

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 531**

51 Int. Cl.:

C07C 233/40 (2006.01)
C07C 233/44 (2006.01)
C07C 233/51 (2006.01)
C07C 235/78 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)
C07C 237/22 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2002 E 02777207 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 1430020**

54 Título: **Sales de amonio cuaternarias de omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos y composiciones farmacéuticas que las contienen**

30 Prioridad:

28.09.2001 IT MI20010202

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

08.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

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

ES 2 573 531 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

Salas de amonio cuaternarias de omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos y composiciones farmacéuticas que las contienen

5

Introducción y antecedentes de la invención

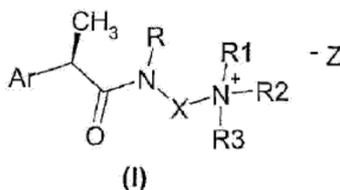
La presente invención se refiere a compuestos útiles en la inhibición de la activación quimiotáctica inducida por la fracción C5a del complemento y de otras proteínas quimiotácticas (quimioquinas) que ejercen su acción activando un receptor de 7 dominios transmembrana (7-TM). Lanza et al, J Med Chem. 35 (1992), páginas 252-258, divulga 4,6-diaminoquinolinas sustituidas como antagonistas selectivos del receptor de C5a. Los compuestos de la invención son sales de amonio cuaternarias de R-2-arilpropionamidas útiles en el tratamiento de patologías que dependen de la activación quimiotáctica de neutrófilos y monocitos inducida por la fracción C5a del complemento. En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención de daño causado por isquemia y reperfusión.

15

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a (R)-2-aril-propionamidas de fórmula (I):

20



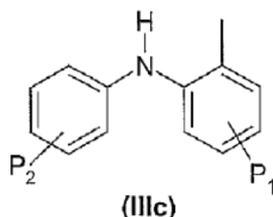
en donde

25

Z representa un contraión farmacéuticamente aceptable de sales de amonio cuaternarias y Ar se elige entre:

4-isobutilfenilo, 3-benzoil-fenilo, un grupo fenilo sustituido en 3 por isopropilo y un 2-(fenilamino)-fenilo de fórmula (III c):

30



en donde los sustituyentes P₁ y P₂ indican que los dos grupos fenilo tienen, cada uno independientemente, mono- o poli-sustituciones con grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₃, cloro, flúor y/o trifluorometilo;

35

R es hidrógeno;

X es:

- 40 - un alqueno de C₁-C₆, preferiblemente C₂-C₄, lineal opcionalmente sustituido en C₁ por un grupo -CO₂R₄ en donde R₄ es H;
- un alqueno de C₁-C₆ lineal opcionalmente sustituido en C₁ por un grupo -CONHR₅ en donde R₅ es OH;
- (CH₂)_m-CO-NH-(CH₂)_n- en donde m y n son cada uno independientemente un número entero de 2 a 3;
- 45 - (CHR')-CONH-(CH₂)_n- en donde n es un número entero de 2 a 3 y R' es un metilo que tiene configuración absoluta R o S;
- un grupo fenilo o fenilmetileno de fórmula:



- 50 - o X, junto con el átomo de N, forma un anillo azocicloalifático, preferiblemente 1-metil-piperidin-4-ilo o 1,5-tropan-3-ilo;

el grupo $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ representa un grupo trimetilamonio, trietilamonio, N-ciclohexilmetil-N,N-dimetilamonio, N-cicloopenilamino-N,N-dimetilamonio, N-metil-1-piperidinio, N-etil-1-piperidinio, N-metil-4-morfolinio, N-metil-4-tiomorfolinio, N-bencil-N,N-dimetilamonio, N-alil-1-piperidinio, 4-oxi-N-metil-piperidinio, o X junto con el N amino al que está unido y con el grupo R1, forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene nitrógeno y los sustituyentes R_2 y R_3 representan independientemente un residuo de metilo o ciclohexilo.

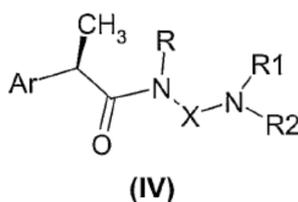
Los grupos arilo comprenden, además del arilo anteriormente descrito de la fórmula (IIIC), 4-isobutilfenilo, 3-benzoilfenilo, grupos fenilo sustituidos en 3 por isopropilo.

Los arilos de fórmula (III c) particularmente preferidos son: 2-(2,6-dicloro-fenil-amino)-fenilo; 2-(2,6-dicloro-fenil-amino)-5-cloro-fenilo; 2-(2,6-dicloro-3-metil-fenil-amino)-fenilo; 2-(3-trifluorometil-fenil-amino)-fenilo. Los ejemplos de grupos fenilo sustituidos con P_2 comprenden grupos fenilo sustituidos por de uno a tres átomos de halógeno, grupos alquilo de C_1 - C_4 , metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, haloalcoxi.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son:

yoduro de (R)-{3-[2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]propionilamino]propil}-trimetilamonio;
 sulfonato de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-N-ciclohexilmetil-N,N-dimetilamonio metano;
 yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-trimetilamonio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]propil}-trimetilamonio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-N-etil-N,N-dimetilamonio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-N-ciclohexilmetil-N,N-dimetilamonio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propionilamino]propil}-trimetilamonio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]propil}-N-isopropil-N,N-dimetilamonio;
 yoduro de (R)-{4-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]butil}-trimetilamonio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-1-metil-piperidinio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]propil}-1-metil-piperidinio;
 yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-4-metil-morfolinio;
 metanosulfonato de (R)-{3-[2-(3-isopropilfenil)-propionilamino]propil}-4-metil-tiomorfolinio;
 bromuro de (R)-{2-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]etil}-trimetilamonio;
 p-toluenosulfonato de (R)-[2-[(4-isobutilfenil)-propionilamino]-1,1-dimetil-4-piperidinio];
 metanosulfonato de (R),(S')-2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-carboxi-2"-N,N,N-trimetilamonio)etil]propionamida;
 yoduro de R(-)-2-[(4-isobutilfenil)-N-(trimetilamonioetil)metilamida]propionamida;
 metanosulfonato de (R){3-[2[2(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-propionilamino]-propil}-trimetilamonio;
 yoduro de (2R), (4"S)1-[4-carboxi-4-[2-(4-isobutil-fenil)-propionilamino]butil]-1-metil-piperidinio;
 yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-(N-bencil)-N,N-dimetilamonio;
 yoduro de 2R-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-(1"-metil-4" carboxiamida)piperidinio;
 yoduro de (2R)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-(1"-metil-4" oxo)piperidinio;
 yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-trietilamonio;
 bromuro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-1-alilpiperidinio;
 yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[4"-N,N,N-trimetilaminofenil]propionamida;
 yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[4"-N,N,N-trimetilaminometilfenil]propionamida.

Se usan métodos conocidos para la alquilación de grupos amino terciarios (reacción de Menschutkin) para la preparación de compuestos de fórmula (I); los compuestos de fórmula (IV) en donde Ar, R, R_1 , R_2 y X son como se han definido anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula R_3Z donde R_3 se define como anteriormente y Z es un grupo saliente convencional tal como cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, p-toluenosulfonato o sulfato.



Las reacciones de alquilación se realizan normalmente a temperatura ambiente, usando solventes próticos o apróticos, preferiblemente anhidros convencionales o sus mezclas, opcionalmente en presencia de una base no nucleofílica fuerte. Alternativamente, algunos de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener empezando de compuestos de fórmula (IV) por reacción con sustratos insaturados de tipo Michael catalizados por ácidos minerales tal como HCl o HNO_3 .

La preparación de compuestos de fórmula (IV) se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP02/01974. Algunos de los compuestos de fórmula (IV) son nuevos con respecto a los compuestos específicos descritos en la solicitud de patente anterior, y se prepararon con los métodos descritos más adelante en la sección de Preparaciones.

Se entiende que es la síntesis de compuestos de fórmula (I) empezando de las amidas de fórmula (IV) en donde los sustituyentes R_1 y R_2 pueden ser -H independientemente está incluida en el proceso. Si se desea, las aminas primarias y secundarias se pueden hacer reaccionar en condiciones de alquilación exhaustiva con compuestos de fórmula R_3Z para dar los compuestos de la invención de fórmula (I) en donde al menos dos residuos definidos como R_1 , R_2 y R_3 son iguales. La reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas para la conversión de las amidas de fórmula (IV) en los compuestos de la invención de fórmula (I).

Alternativamente, las amidas primarias o secundarias de fórmula (IV) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) en dos pasos consecutivos. En el primer paso de mono- o di-alquilación, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o calentando en presencia de uno o dos equivalentes de agentes alquilantes R_2Z , dependiendo del grado de sustitución del grupo amino de partida. Las reacciones se llevan a cabo en solventes próticos o apróticos, preferiblemente anhidros, convencionales o sus mezclas, opcionalmente en presencia de una base no nucleofílica fuerte.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) se evaluaron *in vitro* para su capacidad de inhibir la quimiotaxia de leucocitos polimorfonucleados (de aquí en adelante denominados PMN) y monocitos inducida por las fracciones del complemento C5a y C5a-desArg. Para este fin, para aislar los PMN de sangre humana heparinizada, extraída de voluntarios adultos sanos, se eliminaron los monocitos por medio de sedimentación en dextrano (según el procedimiento divulgado por W.J. Ming *et al.*, J. Immunol., 138, 1469, 1987) y los glóbulos rojos mediante una solución hipotónica. Se calculó la vitalidad celular por exclusión con azul de tripán, mientras que la proporción de los polimorfonucleados circulantes se estimó en el citocentrifugado después de teñir con Diff Quick.

Se usaron fracciones recombinantes humanas C5a y C5a-desArg (Sigma) como agentes estimulantes en los experimentos de quimiotaxia, dando resultados prácticamente idénticos.

Se disolvió C5a liofilizado en un volumen de HBSS que contenía seroalbúmina bovina BSA al 0,2% para obtener así una solución madre que tenía una concentración de 10^{-5} M para ser diluida en HBSS a una concentración de 10^{-9} M, para los ensayos de quimiotaxia.

En los experimentos de quimiotaxia, los PMN se incubaron con los compuestos de la invención de fórmula (I) durante 15' a 37°C en una atmósfera que contenía CO_2 al 5%.

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

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

Los compuestos de la invención en la fórmula (I) se evaluaron a una concentración que variaba entre 10^{-6} y 10^{-10} M; para este fin se añadieron, a la misma concentración, tanto a los poros inferiores como a los poros superiores de la microcámara. Los pocillos en la parte inferior contienen la solución de C5a o el simple portador, esos en la parte superior contienen las suspensiones de PMN.

La inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales de la invención de fórmula (I) se evaluó incubando la microcámara para quimiotaxia durante 60 minutos a 37°C en una atmósfera que contenía CO_2 al 5%.

La evaluación de la capacidad de los compuestos de la invención de fórmula (I) para inhibir la quimiotaxia inducida por C5a en monocitos humanos se llevó a cabo según el método divulgado por Van Damme J. *et al.* (Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989). La inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales de la invención de fórmula (I) hacia monocitos humanos se evaluó a una concentración que variaba entre 10^{-6} y 10^{-10} M incubando la microcámara para la quimiotaxia durante 120 minutos a 37°C en una atmósfera que contenía CO_2 al 5%.

A modo de ejemplo, los datos de inhibición de la quimiotaxia de PMN ($C=10^{-6}$ M) de algunos compuestos representativos de la invención se describen en la siguiente tabla:

COMPUESTO	% de INHIBICIÓN ($C=10^{-6}$ M)
yoduro de (R)-(3-{2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-propionilamino}propil)-trimetilamonio	62±3
yoduro de (R)-(3-{2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino}-propil)-trimetilamonio	53±6

yoduro de (R)-2-[(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-1,1-dimetil-piperidinio	18±9
yoduro de (R)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-1-metil-piperidinio	24±4
metanosulfonato de (R)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-N-ciclohexilmetil-N,N-dimetilamonio	57±7
yoduro de (R)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-(N-bencil)-N,N-dimetilamonio	22±4

Se encontró que los compuestos de fórmula (I), evaluados *ex vivo* en la sangre *in toto* según el procedimiento divulgado por Patrignani et al., en J. Pharmacol. Exper. Ther, 271, 1705, 1994, eran totalmente ineficaces como inhibidores de enzimas ciclooxigenasa (COX).

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

10 Por tanto, es un objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos de la invención como medicamentos.

15 En vista de la evidencia experimental discutida anteriormente y del papel realizado por la cascada del complemento, y específicamente su fracción C5a, en los procesos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades tales como psoriasis (R. J. Nicholoff et al., Am. J. Pathol., 138, 129, 1991), pénfigo y penfigoide, artritis reumatoide (M. Selz et al., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), patologías inflamatorias crónicas intestinales tales como colitis ulcerosa (Y. R. Mahida et al., Clin. Sci., 82, 273, 1992), síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis idiopática (E. J. Miller, previamente citado, y P. C. Carré et al., J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis (T. Wada et al., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994) y en la prevención y el tratamiento de daño causado por isquemia y reperfusión.

25 Los compuestos de fórmula (IV) para su uso como medicamentos se describen en la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP02/01974. Las nuevas amidas de fórmula (IV) descritas posteriormente en la sección de Preparaciones tienen actividad biológica comparable a la de las amidas descritas en la solicitud de patente anterior y se pueden usar para el tratamiento de las mismas patologías.

30 Para este fin, los compuestos de la invención de fórmula (I) convenientemente se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y excipientes convencionales tal como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, Nueva York, 18^a ed., 1990.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar por inyección intravenosa, como una inyección embolada, en preparaciones dermatológicas (cremas, lociones, aerosoles y pomadas), por inhalación, así como por vía oral en la forma de cápsulas, comprimidos, jarabe, formulaciones de liberación controlada.

40 La dosis diaria media depende de varios factores tal como la gravedad de la enfermedad, el estado, edad, sexo y peso del paciente. La dosis variará generalmente desde 1 a 1500 mg de compuestos de fórmula (I) por día, opcionalmente dividida en múltiples administraciones. Se pueden administrar dosis mayores durante periodos de tiempo largos, gracias a la baja toxicidad de los compuestos de la invención.

Los siguientes ejemplos y preparaciones sirven para ilustrar la invención.

45 Por convención, los ápices (por ejemplo, R', S', S'') muestran las configuraciones absolutas presentes en el sustituyente R₁ en los compuestos de la invención de fórmula (I).

Abreviaturas: THF: tetrahidrofurano; DMF: dimetilformamida; EtAc: acetato de etilo, HOBZ: hidroxibenzotriazol, DCC: dicitclohexilcarbodiimida.

50 Materiales y métodos

Las aminas usadas como reactivos en la síntesis de compuestos de fórmula (IV) son productos conocidos, en general comercialmente disponibles o se pueden preparar según métodos descritos en la bibliografía.

55 La síntesis de ácidos 2-aril-propiónicos de fórmula $\Phi\text{-Ar}_3\text{-C}(\text{CH}_3)\text{H-CO}_2\text{H}$ y sus enantiómeros R se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP01/01285.

La resolución óptica se llevó a cabo por medio de salificación con R(+)-N-metilbencilamina según el método descrito por Akguen et al., *Arzneim. Forsch.*, 46:9 891-894, 1996.

60 PREPARACIONES

Preparación de omega-aminoalquilamidas de ácido R-2-arilpropiónico como intermedios

La preparación de compuestos de fórmula (IV) se divulga en la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP02/01974. Algunos compuestos de fórmula (IV) son nuevos y se describen por primera vez en la presente solicitud de patente.

Los ejemplos de la preparación de las nuevas amidas de fórmula (IV) se describen a continuación.

Preparación 1**R(-)-2-[(3-benzoil)fenil]-N-[3''-(N',N'-dimetilamino)propil]-propionamida**

Se añaden hidroxibenzotriazol (0,604 g, 3,93 mmol) y N,N-diciclohexilcarbodiimida (0,81 g, 3,93 mmol) a una solución de R(-)-ketoprofeno (1 g, 3,93 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos; se añade N,N-dimetil-1,3-propandiamina (0,49 ml, 3,93 mmol) a la suspensión formada. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después se filtra la diclohexilurea (DCU) al vacío y el filtrado se evapora a presión reducida; el residuo oleaginoso crudo se recoge en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se deja durante la noche a T=4°C. Después de la filtración de una alícuota adicional de DCU, el filtrado se evapora de nuevo a presión reducida y el residuo se purifica por medio de cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃/CH₃OH 8:2); se obtiene R(-)-2-[(3'-benzoil)fenil]-N-[3''-(N',N'-dimetilamino)propil]-propionamida (0,997 g, 2,94 mmol) como un aceite transparente.

Rendimiento 75%

$[\alpha]_D = -20$ (c = 0,9; CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,90-7,40 (m, 9H); 7,25 (s, 1H, CONH); 3,65 (m, 1H); 3,36 (m, 2H); 2,38 (m, 2H); 2,20 (s, 6H); 1,62 (m, 5H).

De una manera similar también se prepararon los siguientes compuestos.

R(-)-2-[(3'-benzoil)fenil]-N-[3''-N''-piperidinopropil]-propionamida

Rendimiento 80%

$[\alpha]_D = -47,5$ (c = 0,3; CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,85-7,42 (m, 9H + CONH); 3,80 (m, 1H); 3,57-3,28 (m, 4H); 2,85 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,65 (m, 11H).

R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-N'-(4'',4''-piperidindiol)-propil]-propionamida

$[\alpha]_D = -19,5$ (c = 1; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,05 (t, 1H, J = 6Hz, CONH); 7,25 (d, 2H, J=8Hz); 7,08 (d, 2H, J=8Hz); 3,55 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,35-3,25 (m, 6H); 2,38 (d, 2H, J=7Hz); 2,05 (m, 4H); 1,85 (m, 1H); 1,50 (m, 2H); 1,35 (d, 3H, J=7Hz); 0,87 (d, 6H, J=7Hz).

R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-N'-(4''-carboxiamidopiperidin)-propil]-propionamida

$[\alpha]_D = -28,5$ (c = 1; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 2H, J=8Hz, CONH₂); 8,10 (t, 1H, J = 6Hz, CONH); 7,35 (d, 2H, J=8Hz); 7,20 (d, 2H, J=8Hz); 3,65 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,15-2,90 (m, 6H); 2,35 (d, 2H, J=7Hz); 2,15 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,55 (m, 6H); 1,35 (d, 3H, J=7Hz); 0,85 (d, 6H, J=7Hz).

R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[4''-N,N-dimetilaminometilfenil]-propionamida

$[\alpha]_D = -35$ (c = 1; CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,82 (dd, 1H, J₁=8,4Hz, J₂=2Hz); 7,55 (d, 1H, J=2Hz); 7,20 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 6,85 (d, 2H, J=8,4Hz); 6,15 (bs, 1H, CONH); 3,70 (s, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,20 (s, 6H); 2,45 (d, 2H, J=7Hz); 1,88 (m, 1H); 1,50 (d, 3H, J=7Hz); 0,85 (d, 6H, J=7Hz).

Ejemplos

Sales cuaternarias de omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-aril-propiónicos

Ejemplo 1**Yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-1-metil-piperidinio**

Se disuelve R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-N'-(N'-metil)piperidinopropil]-propionamida (0,095 g, 0,287 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml) en una atmósfera inerte. Se añade yoduro de metilo (0,1 ml, 1,61 mmol) a la solución; la solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas hasta que el reactivo de partida ya no es detectable. El

solvente se evapora después a presión reducida y el residuo se recoge en éter isopropílico. Se forma un precipitado blanco que se agita durante 6 horas. El precipitado se filtra y se seca al vacío a T=40°C para dar el yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutilfenil)fenil]-N-[3''-N'-(N'-metil)piperidinopropil]-propionamida (0,114 g; 0,24 mmol) como un sólido céreo amarillo transparente.

5 Rendimiento 84%

$[\alpha]_D = -12$ (c = 0,7; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,05 (t, 1H, J= 6Hz, CONH); 7,25 (d, 2H, J=8Hz); 7,08 (d, 2H, J=8Hz); 3,55 (m, 1H); 3,25-3,02 (m, 8H); 2,90 (s, 3H); 2,38 (d, 2H, J=7Hz); 1,85-1,55 (m, 7H); 1,50 (m, 2H); 1,35 (d, 3H, J=7Hz); 0,88 (d, 6H, J=7Hz).

10 Los siguientes compuestos se prepararon usando el método descrito anteriormente

Yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-trimetilamonio

p.f. 105-110°C

15 $[\alpha]_D = -17$ (c = 1,0; CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,42 (d, 2H, J=8Hz); 7,20 (t, 1H, J=6Hz, CONH); 7,07 (d, 2H, J=8Hz); 3,83 (m, 1H); 3,77 (m, 2H); 3,55-3,20 (m, 2H); 3,18 (s, 9H); 2,40 (d, 2H, J=7Hz); 2,05 (m, 2H); 1,83 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7Hz); 0,9 (d, 6H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-butil}-trimetilamonio

p.f. 100-103°C

25 $[\alpha]_D = -25$ (c = 1,0; CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,25 (d, 2H, J=8Hz); 7,09 (d, 2H, J=8Hz); 6,18 (s, 1H, CONH); 3,61 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,08 (s, 9H); 2,44 (d, 2H, J=7Hz); 1,81 (m, 1H); 1,75 (m, 4H); 1,50 (d, 3H, J=7Hz); 0,88 (d, 6H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-1,1-dimetilpiperidinio

p.f. 80-85°C

30 $[\alpha]_D = -7$ (c = 1,2; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,91 (d, 1H, J=7Hz, CONH); 7,22 (d, 2H, J=8Hz); 7,08 (d, 2H, J=8Hz); 3,80 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,35-3,30 (m, 4H); 3,08 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 2,40 (d, 2H, J=7Hz); 1,95-1,65 (m, 5H); 1,3 (d, 3H, J=7Hz); 0,87 (d, 6H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-4-metilmorfolinio

p.f. 84-87°C

40 $[\alpha]_D = -17$ (c = 0,5; CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,45 (d, 2H, J=8Hz); 7,02 (m, 3H, CONH + 2Har.); 4,25 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,92-2,70 (m, 4H); 2,40 (d, 2H, J=7Hz); 2,15 (m, 2H); 1,88 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7Hz); 0,92 (d, 6H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutilfenil)-N-(trimetilamonioetil)-metilamida]-propionamida

45 p.f. 70-72°C

$[\alpha]_D = -18$ (c = 1,0; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,22 (d, 2H, J=8Hz); 7,11 (d, 2H, J=8Hz); 6,25 (bs, 2H, CONH); 3,57 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 3,10 (s, 9H); 2,45 (d, 2H, J=7Hz); 2,40 (m, 2H); 1,88 (m, 1H); 1,75 (m, 2H); 1,52 (d, 3H, J=7Hz); 0,92 (d, 6H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-{3-[2-(3'-benzoilfenil)-propionilamino]-propil}-trimetilamonio

p.f. 62-65°C

55 $[\alpha]_D = -16,3$ (c = 1,0; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,20 (t, 1H, J=7Hz, CONH); 7,81-7,47 (m, 9H); 3,75 (m, 1H); 3,27-3,05 (m, 4H); 3,00 (s, 9H); 1,85 (m, 2H); 1,37 (d, 3H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]-propil]-1-metilpiperidinio

p.f. 69-73°C

60 $[\alpha]_D = -10$ (c = 0,6; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,18 (t, 1H, J=7Hz, CONH); 7,80-7,47 (m, 9H); 3,70 (m, 1H); 3,28-3,05 (m, 8H); 2,92 (s, 3H); 1,87-1,53 (m, 6H); 1,42 (m, 2H); 1,38 (d, 3H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-{3-[2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-propionilamino]-propil}-trimetilamonio

65

$[\alpha]_D = -15$ (c = 1,0; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,48 (m, 1H, CONH); 8,27 (s, 1H, NH); 7,52 (d, 2H, J=8Hz); 7,18 (q, 2H, J₁=8Hz, J₂=16Hz); 7,05 (t, 1H, J=7Hz); 6,88 (t, 1H, J=7Hz); 6,30 (d, 1H, J=8Hz); 3,75 (m, 1H); 3,30 (m, 11H); 3,21 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 1,64 (d, 3H, J=7Hz).

5 **Yoduro de (2R), (4''S) 1-[4-carboxi-4-[2-(4-isobutil-fenil)-propionilamino]-butil]-1-metil-piperidinio**

[α]_D = -9,5 (c = 1,0; CH₃OH)

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,66 (bs, 1H, CONH); 7,22 (d, 2H, J=8Hz); 7,5 (d, 2H, J=8Hz); 4,00 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 2,95 (m, 6H); 2,90 (s, 3H); 2,45 (d, 2H, J=7Hz); 1,82 (m, 1H); 1,70-1,33 (m, 10H); 1,31 (d, 3H, J=7Hz); 0,89 (d, 6H, J=7Hz).

Yoduro de (2R)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-{1''-metil-4''carbonil}-piperidinio

[α]_D = -39 (c = 1; CH₃OH)

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,15 (t, 1H, J= 6Hz, CONH); 7,28 (d, 2H, J=8Hz); 7,12 (d, 2H, J=8Hz); 3,80 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,35-3,25 (m, 6H); 3,18 (s, 3H); 2,35 (d, 2H, J=7Hz); 2,12 (m, 4H); 1,85 (m, 1H); 1,50 (m, 2H); 1,37 (d, 3H, J=7Hz); 0,87 (d, 6H, J=7Hz).

20 **Yoduro de 2R-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-{1''-metil-4''-carboxiamida}-piperidinio**

[α]_D = -25 (c = 1; CH₃OH)

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,74 (d, 2H, J=8Hz, CONH₂); 8,18 (t, 1H, J= 6Hz, CONH); 7,30 (d, 2H, J=8Hz); 7,22 (d, 2H, J=8Hz); 3,75 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,20-3,00 (m, 6H); 2,38 (d, 2H, J=7Hz); 2,15 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,75 (m, 6H); 1,35 (d, 3H, J=7Hz); 0,85 (d, 6H, J=7Hz).

Yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutil)-fenil]-N-[4''-N,N,N-trimetilaminometilfenil]-propionamida

[α]_D = -23 (c = 1; CH₃OH)

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,80 (dd, 1H, J₁=8,4Hz, J₂=2Hz); 7,55 (d, 1H, J=2Hz); 7,24 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 7,00 (d, 2H, J=8,4Hz); 6,20 (bs, 1H, CONH); 3,70 (s, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,20 (s, 9H); 2,45 (d, 2H, J=7Hz); 1,88 (m 1H); 1,50 (d, 3H, J=7Hz); 0,85 (d, 6H, J=7Hz).

Ejemplo 2

35 El siguiente compuesto se preparó según el método descrito en el ejemplo 1, pero usando yoduro de etilo como reactivo:

Yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-trietilamonio

40 p.f. 100-102°C

[α]_D = -19,5 (c = 1,0; CH₃OH)

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,43 (d, 2H, J=8Hz); 7,22 (t, 1H, J=6Hz, CONH); 7,10 (d, 2H, J=8Hz); 3,83 (m, 1H); 3,77 (m, 2H); 3,55-3,35 (m, 2H); 3,15 (q, 6H, J=7Hz); 2,95 (t, 9H, J=7Hz); 2,42 (d, 2H, J=7Hz); 2,05 (m, 2H); 1,85 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7Hz); 0,9 (d, 6H, J=7Hz).

Ejemplo 3

50 El siguiente compuesto se preparó según el método descrito en el ejemplo 1, pero usando yoduro de bencilo como reactivo:

Yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-{N-bencil)-N,N-dimetilamonio

p.f. 97-100°C

[α]_D = -12 (c = 1,0; CH₃OH)

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,42 (d, 2H, J=8Hz); 7,30-7,25 (m, 5H); 7,20 (t, 1H, J=6Hz, CONH); 7,07 (d, 2H, J=8Hz); 3,85 (m, 1H); 3,72 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,55-3,32 (m, 2H); 3,20 (s, 6H); 2,40 (d, 2H, J=7Hz); 2,05 (m, 2H); 1,83 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7Hz); 0,9 (d, 6H, J=7Hz).

Ejemplo 4

60 El siguiente compuesto se preparó según el método descrito en el ejemplo 1, pero usando metanosulfonato de ciclohexilmetilo como reactivo:

Metanosulfonato de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-N-ciclohexilmetil-N,N-dimetil-amonio

65 [α]_D = -23 (c = 1,0; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,44 (d, 2H, J=8Hz); 7,20 (t, 1H, J=6Hz, CONH); 7,08 (d, 2H, J=8Hz); 3,83 (m, 1H); 3,77 (m, 2H); 3,55-3,20 (m, 4H); 3,18 (s, 6H); 3,00 (s, 3H); 2,40 (d, 2H, J=7Hz); 2,05 (m, 2H); 1,83 (m, 1H); 1,75 (m, 5H); 1,48 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J=7Hz); 1,22 (m, 3H); 0,95 (m, 2H); 0,9 (d, 6H, J=7Hz).

5 Ejemplo 5

El siguiente compuesto se preparó según el método descrito en el ejemplo 1, pero usando bromuro de alilo en lugar de yoduro de metilo:

10 **Bromuro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-1-alilpiperidinio**

[α]_D = -14,5 (c = 0,5; CH₃OH)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,05 (t, 1H, J= 6Hz, CONH); 7,25 (d, 2H, J=8Hz); 7,08 (d, 2H, J=8Hz); 6,05 (m, 1H); 5,35 (d, 1H, J=2Hz); 5,15 (d, 1H, J=2Hz); 3,80 (d, 2H, J=7Hz); 3,55 (m, 1H); 3,25-3,02 (m, 8H); 2,38 (d, 2H, J=7Hz); 1,85-1,55 (m, 7H); 1,50 (m, 2H); 1,35 (d, 3H, J=7Hz); 0,88 (d, 6H, J=7Hz).

Ejemplo 6

20 El siguiente compuesto se preparó empezando a partir del clorhidrato de yoduro de (4-aminofenil)trimetilamonio (reactivo comercial):

Yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[4''-NNN-trimetilaminofenil]-propionamida

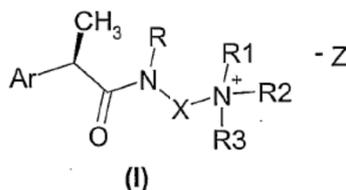
25 Se añade hidroxibenzotriazol (0,62 g, 4,58 mmol), a T=0°C, a una solución de (R)-(-)ibuprofeno (1,01 g; 5 mmol) en DMF (4,5 ml). La solución se agita a T=0°C durante 30 minutos; se añade después clorhidrato de yoduro de (4-aminofenil)-trimetilamonio (1,433 g; 4,56 mmol) a la mezcla. Se añade gradualmente N,N-diciclohexilcarbodiimida (1,02 g; 4,95 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitar a T=0°C durante 2 horas, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Después se agita durante 24 horas. La DCU que se forma se filtra y se destila DMF a presión reducida. El residuo se disuelve en H₂O y se agita en éter diisopropílico (30 ml) durante la noche a temperatura ambiente; el precipitado formado se filtra al vacío y se seca en un horno a T=40°C durante 6 horas, dando un sólido blanco (1,67 g; 3,58 mmol).

[α]_D = -31 (c = 1; CH₃OH)

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,85 (dd, 1H, J₁=8,4Hz, J₂=2Hz); 7,62 (d, 1H, J=2Hz); 7,24 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 7,02 (d, 2H, J=8,4Hz); 6,15 (bs, 1H, CONH); 3,50 (m, 1H); 3,25 (s, 9H); 2,45 (d, 2H, J=7Hz); 1,85 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, J=7Hz); 0,90 (d, 6H, J=7Hz).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de (R)-2-aril-propionadima de fórmula (I):

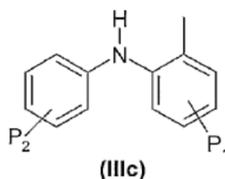


5

en donde

Ar se selecciona de:

- 10 a) un Ar_a que se selecciona del grupo que consiste en 4-isobutilfenilo, 3-benzoil-fenilo;
 b) un grupo fenilo sustituido en 3 por isopropilo,
 c) un 2-(fenilamino)-fenilo de fórmula (III c):



15

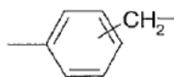
en donde los sustituyentes P1 y P2 indican que los dos grupos fenilo tienen, cada uno independientemente, mono- o poli-sustituciones con grupos alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₃, cloro, flúor y/o trifluorometilo,

R es hidrógeno;

20

X es:

- 25 - un alquileo de C₁-C₆ lineal, opcionalmente sustituido en C1 con un -CO₂R₄ en donde R₄ es H;
 - un alquileo de C₁-C₆ lineal opcionalmente sustituido en C1 con un grupo -CONHR₅ en donde R₅ es OH;
 - (CH₂)_m-CO-NH-(CH₂)_n- en donde m y n son cada uno independientemente un número entero de 2 a 3;
 - -(CHR')-CONH-(CH₂)_n en donde n es un número entero de 2 a 3 y R' es un metilo, que tiene configuración absoluta R o S;
 - un grupo fenilo o fenilmetileno de fórmula:



30

- o X, junto con el átomo de N al que está unido y el grupo R1 forma un anillo azocicloalifático,

el grupo NR₁R₂R₃ representa un grupo trimetilamonio, trietilamonio, N-ciclohexilmetil-N,N-dimetilamonio, N-ciclopentilamino-N,N-dimetilamonio, N-metil-1-piperidinio, N-etil-1-piperidinio, N-metil-4-morfolinio, N-metil-4-tiomorfolinio, N-bencil-N,N-dimetilamonio, N-alil-1-piperidinio, 4-oxo-N-metil-piperidinio, o X junto con el N amino al que está unido y con el grupo R1, forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene nitrógeno y los sustituyentes R₂ y R₃ representan independientemente un residuo de metilo o ciclohexilo,

35

Z⁻ representa un contraión farmacéuticamente aceptable de sales de amonio cuaternarias,

40

o dichos compuestos son yoduro de (R)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]propil}-N-isopropil-N,N-dimetilamonio o yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-N-etil-N,N-dimetilamonio.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde X es un alquileo de C₂-C₄ lineal.

45

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en donde los grupos Ar en la fórmula (IIIc) se seleccionan de 2-(2,6-dicloro-fenil-amino)-fenilo; 2-(2,6-diclorofenil-amino)-5-cloro-fenilo; 2-(2,6-dicloro-3-metil-fenil-amino)-fenilo; 2-(3-trifluorometil-fenil-amino)-fenilo.

50

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde Z⁻ es un haluro elegido de Cl⁻, I⁻, Br⁻, un anión sulfato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones previas, seleccionados de:

- 5 • yoduro de (R)-{3-[2-(2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]propionilamino}propil}-trimetilamonio;
- yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-trimetilamonio;
- yoduro de (R)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]propil}-trimetilamonio;
- yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-N-etil-N,N-dimetilamonio;
- sulfonato de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-N-ciclohexilmetil-N,N-dimetilamonio metano;
- 10 • yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-N-ciclohexilmetil-N,N-dimetilamonio;
- yoduro de (R)-{3-[2-(4-ciclopentilmetilfenil)-propionilamino]propil}-trimetilamonio;
- yoduro de (R)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]propil}-N-isopropil-N,N-dimetilamonio;
- yoduro de (R)-{4-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]butil}-trimetilamonio;
- yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-1-metil-piperidinio;
- yoduro de (R)-{3-[2-(3-benzoilfenil)-propionilamino]propil}-1-metil-piperidinio;
- 15 • yoduro de (R)-{3-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]propil}-4-metil-morfolinio;
- metanosulfonato de (R)-{3-[2-(3-isopropilfenil)-propionilamino]propil}-4-metil-tiomorfolinio;
- bromuro de (R)-{2-[2-(4-isobutilfenil)-propionilamino]etil}-trimetilamonio;
- p-toluenosulfonato de (R)-[2-[(4-isobutilfenil)-propionilamino]-1,1-dimetil-4-piperidinio];
- metanosulfonato de (R),(S')-2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-carboxi-2"-N,N,N-trimetilamonio)etil]propionamida;
- 20 • yoduro de (R)-2-[(4-isobutilfenil)-N-(trimetilamonioetil)metilamida]propionamida;
- metanosulfonato de (R){3-[2[(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-propionilamino]-propil}-trimetilamonio;
- yoduro de (2R), (4"S)1-{4-carboxi-4-[2-(4-isobutil-fenil)-propionilamino]butil}-1-metil-piperidinio;
- yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-(N-bencil)-N,N-dimetilamonio;
- yoduro de 2R-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-(1"metil-4" carboxiamida)piperidinio;
- 25 • yoduro de (2R)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-(1"-metil-4" oxo)piperidinio;
- yoduro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-trietilamonio;
- bromuro de R(-)-{3-[2-(4'-isobutilfenil)-propionilamino]-propil}-1-alilpiperidinio;
- yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[4"-N,N,N-trimetilaminofenil]propionamida;
- yoduro de R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[4"-N,N,N-trimetilaminometilfenil]propionamida.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como medicamentos.

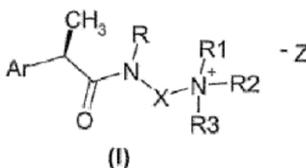
7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como inhibidores de la quimiotaxia de neutrófilos y monocitos inducida por C5a.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento de psoriasis, pénfigo y penfigoide, artritis reumatoide, patologías inflamatorias crónicas intestinales incluyendo colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y glomerulonefritis.

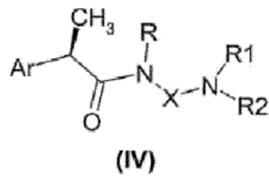
9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en la prevención y el tratamiento de daño causado por isquemia y reperfusión.

10. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según las reivindicaciones 1-5 en mezcla con un soporte adecuado de los mismos.

11. Proceso para la preparación de compuestos de (R)-2-aril-propionamida de fórmula (I):



en donde Ar, X, R₁, R₂, R₃ tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la reacción de amidas de fórmula (IV)



con compuestos de fórmula R₃Z, en donde Z es un grupo saliente convencional.