALIFÁTICO, representado por la esfera compacta en la Figura 2, no se encuentra en su estructura química.

Hemos hallado ahora que subclases seleccionadas de ácidos 2-arilacéticos y derivados de los mismos, que carecen del grupo metilo del resto propionilo, muestran la sorprendente capacidad de inhibir eficazmente la quimiotaxis y la desgranulación de neutrófilos inducidas por IL-8.

De este modo, la presente invención proporciona el uso de compuestos y derivados del ácido 2-arilacético, de fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

A es seleccionado de entre benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, pirrol, imidazol, furano, tiofeno, indol y 7-azaindol;

las etiquetas 1 y 2 señalan las posiciones relevantes en el anillo A;

el átomo X es seleccionado de entre N (nitrógeno) y C (carbono);

R es un grupo sustituyente en el anillo A, seleccionado de entre:

- un grupo en la posición 3 seleccionado de entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; fenilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; y benzoilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano;
- un grupo en la posición 4 seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; aciloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoiloxilo; acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; sulfoniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfoniloxilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcanosulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfonilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-sulfonilmetilo; bencenosulfonilmetilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; 2-furilo; 3-tetrahidrofurilo; 2-tiofenilo; 2-tetrahidrotiofenilo; alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y cicloalcanoil- o arilalcanoil-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

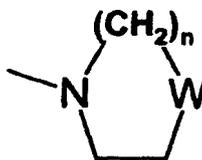
Hy es seleccionado de entre metilo, etilo, cloro, bromo, metoxilo y trifluorometilo;

el grupo Y es seleccionado de entre O (oxígeno) y NH;

cuando Y es O (oxígeno), R' es H (hidrógeno);

cuando Y es NH, R' es seleccionado de entre

- H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo de hasta 5 átomos de C, alqueno de hasta 5 átomos de C;
- 5 - un resto de aminoácido que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alqueno de hasta 6 átomos de C, fenilalquilo sustituido con uno o más grupos carboxilo (COOH);
- un resto de aminoácido que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alqueno de hasta 6 átomos de C, fenilalquilo que lleva a lo largo de la cadena un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno y azufre y con uno o más grupos carboxilo (COOH);
- 10 - un resto de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z-(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, y Z es oxígeno o azufre;
- un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb en donde n es un número entero de 0 a 5 y cada Ra y Rb, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de hasta 6 átomos de C o, alternativamente, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (II)



- 15 (II)
- en donde W representa un enlace sencillo, CH<sub>2</sub>, O, S o N-Rc, en donde Rc es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fenilo;
  - un resto OR" en donde R" es H, metilo, carboximetilo;
  - 20 - un resto de fórmula SO<sub>2</sub>Rd en donde Rd es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alqueno de hasta 6 átomos de C;

en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican quimiotaxis de PMNs humanos inducida por IL-8, enfermedades que son seleccionadas de entre psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), penfigoide ampollar, artritis reumatoide, fibrosis idiopática y glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión.

- 25 Son compuestos de fórmula (I) preferidos aquellos en que el grupo YR' es OH; cuando Y es NH, los grupos R' preferidos son:
- el resto de aminoácido de glicocola, β-alanina, ácido γ-aminobutírico o restos de un L-α-aminoácido seleccionado del grupo de L-alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, fenilalanina, S-metilcisteína y metionina;
  - 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>;
  - 30 - un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb en donde n es un número entero de 2 a 3, más preferiblemente 3, y el grupo NRaRb es N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, 1-piperidilo, 4-morfolilo, 1-pirrolidilo, 1-piperazinilo o 1-(4-metil)piperazinilo;
  - un resto OR' en donde R' es H o metilo;
  - un resto de fórmula SO<sub>2</sub>Rd en donde Rd es metilo, etilo o isopropilo.
- 35 Son grupos R preferidos en compuestos de fórmula (I): 3'-benzoil, 3'-(4-clorobenzoil), 3'-(4-metilbenzoil), 3'-acetil, 3'-propionil, 3'-isobutanoil, 3'-etil, 3'-isopropil, 4'-isobutil, 4'-trifluorometanosulfonilo, 4'-bencenosulfonilo, 4'-trifluorometanosulfonilamino, 4'-bencenosulfonilamino, 4'-bencenosulfonilmetil, 4'-acetiloxi, 4'-propioniloxi, 4'-benzoiloxi, 4'-acetilamino, 4'-propionilamino y 4'-benzoilamino.

Se prefiere particularmente el uso de compuestos seleccionados de entre:

- 40 ácido (3-benzoil-2-metilfenil)acético

- ácido (2-cloro-3-propionilfenil)acético  
 ácido (3-isopropil-2-metilfenil)acético  
 ácido (4-isobutil-2-metilfenil)acético  
 ácido {2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}acético  
 5 ácido {2-metil-4-[(trifluorometanosulfonil)amino]fenil}acético  
 ácido {2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil}acético  
 ácido (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético  
 ácido [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acético  
 ácido (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético  
 10 ácido [1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]acético  
 ácido (5-isobutil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético  
 ácido (1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)acético  
 ácido (1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)acético  
 ácido (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acético  
 15 ácido [1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético  
 ácido (1-isopropil-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acético  
 ácido (3-benzoil-2-metoxifenil)acético  
 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida  
 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-carboximetilacetamida  
 20 (S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboxietil)acetamida  
 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida  
 (S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(1-carboxi-2-metoxietil)acetamida  
 (4-isobutil-2-metilfenil)acetamida  
 (2-cloro-3-propionilfenil)-N-(3-dimetilaminoetil)acetamida  
 25 (3-isopropil-2-metilfenil)-N-[3-(1-piperidinil)propil]acetamida  
 (3-benzoil-2-metilfenil)acetamida  
 (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida  
 (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida  
 [1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida  
 30 [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida  
 {2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil}-N-(2-hidroxi-etoxietil)acetamida  
 (1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida  
 (1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)-N-[3-(1-morfolino)propil]acetamida  
 (5-isobutil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida  
 35 (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboximetil)acetamida

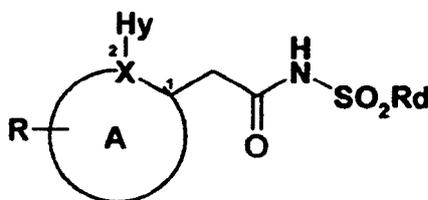
[1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]-N-(2-hidroxi-etoxi-etil)acetamida

[1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida

{2-metil-4-[(fenilsulfonyl)amino]fenil}-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida

(3-benzoil-2-metoxifenil)acetamida.

5 La presente invención proporciona además nuevos ácidos y derivados 2-arilacéticos de fórmula (Ia)



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

10 A es seleccionado de entre benceno, piridina, pirimidina, pirrol, imidazol, furano, tiofeno e indol;

las etiquetas 1 y 2 señalan las posiciones relevantes en el anillo A;

el átomo X es seleccionado de entre N (nitrógeno) y C (carbono);

R es un grupo sustituyente en el anillo A, seleccionado de entre:

15 - un grupo en la posición 3 seleccionado de entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; fenilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; y benzoilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano;

20 - un grupo en la posición 4 seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; aciloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoiloxilo; acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; sulfoniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfoniloxilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcanosulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfonilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-sulfonilmetilo; bencenosulfonilmetilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; 2-furilo; 3-tetrahydrofurilo; 2-tiofenilo; 2-tetrahidrotiofenilo; alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y cicloalcanoil- o arilalcanoil-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

Hy es seleccionado de entre metilo, etilo, cloro, bromo, metoxilo y trifluorometilo;

30 Rd es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alqueno de hasta 6 átomos de C.

Rd es metilo, etilo o isopropilo.

Son compuestos particularmente preferidos de la invención:

(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetilmetanosulfonamida,

(4-isobutil-2-metilfenil)acetilmetanosulfonamida,

35 {2-metil-4-[(trifluorometanosulfonyl)amino]fenil}acetilmetanosulfonamida y

[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetilmetanosulfonamida.

Los compuestos de fórmula (Ia) en donde Rd es como se definió anteriormente se preparan transformando un compuesto de fórmula (I) en donde YR' es OH en un producto intermedio reactivo tal como un haluro de acilo,

preferiblemente un cloruro de acilo, o un "éster activo" conocido, preferiblemente un éster de benzotriazolilo, y haciendo reaccionar con un compuesto de fórmula  $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Rd}$  en presencia de una base adecuada, preferiblemente terc-butóxido potásico. Los compuestos de la invención, a pesar de la falta del grupo metilo en la cadena propiónica, son inhibidores potentes y selectivos de la quimiotaxis de PMNs humanos inducida por IL-8.

- 5 Como se discutió anteriormente, las moléculas que carecen del anterior grupo metilo en el átomo de carbono quiral de la cadena propiónica han sido halladas generalmente inactivas en el ensayo de quimiotaxis inducida por IL-8 a causa del papel clave del grupo metilo en el mapeo del rasgo HIDRÓFOBO ALIFÁTICO del farmacóforo.

En las Figuras 3 y 4 se ilustra el modo de superposición general de los compuestos de la invención en la hipótesis del farmacóforo descrita anteriormente y esbozada en la Figura 1.

- 10 En la Figura 3 se ilustra la superposición de los siguientes compuestos que pertenecen a la clase de derivados arilacéticos: ácido (2-metil-4-isobutilfenil)acético, (2-metil-4-isobutilfenil)acetilmetanosulfonamida y (2-metil-4-isobutilfenil)acetamida.

- 15 En la Figura 4 se ilustra la superposición de los siguientes compuestos que pertenecen a la clase de derivados arilacéticos: ácido (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético, (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acetilmetanosulfonamida y (2-cloro-3-benzoilfenil)acetamida.

- 20 Los compuestos de la invención derivan su potente actividad biológica de la inesperada propiedad del grupo Hidrófobo (Hy) en la posición 2 (Fórmula I) para coincidir correctamente con el rasgo HIDRÓFOBO ALIFÁTICO del modelo del farmacóforo representado por las esferas compactas de las Figuras 3 y 4. De hecho, se observa un modo de superposición general del farmacóforo para los compuestos de fórmula (I). El grupo Hidrófobo (Hy) de los ligandos recuperados que mapean parcial o totalmente esta hipótesis coincide invariablemente con el rasgo HIDRÓFOBO ALIFÁTICO (esfera compacta, Figura 3). Además, los compuestos de fórmula (I) muestran la disposición conformacional requerida de los grupos funcionales para mapear total o parcialmente los otros puntos de la hipótesis del farmacóforo en una conformación de baja energía.

- 25 Los compuestos de la invención tienen la gran ventaja de carecer del átomo de carbono quiral con respecto a los conocidos inhibidores de IL-8 que pertenecen a la familia de los ácidos y derivados 2-arilpropiónicos. De hecho, el proceso de fabricación y purificación de los conocidos ácidos y derivados 2-arilpropiónicos requiere el desarrollo de condiciones enantioselectivas complicadas o la introducción de una operación de resolución óptica con el consiguiente impacto indeseado sobre los costes del principio activo.

- 30 Los compuestos de la invención de fórmulas (I) y (Ia) se aíslan generalmente en forma de sus sales por adición tanto con ácidos como con bases farmacéuticamente aceptables orgánicos e inorgánicos.

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

Los ejemplos de tales bases se seleccionan de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, (D,L)-lisina, L-lisina y trometamina.

- 35 Los compuestos de la invención de fórmula I se evaluaron *in vitro* en cuanto a su capacidad para inhibir la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares (a los que más adelante se hace referencia como PMNs) y monocitos inducida por las fracciones de IL-8 y GRO- $\alpha$ . Con este fin, para aislar los PMNs de sangre humana extraída a voluntarios adultos sanos y heparinizada, se separaron las células mononucleares por medio de sedimentación sobre dextrano (de acuerdo con el procedimiento descrito por W. J. Ming et al., J. Immunol. 138, 1469, 1987) y lisis de los glóbulos rojos mediante una disolución hipotónica. La viabilidad celular se calculó por exclusión con azul de tripano, mientras que la proporción de los polimorfonucleares en circulación se estimó sobre el producto de citocentrifugación después de tinción con Diff Quick.

- 40 En los experimentos de quimiotaxis se utilizó IL-8 recombinante humana (Pepro Tech) como agente estimulador, obteniéndose resultados prácticamente idénticos: se disolvió la proteína liofilizada en un volumen de HBSS que contenía albúmina sérica bovina (BSA; del inglés, bovine serum albumin) al 0,2%, obteniéndose así una disolución 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.

Durante el ensayo de quimiotaxis (de acuerdo con W. Falket et al., J. Immunol. Methods 33, 239, 1980) se emplearon filtros exentos de PVP con una porosidad de 5  $\mu\text{m}$  y microcámaras adecuadas para replicación.

- 50 Los compuestos de la invención de fórmulas (I) y (Ia) fueron evaluados en una concentración que variaba entre  $10^{-6}$  y  $10^{-10}$  M; con esta finalidad 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 inducida por IL-8 se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito por J. Van Damme et al. (Eur. J. Immunol. 19, 2367, 1989).

5 Se prefiere particularmente el uso de compuestos de fórmula (I) en que los grupos R son 3'-benzoil, 3'-(4-cloro-benzoil), 3'-(4-metil-benzoil), 3'-acetil, 3'-propionil, 3'-isobutanoil, 4'-trifluorometanosulfoniloxi, 4'-bencenosulfoniloxi, 4'-trifluorometanosulfonilamino, 4'-bencenosulfonilamino, 4'-bencenosulfonilmetil, 4'-acetiloxi, 4'-propioniloxi, 4'-benzoiloxi, 4'-acetilamino, 4'-propionilamino y 4'-benzoilamino; esta actividad permite el uso terapéutico de estos compuestos en patologías relacionadas con IL-8 en las que la ruta de CXCR2 está implicada específicamente o junto con la señalización de CXCR1.

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

15 En la Tabla 1 se presenta la actividad biológica de compuestos que muestran una elevada potencia como inhibidores de la quimiotaxis de PMN inducida por IL-8 (CXCR1) o como inhibidores duales de la quimiotaxis de PMN inducida por IL-8 y GRO- $\alpha$  (CXCR1/CXCR2).

Tabla 1

Datos de actividad biológica sobre receptores CXCR1 y CXCR2 (% de inhibición)		
Compuesto	IL-8 (c = 10 <sup>-8</sup> M)	GRO- $\alpha$ (c = 10 <sup>-8</sup> M)
ácido (5-isobutiril-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético	58 $\pm$ 11	65 $\pm$ 11
ácido (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético	60 $\pm$ 7	65 $\pm$ 5
(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida	54 $\pm$ 10	44 $\pm$ 9
(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetilmetanosulfonamida	50 $\pm$ 10	46 $\pm$ 14
ácido (4-isobutil-2-metilfenil)acético	60 $\pm$ 10	4 $\pm$ 8
ácido (3-isopropil-2-metilfenil)acético	62 $\pm$ 8	5 $\pm$ 10
(4-isobutil-2-metilfenil)acetilmetanosulfonamida	67 $\pm$ 14	0 $\pm$ 10
ácido (2-cloro-3-propionilfenil)acético	67 $\pm$ 14	27 $\pm$ 8
{2-metil-4-[(trifluorometanosulfonil)amino]fenil}acetilmetanosulfonamida	60 $\pm$ 7	52 $\pm$ 5

Todos los compuestos de la invención mostraron un elevado grado de selectividad hacia la inhibición de la quimiotaxis inducida por IL-8 en comparación con la quimiotaxis inducida por C5a (10<sup>-9</sup> M) o f-MLP (10<sup>-8</sup> M).

20 Se halló que los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) eran totalmente ineficaces como inhibidores de enzimas ciclooxigenasa (COX). En la mayoría de los casos, los compuestos de fórmula (I) no interfieren en la producción de PGE<sub>2</sub> inducida en macrófagos murinos mediante estimulación con lipopolisacáridos (LPS, 1  $\mu$ g/ml) en una concentración que varía entre 10<sup>-5</sup> y 10<sup>-7</sup> M. La inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub> que se puede registrar está la mayoría de las veces en el límite de la significación estadística y, más a menudo, está por debajo del 15-20% del valor basal. La reducida eficacia en la inhibición de la COX constituye una ventaja para la aplicación terapéutica de los compuestos de la invención ya que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas constituye un estímulo para que los macrófagos aumenten la síntesis de TNF- $\alpha$  (inducida por LPS o peróxido de hidrógeno), que es un mediador importante en la activación neutrófila y un estímulo para la producción de la citocina interleucina 8.

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

Los inhibidores de la activación de CXCR1 y CXCR2 encuentran aplicaciones útiles, como se detalló anteriormente, particularmente en el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas (por ejemplo, la psoriasis) en las que se supone que la activación de ambos receptores de IL-8 desempeña un papel patofisiológico crucial en el desarrollo de la enfermedad.

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

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

- 15 Por lo tanto, un objeto más de la presente invención es proporcionar el uso de compuestos de fórmulas (I) y (Ia) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis, la colitis ulcerosa, el melanoma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el penfigoide ampollar, la artritis reumatoide, la fibrosis idiopática y la glomerulonefritis, y para la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión. La invención también proporciona compuestos de fórmula (Ia) para uso como medicamentos.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo adecuado para el mismo están también dentro del alcance de la presente invención.

- 20 En realidad, los compuestos de la invención, junto con un agente adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente empleado, se pueden disponer en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en dicha forma se pueden emplear como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo el subcutáneo). Dichas 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 dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo que sea proporcional al previsto intervalo de dosificación diario que se va a emplear.

- 30 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los ácidos arilacéticos de esta invención y sus derivados se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden ser preparadas de una manera bien conocida en el campo farmacéutico 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 típicamente determinada por un médico a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo el estado que se va 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.

- 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por una diversidad de vías, incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la prevista vía de suministro, los compuestos se formulan preferiblemente como composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración oral pueden tener la forma de disoluciones o suspensiones líquidas aisladas o de polvos sueltos. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el deseado efecto terapéutico, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas, o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de ácido acético o su derivado es normalmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos y agentes auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

- 50 Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes suspendedores y dispersivos, colorantes, agentes saboreadores y similares. Las formas líquidas, incluyendo las composiciones inyectables descritas más adelante, se almacenan siempre en ausencia de luz con objeto de evitar todo efecto catalítico de la luz, tal como la formación de hidroperóxidos o peróxidos. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante

tal como estearato de magnesio; un agente mejorador de la fluencia tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saboreador tal como menta, salicilato de metilo o agente saboreador de naranja.

5 Las composiciones inyectables se basan típicamente en disolución salina o disolución salina tamponada con fosfato, estériles e inyectables, u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, el derivado de ácido arilacético de fórmula I es típicamente un componente menor en dichas composiciones, variando frecuentemente entre 0,05 y 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y demás. La dosis diaria media dependerá de diferentes factores, tales como la gravedad de la enfermedad y las condiciones del paciente (la edad, el sexo y el peso). La dosis variará generalmente de 1 mg o unos pocos miligramos hasta 1500 mg de los compuestos de fórmula (I) al día, opcionalmente dividida en administraciones múltiples. Se pueden administrar dosis mayores, también gracias a la baja toxicidad de los compuestos de la invención a lo largo de períodos prolongados de tiempo.

15 Los componentes anteriormente descritos para composiciones oralmente administradas o inyectables son meramente representativos. En la Parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18ª edición, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, EE.UU., que se incorpora a esta memoria por referencia, se exponen más materiales así como técnicas de procesamiento y similares.

20 Los compuestos de la invención pueden ser también administrados en formas de liberación ininterrumpida o desde sistemas de liberación ininterrumpida para suministro de fármacos. En los materiales incorporados del anterior "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" también se puede hallar una descripción de materiales de liberación ininterrumpida representativos.

La presente invención será ilustrada por medio de los ejemplos siguientes, que no han de ser considerados restrictivos del alcance de la invención.

### Materiales y métodos

Síntesis de ácidos arilacéticos

25 Ejemplo 1

Ácido (3-benzoil-2-metilfenil)acético

Partiendo del reactivo comercial 2-hidroxibenzofenona y siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Patente Italiana 1.283.649, se ha sintetizado 1-[(2'-hidroxi-3'-benzoil)fenil]prop-2-eno con buen rendimiento (> 75%).

30 Se añade N,N-diisopropiletilamina (59,7 milimoles) a una disolución enfriada (T= -15°C) de 1-[(2'-hidroxi-3'-benzoil)fenil]prop-2-eno (33 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (70 ml) y se deja la disolución resultante en agitación durante 30 minutos a T = -15°C. Luego se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (40,16 milimoles) gota a gota a la disolución y, al final de la adición, se deja la mezcla en agitación durante 1 hora. La mezcla es sofocada con HCl 2 N (100 ml) y las dos fases son separadas y consideradas; la orgánica es lavada de nuevo con HCl 2 N (100 ml), con agua (2 x 100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 70 ml), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener 1-[(2-trifluorometanosulfoniloxi-3-benzoil)fenil]prop-2-eno (31,3 milimoles) en forma de un producto crudo oleoso lo suficientemente puro para ser empleado en la operación siguiente.

40 A una disolución de 1-[(2-trifluorometanosulfoniloxi-3-benzoil)fenil]prop-2-eno (30 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) se añaden agua (90 ml), ácido acético (18,2 ml) y Aliquat (1,46 milimoles). Se añade KMnO<sub>4</sub> (103 milimoles) en porciones en 90 minutos. Al final de las adiciones, se deja la mezcla en agitación durante la noche. Se añade gota a gota una disolución de metabisulfito sódico al 10% hasta el descoloramiento completo de la disolución. Las dos fases son consideradas y separadas, y la orgánica es lavada de nuevo con una disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y sometida a evaporación bajo presión reducida para obtener un producto crudo oleoso que, después de una cromatografía de resolución rápida, proporciona el ácido 1-[(2-trifluorometanosulfoniloxi-3-benzoil)fenil]acético (15 milimoles) en forma de aceite de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,85 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 3,90 (s, 2H); 2,20 (s ancho, 1H, COOH).

50 Se disuelve ácido 1-[(2-trifluorometanosulfoniloxi-3-benzoil)fenil]acético (10,3 milimoles) en alcohol metílico (30 ml) y se añade H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 96% (0,2 ml). Después de una agitación durante la noche a temperatura ambiental, el disolvente es evaporado bajo presión reducida y el producto crudo es diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y lavado con agua (3 x 50 ml), secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y sometido a evaporación bajo presión reducida para obtener el éster metílico del ácido 1-[(2-trifluorometanosulfoniloxi-3-benzoil)fenil]acético en forma de aceite amarillo (9,2 milimoles).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,80 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 3,90 (s, 2H); 3,72 (s, 3H).

Partiendo del éster metílico del ácido 1-[(2-trifluorometanosulfonilo-3-benzil)fenil]acético, se ha preparado el derivado 2-metílico por medio de la reacción de dicho triflato con organoestannanos de acuerdo con los métodos descritos por T. N. Mitchell, *Synthesis*, 803, 1992, y K. Ritter, *Synthesis*, 735, 1993.

5 El ácido ha sido sintetizado a partir del éster metílico del ácido 1-[(2-trifluorometanosulfonilo-3-benzil)fenil]acético (7,5 milimoles), que ha sido disuelto en N-metil-2-pirrolidona seca (25 ml); a la mezcla se han añadido LiCl anhidro (22,5 milimoles), trifenilarsano (0,3 milimoles) y tribencilidenacetona-dipaladio (0,14 milimoles de Pd). Después de 5 minutos a temperatura ambiental, se añade tetrametilestaño (8,4 milimoles) y se agita la disolución durante 3 horas a T = 60 °C. Después del enfriamiento de la disolución a temperatura ambiental, se diluye la mezcla con n-hexano y se añade una disolución saturada de KF; después de la filtración y la separación de las fases, la fase orgánica es  
10 secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y es sometida a evaporación bajo vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía de resolución rápida proporciona el éster metílico del ácido (3-benzil-2-metilfenil)acético (K. Ritter, *Synthesis*, 735, 1993, y T. N. Mitchell, *Synthesis*, 803, 1992).

Se añade NaOH 1 N (5 ml) a una disolución del éster en 1,4-dioxano (5 ml) y se agita la disolución durante la noche a temperatura ambiental. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla es acidificada a un pH = 2 con HCl 2 N hasta la precipitación completa del producto, que es aislado por filtración en forma de sólido blanco.  
15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 10,50 (s ancho, 1H, COOH); 7,80 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 3,45 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

#### Ejemplo 2

##### Ácido (3-isopropil-2-metilfenil)acético

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Italiana 1.283.649 y partiendo del reactivo comercial 2'-hidroxiacetofenona se ha sintetizado el producto intermedio éster metílico del ácido 1-[(2-trifluorometanosulfonilo-3-isopropil)fenil]acético.  
20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,55-7,40 (m, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,45 (s, 3H).

Se añade lentamente, gota a gota, una disolución del éster metílico del ácido 1-[(2-trifluorometanosulfonilo-3-isopropil)fenil]acético (7,5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (5 ml) a una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (7,5 milimoles) y n-BuLi (7,5 milimoles; 1,6 M en n-hexano) en THF seco (10 ml). Al final de las adiciones, la mezcla es dejada en agitación durante la noche a temperatura ambiental. Se añade gota a gota una disolución de metabisulfito sódico al 10% (20 ml), y las dos fases son consideradas y separadas; la fase orgánica es  
25 secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y sometida a evaporación bajo vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía de resolución rápida proporciona el éster metílico del ácido 1-[(2-trifluorometanosulfonilo-3-isopropen-2'-il)fenil]acético en forma de aceite incoloro (5,28 milimoles).  
30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,55-7,40 (m, 3H); 5,50 (s, 2H); 3,80 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 1,63 (s, 3H).

La reducción del éster metílico del ácido 1-[(2-trifluorometanosulfonilo-3-isopropen-2'-il)fenil]acético ha sido llevada a cabo por hidrogenólisis con Pd/C en alcohol etílico absoluto para obtener, después de la separación del catalizador por filtración y el sometimiento de las aguas madres a evaporación bajo presión reducida, el éster metílico del ácido  
35 (3-isopropil-2-metilfenil)acético puro en forma de aceite de color amarillo pálido (5 milimoles).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,52-7,45 (m, 3H); 3,82 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,65 (m, 1H); 1,25 (d, 6H, J = 8 Hz).

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 y partiendo del éster metílico del ácido (3-isopropil-2-metilfenil)acético (7,0 milimoles) se ha sintetizado el ácido (3-isopropil-2-metilfenil)acético puro (5,45 milimoles).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 11,2 (s ancho, 1H, COOH); 7,35-7,20 (m, 3H); 3,80 (s, 2H); 2,55 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 1,28 (d, 6H, J = 8 Hz).  
40

#### Ejemplo 3

##### Ácido (2-cloro-3-propionilfenil)acético

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Italiana 1.283.649 y partiendo del reactivo comercial 2'-hidroxipropiofenona se ha sintetizado el producto intermedio 1-[(2-hidroxi-3-propionil)fenil]prop-2-eno.

45 Por tratamiento del compuesto con PhPCl<sub>4</sub>, de acuerdo con el procedimiento descrito por Bay et al., *J. Org. Chem.*, Volumen 32, 3415, 1990, se obtiene 1-[(2-cloro-3-propionil)fenil]prop-2-eno (5,1 milimoles). Siguiendo el procedimiento para la oxidación de dobles enlaces descrito en el Ejemplo 1, se ha sintetizado el ácido (2-cloro-3-propionilfenil)acético puro (4,15 milimoles).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 10,18 (s ancho, 1H, COOH); 7,40-7,24 (m, 3H); 3,65 (s, 2H); 2,75 (q, 2H, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 3 Hz); 1,15 (t, 3H, J = 8 Hz).

## Ejemplo 4

## Ácido (4-isobutil-2-metilfenil)acético

5 El compuesto ha sido preparado mediante una doble reacción de Stille sobre el reactivo de partida éster metílico del ácido 2-(2-acetoxi-4-perfluorobutanossulfonilo)fenilacético (preparado de acuerdo con procedimientos conocidos), siguiendo el mismo procedimiento experimental empleado para la síntesis de ácidos arilpropiónicos análogos y descrito en el Documento WO 01/58852 A2.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,22 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz); 6,92 (s, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,40 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,20 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

## Ejemplo 5

## Ácido {2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}acético

15 La síntesis del compuesto ha sido llevada a cabo del modo siguiente: el reactivo comercial ácido 2-hidroxi-4-nitrobenzoico ha sido transformado en 2-hidroxi-4-nitroacetofenona mediante la ruta del ácido de Meldrum a metilcetonas, de acuerdo con el procedimiento experimental descrito por T. A. Hase et al., Synthetic Communications, 10 (3), 221-224, 1980. El tratamiento de la 2-hidroxi-4-nitroacetofenona con anhídrido trifluorometanosulfónico ha proporcionado el derivado 2-trifluorometanosulfonilo que, mediante la reacción de Stille de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1, ha proporcionado la 2-metil-4-nitroacetofenona.

20 Partiendo de la 2-metil-4-nitroacetofenona y siguiendo el procedimiento descrito en la Patente Italiana 1.283.649 se ha sintetizado el éster metílico del ácido 2-metil-4-nitrofenilacético.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,50-7,42 (m, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

25 Se han añadido formiato amónico (0,1 moles) y Pd al 10%/C (0,5 g) a una disolución de éster metílico del ácido 2-metil-4-nitrofenilacético (10 milimoles) en THF seco (20 ml) y alcohol metílico (20 ml) y se ha dejado la mezcla resultante en agitación durante 3 horas hasta la desaparición completa del reactivo de partida. El catalizador ha sido separado por filtración y el producto de filtración ha sido sometido a evaporación bajo vacío para obtener el éster metílico del ácido 2-metil-4-aminofenilacético en forma de sólido ceroso (9,22 milimoles).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,51 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 5,00 (s ancho, 2H, NH<sub>2</sub>); 3,82 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).

30 Se han añadido piridina seca (7,95 milimoles) y cloruro de fenilsulfonilo (6,36 milimoles) a una disolución de éster metílico del ácido 2-metil-4-aminofenilacético (5,3 milimoles) en acetona (10 ml) y se ha dejado la disolución resultante en agitación durante la noche a temperatura ambiental. La acetona ha sido evaporada y el residuo ha sido diluido con CHCl<sub>3</sub> (15 ml), lavado con HCl 1 N (2 x 10 ml) y agua (3 x 20 ml), secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y sometido a evaporación bajo vacío para obtener el éster metílico del ácido {2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}acético en forma de aceite incoloro (5,0 milimoles) puro para ser utilizado en la siguiente reacción. Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 y partiendo del éster metílico (5,0 milimoles), se ha sintetizado el ácido {2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}acético puro (4,75 milimoles).

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 9,40 (s, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 7,73 (m, 2H); 7,42 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 2,21 (s, 3H).

40 De acuerdo con el mismo procedimiento experimental y empleando anhídrido trifluorometanosulfónico como reactivo, se ha sintetizado el compuesto siguiente.

## Ejemplo 6

## Ácido {2-metil-4-[(trifluorometanosulfonil)amino]fenil}acético

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 9,35 (s, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 7,54 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 3,80 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

## Ejemplo 7

45 Ácido {2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil}acético

Partiendo del producto intermedio 2-hidroxi-4-nitroacetofenona (descrito en el Ejemplo 5), se ha llevado a cabo la síntesis del derivado 2-clorado siguiendo el procedimiento experimental descrito por Bay et al., J. Org. Chem.,

Volumen 32, 3415, 1990. De acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 5 se ha transformado el producto intermedio 2-cloro-4-nitroacetofenona en el producto intermedio éster metílico del ácido 2-cloro-4-aminofenilacético.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,55-7,45 (m, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,60 (s, 3H).

- 5 Después del tratamiento del éster metílico del ácido 2-cloro-4-aminofenilacético con nitrito sódico en condiciones ácidas y después de la sustitución del ion diazonio por el grupo hidroxilo como se describe en Organic Synthesis, III, 453, se ha obtenido el ácido (2-cloro-4-hidroxifenil)acético en forma de sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,74-7,60 (m, 3H); 6,35 (s ancho, 1H, OH); 3,85 (s, 2H).

- 10 Se ha calentado a  $T = 60\text{ }^\circ\text{C}$ , durante 24 horas, una mezcla del ácido (2-cloro-4-hidroxifenil)acético anteriormente descrito (2 milimoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (4 milimoles) en piridina seca (1 ml). Después de enfriamiento a la temperatura ambiental, se ha vertido la mezcla de reacción en  $\text{HCl}$  1 N (5 ml) y se ha sometido la disolución acuosa a extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos recogidos han sido lavados de nuevo con  $\text{NaOH}$  1 N (2 x 10 ml), secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y sometidos a evaporación bajo presión reducida para obtener un residuo crudo. La cristalización del producto crudo en éter diisopropílico ha proporcionado el ácido {2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil}acético puro en forma de sólido blanco (1,25 milimoles).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,70-7,62 (m, 3H); 3,85 (s, 2H).

#### Ejemplo 8

Ácido (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético

- 20 El compuesto ha sido sintetizado a partir de los reactivos comerciales 1-metil-2-pirrolcarboxaldehído y cloruro de benzoilo y siguiendo el procedimiento experimental descrito por R. Di Santo et al., Synth. Comm. 25 (6), 787-793 (1995).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,85 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,75 (s, 2H); 3,0 (s ancho, 1H, COOH).

- 25 De acuerdo con los mismos procedimientos experimentales y partiendo de los cloruros de acilo comerciales relacionados, se han preparado los compuestos siguientes.

#### Ejemplo 9

Ácido [1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]acético

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,82 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ); 7,58 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ); 7,20 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,70 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 10

Ácido [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acético

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,80 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ); 7,55 (d, 2H,  $J = 8\text{ Hz}$ ); 7,18 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).

#### Ejemplo 11

- 35 Ácido (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 6,90 (d, 1H,  $J = 3\text{ Hz}$ ); 6,05 (d, 1H,  $J = 3\text{ Hz}$ ); 3,80 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 2,32 (s, 3H).

#### Ejemplo 12

Ácido (5-isobutiril-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,55 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 3,65 (s, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 1,05 (d, 6H,  $J = 7\text{ Hz}$ ).

- 40 Ejemplo 13

Ácido (1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)acético

El producto intermedio éster etílico del ácido (2-metil-1H-pirrol-3-il)acético ha sido sintetizado del modo descrito por H. Bertschy et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 29 (7), 777-778 (1990).

La N-benzoilación y la hidrólisis de éster siguientes de acuerdo con procedimientos bien conocidos (NaH/cloruro de benzoilo) proporcionan el producto deseado.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 8,15 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,95 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,32 (d, 1H, J = 3 Hz); 4,50 (s ancho, 1H,  $\text{COOH}$ ); 3,85 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

5 Ejemplo 14

Ácido (1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)acético

10 El producto ha sido sintetizado mediante una síntesis de múltiples operaciones de acuerdo con procedimientos bibliográficos bien conocidos. La condensación del reactivo comercial malonato de dietilo con acetal dimetilico de bromoacetaldehído y la hidrólisis del acetal permiten obtener el aldehído intermedio que, después de un tratamiento con amoníaco gaseoso y la deshidratación de la enamina intermedia no aislada, proporciona el producto intermedio puro éster etílico del ácido 2-hidroxi-pirrol-3-acético.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 10,35 (s ancho, 1H,  $\text{NH}$ ); 7,21 (d, 1H, J = 3 Hz); 7,05 (s ancho, 1H,  $\text{OH}$ ); 6,35 (d, 1H, J = 3 Hz); 4,12 (q, 2H, J = 7 Hz); 3,45 (s, 2H); 1,31 (t, 3H, J = 7 Hz).

15 El producto intermedio pirrólico, después de un tratamiento con  $\text{PCl}_5$ , proporciona el derivado 2-clorado que, después de una hidrólisis del éster en las condiciones habituales ( $\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ ) y una N-benzoilación, proporciona el compuesto puro ácido (1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)acético en forma de sólido blanco (78% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ , 8,15 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,35 (d, 1H, J = 3 Hz); 4,65 (s ancho, 1H,  $\text{COOH}$ ); 3,82 (s, 2H).

Ejemplo 15

20 Ácido (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acético

Se ha tratado el reactivo comercial ácido 2-metil-3-indolacético (3 milimoles) con NaH (6,6 milimoles) y cloruro de benzoilo (6,6 milimoles) en THF seco (10 ml) de acuerdo con procedimientos bien conocidos. El habitual desarrollo de la reacción y la cristalización del residuo en éter diisopropílico condujeron al ácido (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acético puro en forma de sólido blanco (2,25 milimoles).

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,82-7,70 (m, 3H); 7,55 (t, 2H, J = 8,5 Hz); 6,90-6,80 (m, 2H); 6,65 (m, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 16

Ácido [1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

30 Se ha tratado el reactivo comercial ácido 2-metil-3-indolacético (3 milimoles) con NaH (6,6 milimoles) y cloruro de 4-clorobenzoilo (6,6 milimoles) en THF seco (10 ml) de acuerdo con procedimientos bien conocidos. El habitual desarrollo de la reacción y la cristalización del residuo en éter diisopropílico condujeron al ácido [1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético puro en forma de sólido blanco (2,01 milimoles).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,80-7,70 (t, 2H, J = 8,5 Hz); 7,55 (t, 2H, J = 8,5 Hz); 6,90 (s, 1H); 6,80 (m, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

35 Ejemplo 17

Ácido (1-isopropil-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acético

40 Se ha tratado el reactivo comercial 1H-pirrol[2,3-b]piridina (3 milimoles) con NaH (3,3 milimoles) y cloruro de isopropilo (3,3 milimoles) en THF seco (10 ml) de acuerdo con procedimientos bien conocidos. El habitual desarrollo de la reacción y la purificación del residuo por cromatografía condujeron a la 1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina pura en forma de sólido blanco (2,83 milimoles).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,65 (m, 1H); 7,15-7,08 (m, 2H); 7,00 (m, 1H); 6,50 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 1,05 (d, 6H, J = 7 Hz).

45 Siguiendo el procedimiento experimental descrito por S. M. Chi et al., Tetrahedron Letters, 41, 919-922 (2000), y partiendo de 1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,5 milimoles), se ha aislado (1-isopropil-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etoxi-acetato (2,0 milimoles). La oxidación final mediante  $\text{KMnO}_4$  en condiciones de catálisis por transferencia de fase (descritas en el Ejemplo 1) ha conducido al deseado producto ácido (1-isopropil-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acético (1,85 milimoles).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,15 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 3,55 (s, 2H); 3,11 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,05 (d, 6H, J = 7 Hz).

## Ejemplo 18

## Ácido (3-benzoil-2-metoxifenil)acético

- 5 Se ha tratado el éster metílico del ácido (3-benzoil-2-hidroxifenil)acético, preparado a partir de 2-hidroxibenzofenona de acuerdo con procedimientos conocidos, con carbonato potásico y yodometano en acetona para obtener el correspondiente derivado 2-metoxílico que, después de la habitual hidrólisis ( $\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ ), ha proporcionado el ácido (3-benzoil-2-metoxifenil)acético en forma de sólido blanco.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,90 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,62 (m, 1H); 7,50-7,40 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (t, 1H, J = 7 Hz); 3,82 (s, 2H); 3,60 (s, 3H).

## Síntesis de amidas arilacéticas

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Documento WO 01/58852 y partiendo del ácido acético relacionado, se han sintetizado los compuestos siguientes:

## Ejemplo 19

- 15 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 6,92 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3 Hz); 5,25 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

## Ejemplo 20

## (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-carboximetilacetamida

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 6,90 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3 Hz); 5,95 (d, 1H, J = 7 Hz,  $\text{CONH}$ ); 4,05 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

## Ejemplo 21

## (S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboxietil)acetamida

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 6,92 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,00 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}$ ); 4,53 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz).

## Ejemplo 22

## (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida

- 30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,75 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}$ ); 6,92 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,28 (d, 1H, J = 3 Hz); 4,10 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,48 (t, 2H, J = 7 Hz); 2,40 (s, 3H); 2,19 (s, 6H); 1,76 (m, 2H).

## Ejemplo 23

## (S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(1-carboxi-2-metoxietil)acetamida

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,45 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}$ ); 6,92 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3 Hz); 4,53 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,15 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,35 (s, 3H).

## Ejemplo 24

- 35 (4-isobutil-2-metilfenil)acetamida

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,20 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz); 6,95 (s, 1H); 5,70 (s ancho, 2H,  $\text{CONH}_2$ ); 3,68 (s, 2H); 2,40 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,22 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

## Ejemplo 25

## (2-cloro-3-propionilfenil)-N-(3-dimetilaminoetil)acetamida

- 40  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,50 (s ancho, 1H,  $\text{CONH}$ ); 7,40-7,24 (m, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,75 (q, 2H,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 3$  Hz); 2,25 (t, 2H, J = 7 Hz); 2,19 (s, 6H); 1,15 (t, 3H, J = 8 Hz).

## Ejemplo 26

(3-isopropil-2-metilfenil)-N-[3-(1-piperidinil)propil]acetamida

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,45 (s ancho, 1H, CONH); 7,35-7,20 (m, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,55 (m, 1H); 2,45 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 1,90 (m, 6H); 1,28 (d, 6H, J = 8 Hz).

## 5 Ejemplo 27

(3-benzoil-2-metilfenil)acetamida

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,82 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,45 (m, 4H); 5,45 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>); 3,70 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

## Ejemplo 28

(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,82-7,70 (m, 3H); 7,55 (t, 2H, J = 8,5 Hz); 6,90-6,80 (m, 2H); 6,65 (m, 2H); 5,75 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>); 3,68 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

## Ejemplo 29

(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,80-7,72 (m, 3H); 7,60 (s ancho, 1H, CONH); 7,55 (t, 2H, J = 8,5 Hz); 6,90-6,80 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,65 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,80 (s, 2H); 3,58 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, J = 7 Hz); 2,20 (s, 6H); 1,80 (m, 2H).

## Ejemplo 30

[1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,80-7,70 (m, 2H, J = 8,5 Hz); 7,55 (t, 2H, J = 8,5 Hz); 6,92-6,80 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,68 (d, 2H, J = 8 Hz); 5,62 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>); 3,70 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

## 20 Ejemplo 31

[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,82-7,75 (m, 2H, J = 8,5 Hz); 7,55 (m, 2H); 6,92-6,70 (m, 3H); 5,60 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>); 3,82 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,30 (s, 3H).

## Ejemplo 32

25 [2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil]-N-(2-hidroxietil)acetamida

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,70-7,62 (m, 3H); 5,90 (s ancho, 1H, CONH); 3,80 (s, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,55-3,32 (m, 6H); 2,05 (s ancho, 1H, OH).

## Ejemplo 33

(1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 8,12 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,32 (d, 1H, J = 3 Hz); 5,65 (s ancho, 1H, CONH); 3,75 (s, 2H); 3,25 (t, 2H, J = 8 Hz); 3,20 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 2,35 (s, 3H).

## Ejemplo 34

(1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)-N-[3-(1-morfolino)propil]acetamida

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 8,15 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,35 (d, 1H, J = 3 Hz); 6,20 (s ancho, 1H, CONH); 3,78 (s, 2H); 3,25 (m, 4H); 2,98 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 1,80 (m, 2H).

## Ejemplo 35

(5-isobutiril-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 7,50 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 5,85 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>); 3,77 (s, 2H); 3,50 (s, 3H); 3,18 (m, 1H); 1,05 (d, 6H, J = 7 Hz).

## Ejemplo 36

(5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboximetil)acetamida

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 10,53 (s ancho, 1H, COOH), 7,85 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,95 (d, 1H,  $J = 7$  Hz, CONH); 4,05 (d, 2H,  $J = 7$  Hz) 3,95 (s, 3H); 3,68 (s, 2H).

## 5 Ejemplo 37

[1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]-N-(2-hidroxietoxietil)acetamida

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,82 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,55 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,40 (s ancho, 1H, CONH); 7,35 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,50-3,42 (m, 6H); 2,25 (s ancho, 1H, OH).

## Ejemplo 38

## 10 [1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,82 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,58 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,20 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,35 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>); 3,70 (s, 3H); 3,66 (s, 2H).

## Ejemplo 39

{2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 9,20 (s, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 7,75 (m, 2H); 7,65 (s ancho, 1H, CONH); 7,42 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 3,88 (s, 2H); 3,58 (m, 2H); 2,50 (t, 2H,  $J = 7$  Hz); 2,35 (s, 6H); 2,21 (s, 3H); 1,80 (m, 2H).

## Ejemplo 40

(3-benzoil-2-metoxifenil)acetamida

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,90 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,62 (m, 1H); 7,50-7,40 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,15 (t, 1H,  $J = 7$  Hz); 6,55 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>); 3,82 (s, 3H); 3,66 (s, 2H).

## Síntesis de metanosulfonamidas arilacéticas

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Documento WO 00/24710 y partiendo del ácido acético relacionado se han sintetizado los compuestos siguientes:

## Ejemplo 41

## 25 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetilmetanosulfonamida

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,50 (s ancho, 1H, CONH); 6,90 (d, 1H,  $J = 3$  Hz); 6,05 (d, 1H,  $J = 3$  Hz); 3,80 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

## Ejemplo 42

(4-isobutil-2-metilfenil)acetilmetanosulfonamida

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,20 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 7,10 (s ancho, 1H, CONH); 7,00 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 6,85 (s, 1H); 3,65 (s, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,40 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 2,22 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 0,95 (d, 6H,  $J = 7$  Hz).

## Ejemplo 43

{2-metil-4-[(trifluorometanosulfonil)amino]fenil}acetilmetanosulfonamida

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 9,42 (s ancho, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 7,45 (s ancho, 1H, CONH); 7,52 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,45 (s, 3H); 2,25 (s, 3H),

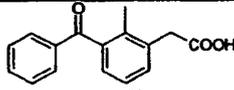
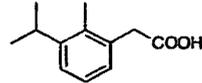
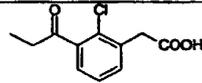
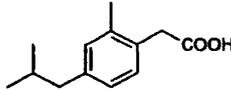
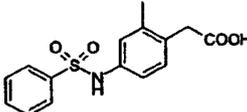
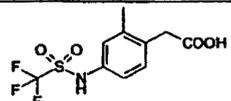
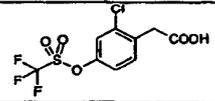
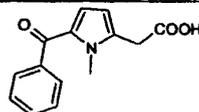
## Ejemplo 44

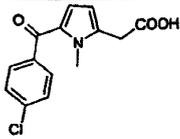
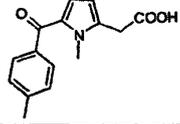
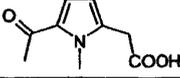
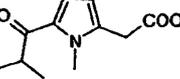
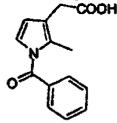
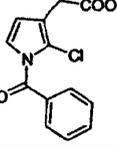
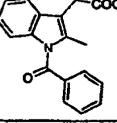
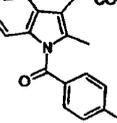
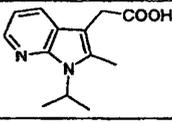
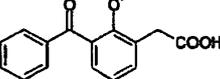
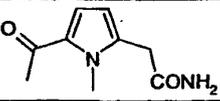
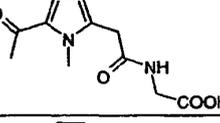
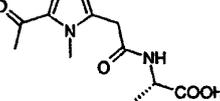
[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetilmetanosulfonamida

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 7,80 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,55 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,38 (s ancho, 1H, CONH); 7,18 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 2,35 (s, 3H),

En la Tabla II se presentan el nombre químico y la fórmula estructural de los compuestos de los Ejemplos 1-44.

Tabla II

Nº	Nombre del compuesto	Fórmula estructural
1	ácido (3-benzoil-2-metilfenil)acético	
2	ácido (3-isopropil-2-metilfenil)acético	
3	ácido (2-cloro-3-propionilfenil)acético	
4	ácido (4-isobutiril-2-metilfenil)acético	
5	ácido {2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}acético	
6	ácido (2-metil-4-[(trifluorometil)sulfonil]amino}fenil}acético	
7	ácido (2-cloro-4-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]fenil}acético	
8	ácido (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético	

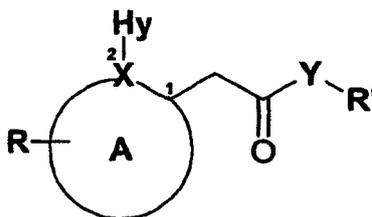
9	ácido [5-(4-clorobenzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]acético	
10	ácido [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acético	
11	ácido (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético	
12	ácido (5-isobutiril-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético	
13	ácido (1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)acético	
14	ácido (1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)acético	
15	ácido (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acético	
16	ácido [1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	
17	ácido (1-isopropil-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acético	
18	ácido (3-benzoil-2-metoxifenil)acético	
19	(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida	
20	(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-carboximetilacetamida	
21	(S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboxietil)acetamida	

22	(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida	
23	(S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(1-carboxi-2-metoxietil)acetamida	
24	(4-isobutiril-2-metilfenil)acetamida	
25	(2-cloro-3-propionilfenil)-N-(3-dimetilaminoetil)acetamida	
26	(3-isopropil-2-metilfenil)-N-[3-(1-piperidinil)propil]acetamida	
27	(3-benzoil-2-metilfenil)acetamida	
28	(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida	
29	(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida	
30	[1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida	
31	[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida	
32	{2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil}-N-(2-hidroxietil)acetamida	
33	(1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida	

34	(1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)-N-[3-(1-morfolino)propil]acetamida	
35	(5-isobutiril-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida	
36	(5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboximetil)acetamida	
37	[1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]-N-(2-hidroxietoxietil)acetamida	
38	[1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida	
39	{2-metil-4-[(fenilsulfonyl)amino]fenil}-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida	
40	(3-benzoil-2-metoxifenil)acetamida	
41	(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetilmetanosulfonamida	
42	(4-isobutil-2-metilfenil)acetilmetanosulfonamida	
43	{2-metil-4-[(trifluorometanosulfonyl)amino]fenil}acetilmetanosulfonamida	
44	[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetilmetanosulfonamida	

## REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos del ácido 2-arilacético y derivados de los mismos, de fórmula (I):



(I)

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

A es seleccionado de entre benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, pirrol, imidazol, furano, tiofeno, indol y 7-aza-indol;

las etiquetas 1 y 2 señalan las posiciones relevantes en el anillo A;

10 el átomo X es seleccionado de entre N (nitrógeno) y C (carbono);

R es un grupo sustituyente en el anillo A, seleccionado de entre:

15 - un grupo en la posición 3 seleccionado de entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; fenilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; y benzoilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano;

20 - un grupo en la posición 4 seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; aciloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoiloxilo; acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; sulfoniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfoniloxilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcanosulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfonilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-sulfonilmetilo; bencenosulfonilmetilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; 2-furilo; 3-tetrahidrofurilo; 2-tiofenilo; 2-tetrahidrotiofenilo; alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y cicloalcanoil- o arilalcanoil-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

Hy es seleccionado de entre metilo, etilo, cloro, bromo, metoxilo y trifluorometilo;

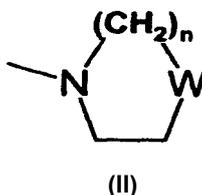
el grupo Y es seleccionado de entre O (oxígeno) y NH;

cuando Y es O (oxígeno), R' es H (hidrógeno);

30 cuando Y es NH, R' es seleccionado de entre

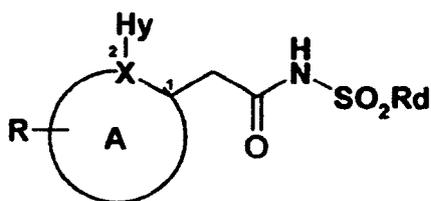
- H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo de hasta 5 átomos de C, alquenoilo de hasta 5 átomos de C;
- un resto de aminoácido que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alquenoilo de hasta 6 átomos de C, fenilalquilo sustituido con uno o más grupos carboxilo (COOH);
- 35 - un resto de aminoácido que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alquenoilo de hasta 6 átomos de C, fenilalquilo que lleva a lo largo de la cadena un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno y azufre y con uno o más grupos carboxilo (COOH);
- un resto de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z-(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, y Z es oxígeno o azufre;
- un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb en donde n es un número entero de 0 a 5 y cada Ra y Rb, que pueden

ser iguales o diferentes, son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de hasta 6 átomos de C o, alternativamente, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (II)



- 5 - en donde W representa un enlace sencillo, CH<sub>2</sub>, O, S o N-Rc, en donde Rc es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-fenilo;
- un resto OR" en donde R" es H, metilo, carboximetilo;
- un resto de fórmula SO<sub>2</sub>Rd en donde Rd es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alqueno de hasta 6 átomos de C;
- 10 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican quimiotaxis de PMNs humanos inducida por IL-8, enfermedades que son seleccionadas de entre psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), penfigoide ampollar, artritis reumatoide, fibrosis idiopática y glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión.
2. Uso según la Reivindicación 1, en donde YR' es OH.
- 15 3. Uso según la Reivindicación 1, en donde Y es NH y R' es:
- el resto de aminoácido de glicocola, β-alanina, ácido γ-aminobutírico o restos de un L-α-aminoácido seleccionado del grupo de L-alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, fenilalanina, S-metilcisteína y metionina;
- un resto de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)R" en donde R" es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- 20 - un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb en donde n es un número entero de 2 a 3, más preferiblemente 3, y el grupo NRaRb es N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, 1-piperidilo, 4-morfolilo, 1-pirrolidilo, 1-piperazinilo o 1-(4-metil)piperazinilo;
- un resto OR" en donde R" es H o metilo;
- un resto de fórmula SO<sub>2</sub>Rd en donde Rd es metilo, etilo o isopropilo.
- 25 4. Uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R es 3'-benzoil, 3'-(4-clorobenzoil), 3'-(4-metilbenzoil), 3'-acetil, 3'-propionil, 3'-isobutanoil, 3'-etil, 3'-isopropil, 4'-isobutil, 4'-trifluorometanosulfoniloxi, 4'-bencenosulfoniloxi, 4'-trifluorometanosulfonilamino, 4'-bencenosulfonilamino, 4'-bencenosulfonilmetil, 4'-acetiloxi, 4'-propioniloxi, 4'-benzoiloxi, 4'-acetilamino, 4'-propionilamino y 4'-benzoilamino.
- 30 5. Uso según la Reivindicación 1, en donde los compuestos del ácido 2-arilacético y los derivados de los mismos, de fórmula (I), son seleccionados de entre:
- ácido (3-benzoil-2-metilfenil)acético
- ácido (2-cloro-3-propionilfenil)acético
- ácido (3-isopropil-2-metilfenil)acético
- ácido (4-isobutil-2-metilfenil)acético
- 35 ácido {2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}acético
- ácido {2-metil-4-[(trifluorometanosulfonil)amino]fenil}acético
- ácido {2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil}acético
- ácido (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético
- ácido [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acético

- ácido (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético  
 ácido [1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]acético  
 ácido (5-isobutiril-1-metil-1H-pirrol-2-il)acético  
 ácido (1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)acético  
 5 ácido (1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)acético  
 ácido (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acético  
 ácido [1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético  
 ácido (1-isopropil-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acético  
 ácido (3-benzoil-2-metoxifenil)acético  
 10 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida  
 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-carboximetilacetamida  
 (S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboxietil)acetamida  
 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida  
 (S)(5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(3-metoxi-2-carboxipropil)acetamida  
 15 (4-isobutil-2-metilfenil)acetamida  
 (2-cloro-3-propionilfenil)-N-(3-dimetilaminoetil)acetamida  
 (3-isopropil-2-metilfenil)-N-[3-(1-piperidinil)propil]acetamida  
 (3-benzoil-2-metilfenil)acetamida  
 (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida  
 20 (1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida  
 [1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida  
 [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetamida  
 {2-cloro-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]fenil}-N-(2-hidroxi-etoxietil)acetamida  
 (1-benzoil-2-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida  
 25 (1-benzoil-2-cloro-1H-pirrol-3-il)-N-[3-(1-morfolino)propil]acetamida  
 (5-isobutiril-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetamida  
 (5-benzoil-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-(2-carboximetil)acetamida  
 [1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]-N-(2-hidroxi-etoxietil)acetamida  
 [1-metil-5-(4-clorobenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida  
 30 {2-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida  
 (3-benzoil-2-metoxifenil)acetamida.
6. Compuestos del ácido 2-arilacético y derivados de los mismos, de fórmula (Ia)



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

- 5 A es seleccionado de entre benceno, piridina, pirimidina, pirrol, imidazol, furano, tiofeno e indol;  
 las etiquetas 1 y 2 señalan las posiciones relevantes en el anillo A;  
 el átomo X es seleccionado de entre N (nitrógeno) y C (carbono);  
 R es un grupo sustituyente en el anillo A, seleccionado de entre:
- 10 - un grupo en la posición 3 seleccionado de entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; fenilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado; acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; y benzoilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano;
- 15 - un grupo en la posición 4 seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; aciloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoiloxilo; acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; benzoilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; sulfoniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfoniloxilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcanosulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; bencenosulfonilamino, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-sulfonilmetilo; bencenosulfonilmetilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro y ciano; 2-furilo; 3-tetrahidrofurilo; 2-tiofenilo; 2-tetrahidrotiofenilo; alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y cicloalcanoil- o arilalcanoil-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- Hy es seleccionado de entre metilo, etilo, cloro, bromo, metoxilo y trifluorometilo;
- 25 Rd es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C, alquenilo de hasta 6 átomos de C.
7. Compuestos según la Reivindicación 6, en donde Rd es metilo, etilo o isopropilo.
8. Compuestos según la Reivindicación 6 o 7, seleccionados de entre  
 (5-acetil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetilmetanosulfonamida,  
 (4-isobutil-2-metilfenil)acetilmetanosulfonamida,
- 30 {2-metil-4-[(trifluorometanosulfonil)amino]fenil}acetilmetanosulfonamida y  
 [1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetilmetanosulfonamida.
9. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) según la Reivindicación 6, que comprende la transformación de un compuesto de fórmula (I) según la Reivindicación 1, en donde YR' es OH, en un producto intermedio reactivo, tal como un cloruro de acilo o un éster de benzotriazolilo, y hacer reaccionar con un compuesto de fórmula NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Rd, en donde Rd es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de hasta 6 átomos de C o alquenilo de hasta 6 átomos de C, en presencia de una base adecuada.
- 35 10. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en mezcla con un adecuado vehículo para el mismo.
11. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8 para uso como medicamentos.

12. Compuestos según la Reivindicación 11 para uso en el tratamiento de la psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), penfigoide ampollar, artritis reumatoide, fibrosis idiopática y glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión.

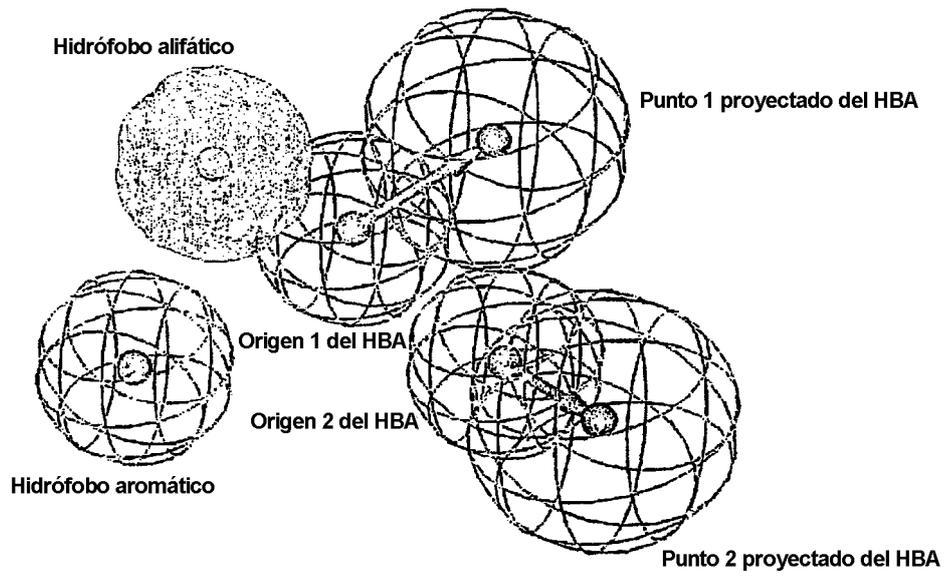


Figura 1

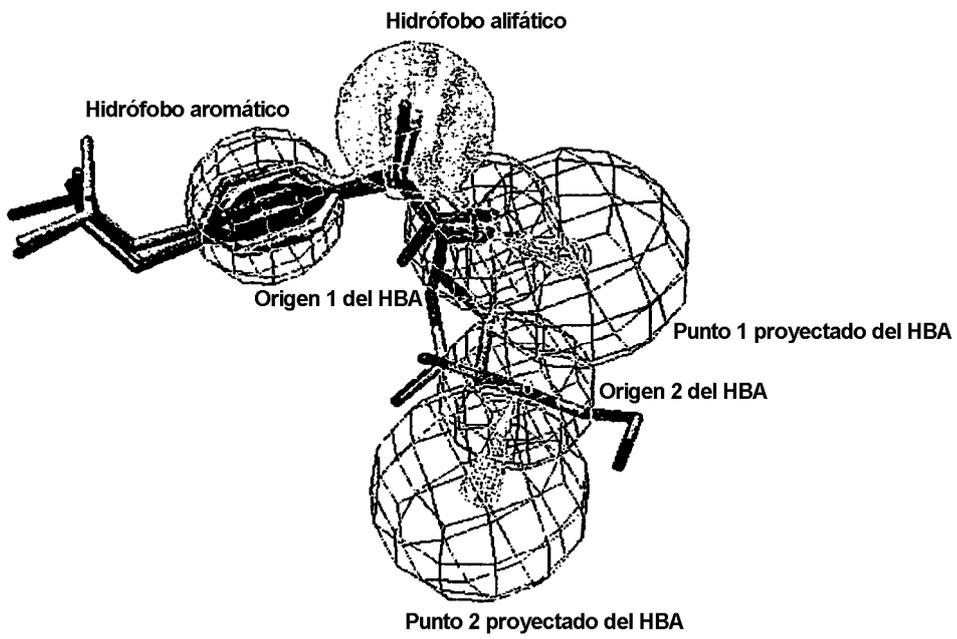


Figura 2

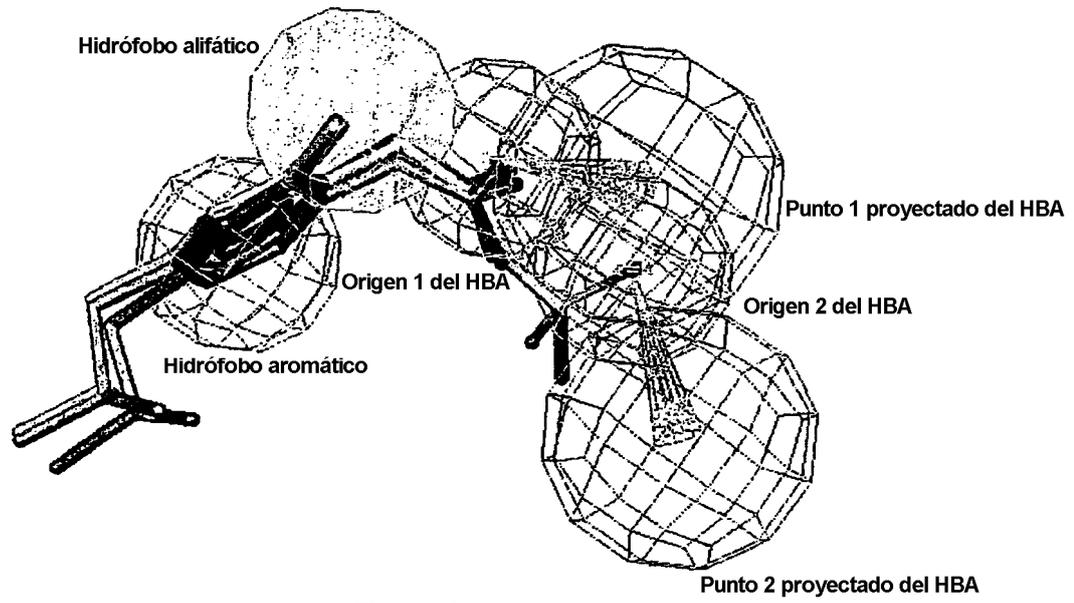


Figura 3

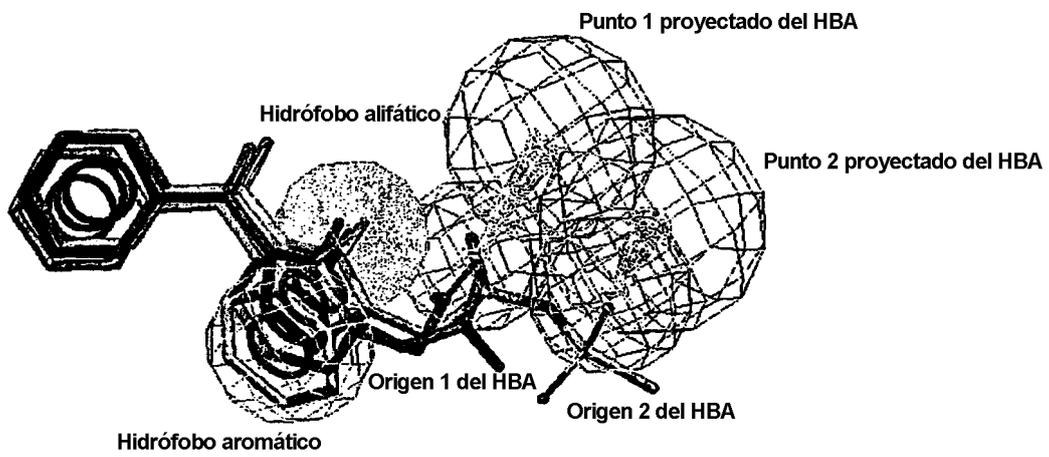


Figura 4