

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 614**

51 Int. Cl.:

C07C 233/40	(2006.01)	C07D 211/06	(2006.01)
C07C 233/51	(2006.01)	C07D 211/58	(2006.01)
C07C 233/44	(2006.01)	C07D 233/48	(2006.01)
C07C 235/34	(2006.01)	C07D 239/14	(2006.01)
C07C 235/70	(2006.01)	C07D 295/13	(2006.01)
C07C 237/22	(2006.01)	C07D 471/08	(2006.01)
C07C 279/12	(2006.01)	C07D 233/24	(2006.01)
C07C 281/16	(2006.01)	C07D 233/46	(2006.01)
C07C 231/02	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
C07C 231/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2002 PCT/EP2002/01974**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2002 WO02068377**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2002 E 02744900 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 1366018**

54 Título: **Omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos como inhibidores del quimiotactismo de células polimorfonucleares y mononucleares**

30 Prioridad:

27.02.2001 IT MI20010395

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2016

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;
BERDINI, VALERIO;
BIZZARRI, CINZIA;
CESTA, MARIA, CANDIDA;
DI CIOCCIO, VITO;
CASELLI, GIANFRANCO;
COLOTTA, FRANCESCO y
GANDOLFI, CARMELO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 594 614 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

Omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos como inhibidores del quimiotactismo de células polimorfonucleares y mononucleares

5 La presente invención se refiere a omega-aminoalquilamidas de ácidos (R)-2-arilpropiónicos como inhibidores del quimiotactismo de células polimorfonucleares y mononucleares. En particular, la invención se refiere a inhibidores del quimiotactismo inducido por C5a de leucocitos polimorfonucleares y monocitos, que se usan en el tratamiento de patologías incluyendo psoriasis, artritis reumatoide y lesión causada por isquemia y reperfusión.

Introducción y antecedentes de la invención

10 Los estudios animales muestran que algunos profármacos de aminoalquiléster y amida de ibuprofeno y naproxeno racémicos, en particular algunas N-(3-dietilaminopropil)amidas, exhiben una actividad analgésica y antiinflamatoria significativamente mejor que los compuestos originales, aunque se ha encontrado "in vitro" que son malos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Se ha encontrado también que todos estos profármacos, excepto una amida de glicina, son significativamente menos irritantes para la mucosa gástrica que sus ácidos libres precursores. (Shanbhag VR *et al.*, J. Pharm. Sci., 81, 149, 1992 y las referencias 8-19) citadas en la misma.

15 El documento DE3128676 da a conocer derivados de amida de ibuprofeno que tienen menor toxicidad y mayor tolerabilidad a nivel gástrico. Ducheyne ("Advances in Biomaterials, Vol.5: Biomaterials and Biomechanics, 1983", 1984, Elsevier Science Publisher, pág. 374) da a conocer la preparación de un profármaco de naproxeno mediante reacción del fármaco con éster etílico de alfa-carbobenzoxi-L-lisina.

20 El piketopropeno [(±)-2-(3-benzoilfenil)-N-(4-metil-2-piridinil)propionamida] y el amtolmetinguacilo (también llamado éster de guayacol de tolmetinglicinamida, Eufans) son ejemplos adicionales de profármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el uso terapéutico actual. Se reseñan actividad antiinflamatoria moderada, efectos secundarios menores y una buena tolerancia gastrointestinal para una serie de N-[2-(1-piperidinil)propil]amidas de algunos fármacos AINE tales como ibuprofeno racémico, indometacina, ácido p-clorobenzoico, ácido acetilsalicílico, ácido diacetilgentísico y ácido adamantano-1-carboxílico (Nawladonski F. y Reewuski, Pol. J. Chem., 52, 1805, 1978). Se han dado a conocer otras amidas de ácidos 2-arilpropiónicos racémicos por S. Biniecki *et al.*, [PL 114050 (31-01-1981)], H. Akguen *et al.*, [Arzneim-Forsch., 46, 891, 1986] y por G. L. Levitt *et al.*, [Russ. J. Org. Chem., 34, 346, 1998].

Niewiadomski (Polish Journal of Chemistry, 4 (55), 1981, páginas 941-945) da a conocer la síntesis de una serie de 2-2-(4-isobutylpiperidin)propilamidas y teoriza que pueden tener actividad antiinflamatoria.

30 Se han reseñado potencias antiinflamatorias y analgésicas "in vivo" comparables y a veces mayores que las de los ácidos libres precursores, junto con un número reducido de lesiones gástricas, para algunas N-3-[(1-piperidinil)propil]amidas de ketopropeno y flurbiprofeno racémicos y para ciertas bases de Mannich obtenidas haciendo reaccionar sus amidas con formaldehído y aminas secundarias tales como morfina, piperidina, dicitclohexilamina, dimetilamina, dietilamina, dibencilamina y dibutilamina (N. Kawathekar *et al.*, Indian J. Pharm. Sci., 60, 346, 1998).

La solicitud de patente internacional WO 00/40088 ha reseñado recientemente que la mera conversión en un derivado de amida de un ácido 2-arilacético y/o 2-arilpropiónico es suficiente para cambiar un inhibidor selectivo de COX-1 por un inhibidor selectivo de COX-2, lo que explica la gastrolesividad disminuida de dichas amidas, que durante largo tiempo se creía que eran solo profármacos de AINE.

40 También se han descrito profármacos de AINE. Tsunematsu *et al.* (J. of Drug Targeting 1995 (2), pág. 517-525) da a conocer ésteres etílicos de flurbiprofeno-L-arginina y flurbiprofeno-p-guanidino-L-fenilalanina como profármacos de flurbiprofeno. El documento DE1949987 da a conocer éster dietilaminoetílicos de ácidos arilpropiónicos que tienen actividad analgésica y antiinflamatoria. El documento JP49018875 da a conocer derivados de amida y éster de ácidos piridilfenilacéticos que tienen actividad antiinflamatoria y analgésica.

45 En el pasado, era conocido que la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas era propia del enantiómero S solo de ácidos 2-arilpropiónicos, unido junto con la porción del CoA-tioéster R que experimenta bioconversión "in vivo". Por lo tanto, la mala correlación entre la inhibición enzimática "in vitro" y los efectos analgésicos "in vivo" encontrados para ciertos ácidos R,S-2-arilpropiónicos (Brune K. *et al.*, Experientia, 47, 257, 1991) ha inducido a suponer que pueden estar funcionando mecanismos alternativos, tales como la inhibición de la transcripción del factor de transcripción nuclear kB (NF-kB) y/o la inhibición del quimiotactismo de neutrófilos inducido por la interleucina 8 (IL-8).

50 Los enantiómeros R de flurbiprofeno, ketopropeno, naproxeno, tiaprofeno y fenoprofeno se dan a conocer de hecho en el documento WO 00/40088 como inhibidores de la activación del factor de transcripción NF-kB, y se reivindica que son útiles en el tratamiento de enfermedades dependientes de NF-kB (asma, tumor, choque, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, arteriosclerosis, etc.).

IL-8 es un mediador importante de la inflamación y se ha mostrado que es un potente activador quimiotáctico/celular para neutrófilos y basófilos polimorfonucleares (PMN) y linfocitos T. Las fuentes celulares de IL-8 incluyen monocitos, PMN, células endoteliales, células epiteliales y queratinocitos cuando se estimulan con factores tales como lipopolisacáridos, IL-1 y TNF- α . Por otro lado, se ha encontrado que el fragmento de complemento C5a, además de ser un mediador directo de la inflamación, induce tanto la síntesis de IL-8 como un alto nivel de liberación de IL-8 de monocitos. La cantidad de IL-8 recuperada de monocitos activados con C5a en células mononucleares de sangre periférica es hasta 1.000 veces mayor que la liberada de números comparables de PMN en condiciones similares. Por lo tanto, la IL-8 liberada de monocitos activados por C5a puede desempeñar un papel significativo en la expansión y prolongación de la infiltración y activación celular en los sitios de infección, inflamación o lesión de tejido (Ember JA. *et al.*, Am. J. Pathol., 144, 393, 1994).

En respuesta a eventos inmunológicos e infecciosos, la activación del sistema de complemento media la amplificación de la respuesta inflamatoria tanto mediante la acción en membrana directa como mediante la liberación de una serie de fragmentos peptídicos, generalmente conocidos como anafilatoxinas, generados por la escisión enzimática de las fracciones de complemento C3, C4 y C5. Estos péptidos incluyen C3a y C4a, ambos compuestos por 77 aminoácidos; a su vez, la C5 convertasa escinde la fracción de complemento C5, dando la glicoproteína C5a de 74 aminoácidos.

Las anafilatoxinas contribuyen a la dispersión del proceso inflamatorio por interacción con componentes celulares individuales; sus propiedades comunes son la liberación celular de aminas vasoactivas y enzimas lisosómicas, la contracción de músculo liso y la permeabilidad vascular aumentada. Además, C5a causa quimiotactismo y agregación de neutrófilos, estimula la liberación de leucotrienos y de especies de oxígeno oxidadas, induce la transcripción de IL-1 en macrófagos y la producción de anticuerpos.

El fragmento peptídico C5a del complemento se ha definido como el mediador proinflamatorio "completo". Por el contrario, otros mediadores inflamatorios tales como citocinas seleccionadas (IL-8, MCP-1 y RANTES, por ejemplo), son altamente selectivos hacia células autoatraídas, mientras que histamina y bradiquinina son solo agentes quimiotácticos débiles.

Pruebas convincentes apoyan la implicación de C5a "*in vivo*" en varias afecciones patológicas, incluyendo isquemia/reperfusión, dermatitis autoinmunitaria, glomerulonefritis idiopática membranoproliferativa, hipersensibilidad de las vías respiratorias y enfermedades inflamatorias crónicas, SDRA y EPOC, enfermedad de Alzheimer y artritis reumatoide juvenil (N.P. Gerard, Ann. Rev. Immunol., 12, 755, 1994).

En vista de la potencia neuroinflamatorio de C5a/C5a-desArg generado tanto por la producción de complemento local como por la activación de amiloide, unidos al quimiotactismo y activación de astrocitos y microglías inducidos directamente por C5a, se han propuesto inhibidores de complemento para el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer (McGeer y McGeer P.L., Drugs, 55, 738, 1998).

Por lo tanto, el control de la síntesis local de fracciones de complemento se considera de alto potencial terapéutico en el tratamiento del choque y en la prevención del rechazo (insuficiencia orgánica múltiple y rechazo de injerto hiperagudo) (Issekutz A.C. *et al.*, Int. J. Immunopharmacol., 12, 1, 1990; Inagi R. *et al.*, Immunol. Lett., 27, 49, 1991). Más recientemente, se ha reseñado que la inhibición de las fracciones de complemento está implicada en la prevención de lesiones de riñón nativo y trasplantado, teniendo en cuenta la implicación del complemento en la patogénesis tanto de lesiones renales intersticiales crónicas como glomerulares agudas. (Sheerin N.S. y Sacks S.H., Curr. Opin. Nephrol. Hypert., 7, 395, 1998).

Los estudios de ingeniería genética y biología molecular han conducido a la clonación de receptores de complemento (CR) y a la producción de agonistas y antagonistas de CR.

El receptor soluble recombinante CR1 (sCR1), que bloquea las enzimas que activan C3 y C5, se ha identificado como un agente potencial para la supresión de la activación de C en lesión por isquemia/reperfusión (Weisman H.F. *et al.*, Science, 239, 146, 1990; Pemberton M. *et al.*, J. Immunol., 150, 5104, 1993).

Se reseña que el péptido cíclico F-[OPdChWR] antagoniza la unión de C5a a su receptor de CD38 en PMN e inhibe el quimiotactismo dependiente de C5a y la producción de citocinas por macrófagos, la neutropenia en rata inducida por C5a y la estimulación por LPS (Short A. *et al.*, Br. J. Pharmacol., 126, 551, 1999; Haynes D.R. *et al.*, Biochem. Pharmacol., 60, 729, 2000). Se reseña que tanto el antagonista de C5aR CGS 27913 como su dímero CGS 32359 inhiben "*in vitro*" la unión de C5a a membranas de neutrófilo, la movilización de Ca²⁺ intracelular, la liberación de lisozimas, el quimiotactismo de neutrófilos y el edema dérmico en conejos (Pellas T.C. *et al.*, J. Immunol., 160, 5616, 1998).

Finalmente, la selección de colecciones en fago con la técnica de "exhibición en fago" ha conducido al aislamiento de un antagonista de C5aR específico capaz de disminuir las respuestas inflamatorias en enfermedades mediadas por inmunocomplejos y en lesiones por isquemia y reperfusión (Heller T. *et al.*, J. Immunol., 163, 985, 1999).

A pesar de su potencial terapéutico, solo dos de los antagonistas de C5a anteriormente discutidos han demostrado actividad "*in vivo*"; además, su uso está terapéuticamente limitado por su naturaleza peptídica. (Pellas T.C.,

Wennogle P., *Curr. Pharm. Des.*, 10, 737, 1999).

Puede observarse una acumulación de neutrófilos característica en algunas afecciones patológicas, por ejemplo en las zonas altamente inflamadas y terapéuticamente recalcitrantes de lesiones psoriásicas. Los neutrófilos se atraen quimiotácticamente y se activan por la acción sinérgica de las quimiocinas IL-8 y Gro- α liberadas por queratinocitos estimulados, y de la fracción C5a/C5a-desArg producida a través de la activación de la ruta de complemento alternativa (T. Terui *et al.*, *Exp. Dermatol.*, 9, 1, 2000). En muchas circunstancias, por lo tanto, es altamente deseable combinar la inhibición del quimiotactismo inducido por C5a y la inhibición del quimiotactismo inducido por IL-8 en un solo agente.

Se han preparado también antagonistas no peptídicos de fracciones de complemento, por ejemplo 4,6-diaminoquinolinas sustituidas. En particular, se ha encontrado que [*N,N'*-bis-(4-amino-2-metil-6-quinolil)]urea y [6-*N*-2-clorocinamoil]-4,6-diamino-2-metilquinolina] son antagonistas selectivas de C5R, con su Cl_{50} en el intervalo entre 3,3 y 12 μ g/ml, (Lanza T.J. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 35, 252, 1992).

Se ha reseñado recientemente que algunos inhibidores de serinproteasas [mesilato de nafamostat (FUT 175) y ciertos análogos] son inhibidores tanto de la activación de complemento como de la producción de C3a/C5a (Ueda N. *et al.*, *Inflammation Res.* 49, 42, 2000).

La patente de EE.UU. n° 6.069.172 reseña el uso de formulaciones farmacéuticas de sales de amonio de *R*(-)-ketoprofeno para la inhibición del quimiotactismo de neutrófilos inducido por IL-8.

El documento WO 00/24710 da a conocer *N*-acilsulfonamidas de ácidos *R*(-)-2-arilpropiónicos como inhibidores del quimiotactismo de leucocitos polimorfonucleares dependiente de IL-8.

Dos solicitudes de patente recientes [WO 01/58852 y WO 01/79189] dan a conocer ciertas *R*-2-arilpropionamidas y *R*-2-(aminofenil)propionamidas útiles para prevenir la activación de leucocitos inducida por IL-8.

Se ha observado recientemente que la mera reducción formal del anillo heteroaromático de ciertas *R*-2-aril-*N*-(piridinil)propionamidas causa una pérdida notable de potencia (1 o 2 órdenes logarítmicos) de la capacidad de inhibir el quimiotactismo de neutrófilos de PMN inducido por IL-8. Inesperadamente, se ha encontrado que las *R*-2-aril-*N*-(piperidinil)propionamidas relacionadas son potentes inhibidores del quimiotactismo de leucocitos PMN y monocitos humanos inducido por la fracción C5a del complemento.

Estos descubrimientos inesperados han originado una familia novedosa de omega-aminoalquilamidas de ácidos *R*-2-arilpropiónicos que son capaces de inhibir la actividad quimiotáctica inducida por C5a y otras proteínas quimiotácticas cuya actividad biológica está asociada a la activación de un receptor de dominio de 7 miembros (7-TD) homólogo del receptor de C5a (por ejemplo, el receptor de C3a y el receptor de CXCR2; Neote K. *et al.*, *Cell*, 72, 415, 1993; Tometta M.A., *J. Immunol.*, 158, 5277, 1997).

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a omega-aminoalquilamidas de ácidos *R*-2-arilpropiónicos y a composiciones farmacéuticas que las contienen. La posición "omega" en la cadena alquilo hace referencia al átomo de carbono más alejado partiendo del átomo de N del grupo amida con el que está ligado dicho alquilo. Dichas amidas son útiles en la inhibición de la activación quimiotáctica inducida por C5a y por otras proteínas quimiotácticas cuya actividad biológica está asociada a la activación de receptores de 7 dominios transmembrana (7-TD) homólogos del receptor de C5a. En particular, dichas amidas son útiles en la inhibición de la activación quimiotáctica de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos T inducida por la fracción C5a del complemento y en el tratamiento de patologías relacionadas con dicha activación.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de restos químicos destacados que constituyen los compuestos según la invención y se pretenden aplicar uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones a menos que una definición precisada expresamente de otra manera proporcione una definición más amplia.

El término "alquilo" hace referencia a grupos alquilo monovalentes que tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Estos términos se ejemplifican por grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y similares.

"Alquenilo" hace referencia a grupos alquenilo que tienen preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono y que tienen uno o más sitios de insaturación alquénica. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo (-CH=CH₂), *N*-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

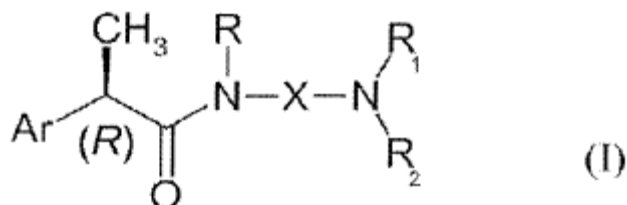
"Alquilenilo", "alquenileno" y "alquinileno" hacen referencia a grupos disustituídos en ambos extremos. Los grupos preferidos incluyen metileno, etileno, propileno y similares.

"Sustituído o no sustituido": A menos que estén limitados de otra manera por la definición del sustituyente individual,

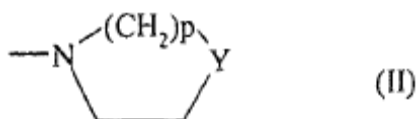
- los grupos anteriormente precisados como grupos "alquilo", "alqueno", "arilo", etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en "alquilo C₁-C₆", "alquilarilo C₁-C₆", "alquilheteroarilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos de amonio cuaternario, "acilo", "aciloxilo", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxilo, sulfonilo, alcoxilo, tioalcoxilo, trihalogenometilo y similares. Dentro del marco de esta invención, dicha "sustitución" pretende comprender también situaciones en que los sustituyentes vecinos experimentan cierre de anillo, en particular cuando están implicados sustituyentes funcionales vicinales, formando por tanto p.ej. lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos o cicloalcanos, pero también acetales, tioacetales y aminaes formados por el cierre de anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector.
- 5 "Sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales o complejos de los compuestos identificados a continuación de fórmula I que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (p.ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico.
- 10
- 15

Los ejemplos de sales incluyen también sales de adición de ácido formadas con bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, y con bases orgánicas tales como trometamina, L-lisina, L-arginina y similares.

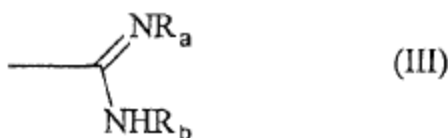
Es objeto de la presente invención un compuesto de fórmula (I)



- 20 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- en la que Ar se selecciona del grupo consistente en:
- 4-isobutilfenilo, 2-(2,6-diclorofenilamino)fenilo, 3-isopropilfenilo, 3-pent-3-ilfenilo, 3-fenoxifenilo, 3-benzoilfenilo, 3-acetilfenilo, 3-[CH₃-CH(OH)]fenilo, 3-[C₆H₅-CH(OH)]fenilo y 3(α-metilbencil)fenilo,
- 25 R es H,
- X representa:
- un alqueno C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido en C₁ con un grupo -CO₂R₃ o con un grupo CONHR₄ en el que R₄ representa hidrógeno, alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado o con un grupo OR₃, en el que R₃ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado;
- 30 un grupo (CH₂)_m-B-(CH₂)_n, en el que B es un grupo CONH o un átomo de oxígeno, m es un entero de 1 a 3 y n es un entero de 2 a 3;
- o X, junto con el átomo de N del grupo omega-amino y con R₁, forma un anillo cicloalifático que contiene nitrógeno seleccionado de 1-metilpiperidin-4-ilo y 1,5-tropan-3-ilo;
- 35 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₂-C₃ lineal o ramificado;
- o R₁ y R₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que contiene nitrógeno de fórmula (II)



- 40 en la que p es un entero de 0 a 3, Y representa un enlace simple, CH₂, O, S o un grupo N-Rc, en que Rc es H o alquilo C₁-C₄,
- o, siendo R₁ como se define anteriormente, R₂ representa un grupo de fórmula (III):



en la que R_a es H y R_b es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 o un grupo NR_dR_e en el que R_d y R_e son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4 ; o R_a y R_b , junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros; o dicho compuesto se selecciona de (*R*)-2-(3-isobutil)fenil-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α -hidroxi- α -metilbencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilaminopropil)propionamida para uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican el quimiotactismo inducido por C5a de leucocitos polimorfonucleares y monocitos, seleccionadas del grupo consistente en: psoriasis, pénfigo y penfigoide, artritis reumatoide, patologías inflamatorias crónicas intestinales, síndrome de dificultades respiratorias agudas, fibrosis idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y glomerulonefritis, y también para la prevención y el tratamiento de lesión causada por isquemia y reperusión.

Son también compuestos preferidos aquellos en los que NR_1R_2 representa un grupo NH_2 , dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, 1-piperidinilo, 4-morfolilo, 4-tiomorfolilo, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un residuo de guanidina, aminoguanidina, hidroxiguanidina, 2-amino-3,4,5,6-tetrahidropirimidilo o 2-amino-3,5-dihidroimidazolilo.

Además, la presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para uso como se define anteriormente seleccionados del grupo consistente en: (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y su sal clorhidrato;

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(piperidin-1-il)propil]propionamida;

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[4-(dimetilamino)butil]propionamida;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(*N*-morfolinil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]propionamida y su sal clorhidrato;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propionamida y su sal clorhidrato;

(*R*),(*S'*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[(1-carboxi-5-aminopentil)]propionamida y su sal clorhidrato;

(*R*),(*S'*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[(1-carboxi-4-piperidin-1-il)butil]propionamida y su sal de sodio;

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(dimetilamino)etilaminocarbonilmetil]propionamida;

(*R*)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;

(*R*)-2-[(3-isopropil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;

(*R*)-2-[(3-benzoil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propionamida.

Además, la presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para uso como se define anteriormente en los que la patología inflamatoria crónica es colitis ulcerosa.

Además, la presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo consistente en:

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y su sal clorhidrato;

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(piperidin-1-il)propil]propionamida;

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[4-(dimetilamino)butil]propionamida;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(*N*-morfolinil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;

(*R*)-2-(4-isobutil)fenil-*N*-[2-(dimetilamino)etil]propionamida;

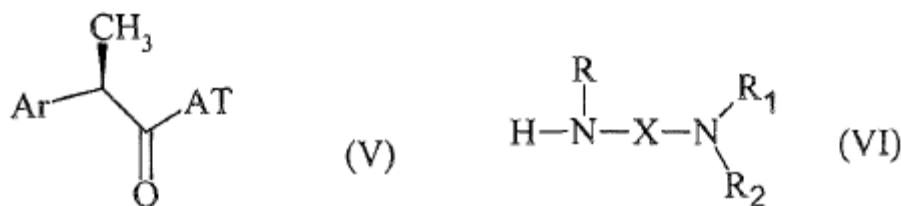
(*R*)-2-(4-isobutil)fenil)-*N*-(exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propionamida y su sal clorhidrato;

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(dimetilamino)etilaminocarbonilmetil]propionamida;

(*R*)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;

- (*R*)-2-[(3-isopropil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(3-benzoil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)propionamida;
 (*R*)-2-[(3-isobutil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 5 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]propionamida;
 bisclorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]propionamida;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(*N*-tiomorfolinil)propil]propionamida;
 (*R*),(*S'*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-carboxi-4-aminobutil)propionamida;
 (*R*),(*R'*,*S'*)-3-[3-(α -metilbencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 10 (*R*)-2-[3-(pent-3-il)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(guanidil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(hidroxiguanidil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(aminoguanidil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(imidazolin-2-il)aminopropil]propionamida;
 15 (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(*a*-hidroxibencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(*a*-hidroxi-*a*-metilbencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(*a*-hidroxietil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(tetrahidropirimidin-2-il)aminopropil]propionamida;
 sal de sodio de (*R*),(*S*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-carboxi-2-dimetilaminoetil)propionamida;
 20 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[(*N*-metil-*N*-(2-hidroxietil)aminoetoxi]propionamida; y
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(*N*-morfolinil)etil]propionamida.

Se llevó a cabo la preparación de los compuestos de fórmula (I) usando procedimientos conocidos tales como la reacción de una forma activada de un ácido *R*-2-arylpropiónico de fórmula (V) con una amina de fórmula (VI) en condiciones no racemizantes, preferiblemente en presencia de un exceso molar de una base:



- 25 en las que:
 AT es el residuo activador del grupo carboxilo. Son ejemplos de formas activadas de ácidos 2-arylpropiónicos de fórmula (V, AT=OH) los cloruros (AT=Cl), imidazolidas (AT= 1-imidazol), ésteres fenólicos tales como *p*-nitrofenol (AT= *p*-NO₂-C₆H₄O-) o formas activadas obtenidas mediante reacción en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBZ) o de una carbodiimida, por ejemplo, dicitlohexilcarbodiimida.
 30

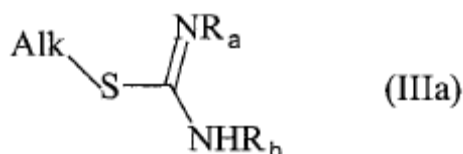
Ar, R, X, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente, opcionalmente protegidos cuando sea necesario.

- La reacción de la forma activada de un ácido 2-arylpropiónico de fórmula (V) con una amina protegida de fórmula (VI) se lleva a cabo habitualmente a temperatura ambiente, usando disolventes próticos o apróticos convencionales y/o sus mezclas, preferiblemente disolventes anhidros, por ejemplo ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y formiato de etilo, nitrilos tales como acetonitrilo, éteres lineales o cíclicos tales como etiléter, sulfolano, dioxano y tetrahidrofurano, amidas tales como dimetilformamida y formamida, disolventes halogenados tales como diclorometano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y clorobenceno o hidrocarburos heteroaromáticos tales como piridina y picolina. Las reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de una base; son bases inorgánicas
 35

preferidas los carbonatos y bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos, tales como por ejemplo carbonato de potasio finamente molido, bicarbonato de potasio y carbonato de magnesio y/o calcio.

5 Las amidas protegidas obtenidas pueden convertirse en amidas de fórmula (I) escindiendo los grupos protectores y cualquier grupo éster que pudiera estar presente. Es un éster particularmente preferido de esta clase el éster alílico, que es retirable en condiciones altamente selectivas, por ejemplo, mediante la transferencia del grupo alilo a una molécula de morfolina que, en presencia de Pd(O) como catalizador, actúa como cedente de H y como aceptor nucleófilo según el procedimiento dado a conocer en *J. Org. Chem.*, 54, 751, 1989.

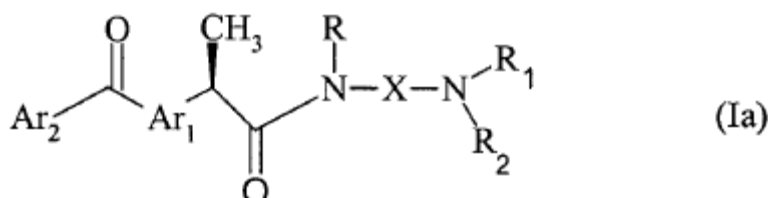
10 Las amidas de fórmula (I) en la que R₂ es un grupo de fórmula (III) pueden prepararse mediante reacción de aminas primarias y secundarias de fórmula (I) con un isotioureido o las correspondientes sales de isotiuronio de fórmula (IIIa)



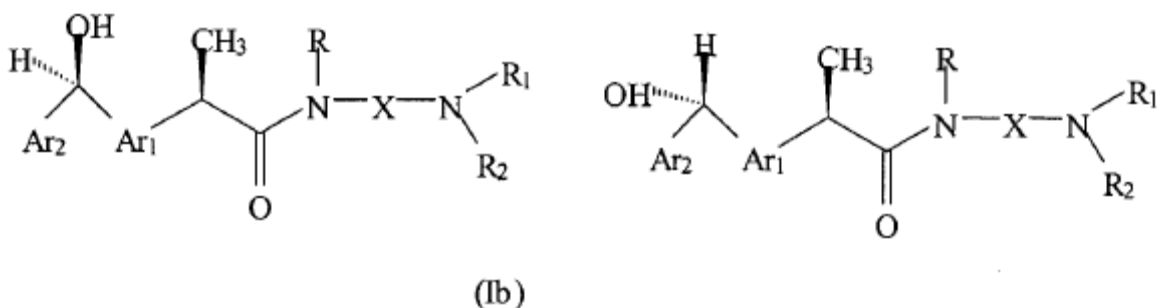
en la que Alk es un alquilo C₁-C₃ y R_a y R_b son como se definen anteriormente.

15 La preparación de hidroxitioureas de fórmula (IIIa), en la que R_a es OH y R_b es H, se describe en Bernd Clement, *Arch. Pharm. (Weheim)* 319, 968 (1986); otros compuestos de fórmula IIIa son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de alquilación en medio básico de las correspondientes tioureas lineales y/o cíclicas y tiosemicarbazidas. Los compuestos de fórmula IIIa se aíslan como sales de isotiuronio y pueden hacerse reaccionar con las aminas de fórmula I según el procedimiento dado a conocer en Bodansky M. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4452, 1964. Como alternativa, se añade un exceso de disolvente tal como acetato de etilo (AcOEt) a una solución o suspensión acuosa de sal de isotiuronio de fórmula IIIa y se neutraliza con agitación vigorosa la sal añadiendo la solución básica equivalente (NaOH N, carbonato de potasio N), procurando el correspondiente isotioureido.

Las amidas de fórmula (Ia)



25 en la que Ar₁, Ar₂, X, R, R₁ y R₂ tienen los significados dados a conocer anteriormente, pueden experimentar reducción del grupo carbonilo de fenona, dando un par diastereoisomérico de alcoholes R',S', opcionalmente separados por cristalización fraccionada y/o cromatografía preparativa, proporcionando los diastereómeros individuales de fórmula (Ib):

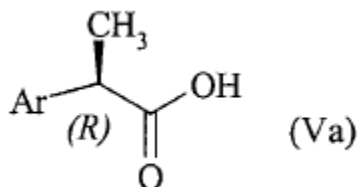


Se ha adoptado la convención de indicar como configuración absoluta S' el diastereómero más polar.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante salificación de los grupos básicos o ácidos que están presentes en su estructura, usando ácidos o bases farmacéuticamente aceptables respectivamente. Son ejemplos de sales con bases farmacéuticamente aceptables aquellas con metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente litio, sodio y magnesio, o con bases orgánicas tales como trometamina, D-glucosamina, lisina y arginina.

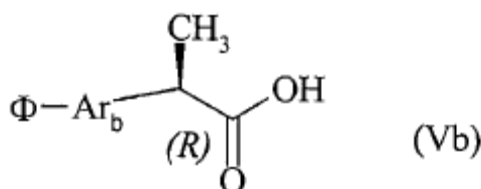
Los compuestos de fórmula (I) se aíslan generalmente en forma de sus sales de adición con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de estos ácidos: ácidos clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, maleico y succínico, malónico y metanosulfónico, D- y L-tartárico.

- 5 Los enantiómeros *R* de los ácidos 2-arilpropiónicos de fórmula (Va):



en la que Ar es como se define anteriormente, son inhibidores débiles de ciclooxigenasas y son habitualmente compuestos conocidos.

Los ácidos de fórmula (Vb):



- 10 en la que ϕ y Ar_b son como se definen anteriormente, se obtienen mediante alquilación con estannanos de un ácido 2-fenilpropionico polisustituído portador, en orto o meta o para, de un grupo perfluorobutanosulfonato como se describe a continuación en la presente memoria.

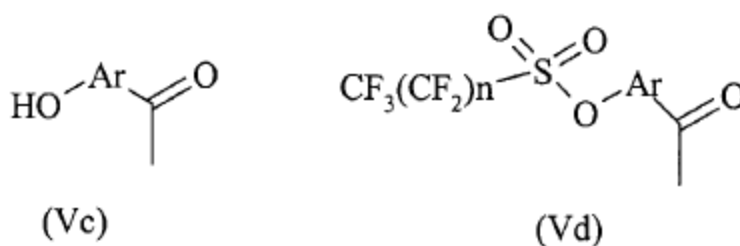
- 15 Los compuestos de fórmula (Vb) se dan a conocer en la solicitud de patente internacional WO 01/58852. En particular, los ácidos 2-[(3'-isopropil)fenil]propiónico, 2-[3'-(α -metil)bencil]fenil]propiónico y 2-[3'-(3-isopentil)fenil]propiónico están entre los precursores preferidos de las amidas de fórmula (I).

- 20 Cada ácido 2-arilpropiónico puede prepararse mediante síntesis total y estereoespecífica o mediante conversión del racemato en uno de los enantiómeros individuales después de conversión en 2-aril-2-propilcetonos, como se da a conocer en Larse R.D. *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 111, 7650, 1989 y en Myers A.G., *ibidem*, 119, 6496, 1997. Las síntesis estereoselectivas de ácidos 2-arilpropiónicos se dirigen habitualmente a los enantiómeros *S*, pero pueden modificarse fácilmente para obtener enantiómeros *R* mediante la elección conveniente del agente auxiliar quiral.

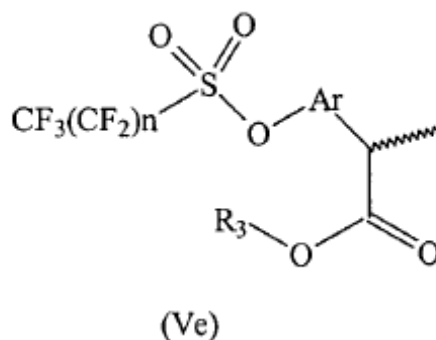
- 25 El uso de arilalquilcetonas como reactantes en la síntesis de ácidos α -arilalcanoicos se describe, por ejemplo, en BM. Trost y J.H. Rigby, J. Org. Chem., 14, 2926, 1978; la arilación de ácidos de Meldrum se describe en J.T. Piney y R.A. Rowe, Tetrah. Lett., 21, 965, 1980; el uso de ácido tartárico como agente auxiliar quiral en G. Castaldi *et al.*, J. Org. Chem., 52, 3019, 1987; el uso de α -hidroxiésteres como reactantes quirales se reseña en R.D. Larsen *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 111, 7650, 1989 y la patente de EE.UU. nº 4.940.813 y las referencias citadas en los mismos.

- 30 Se da a conocer un proceso para la preparación de ácidos 2-(2-OH-fenil)propiónicos y sus ésteres en la patente italiana nº 1.283.649. Un procedimiento ensayado y eficaz para la preparación del enantiómero *R* del ácido (*R,S*)-2-(5-benzoil-2-acetoxi)propiónico y de los ácidos de fórmula (Vb) dados a conocer anteriormente consiste en la conversión de los cloruros de dichos ácidos prop-1-ceténicos mediante reacción con una amina terciaria tal como dimetiletilamina, seguido de la reacción del ceteno con *R*(-)-pantolactona, que procura los ésteres de los enantiómeros *R* de dichos ácidos con *R*-dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3*H*)-furan-2-ona. La posterior saponificación del éster con LiOH procura el correspondiente ácido libre.

- 35 Un procedimiento general para la preparación de ácidos *R*(-)-2-arilpropiónicos de fórmula (Vb) incluye la reacción de hidroxiarilcetonas de fórmula (Vc) mono- o polisustituídas con un fluoruro de perfluorobutanosulfonilo, procurando ésteres perfluorobutanosulfónicos de fórmula (Vd) en que n es un entero de 1 a 9.

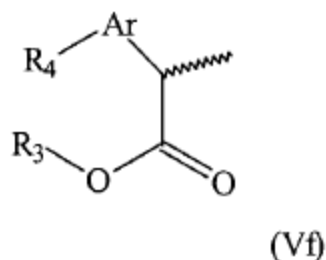


Los compuestos de fórmula (Vd) se someten a transposición de Willgerodt para obtener, después de esterificación y metilación en el carbono alfa, derivados arilpropínicos de fórmula (Ve) en que n es un entero de 1 a 9 y R₃ representa un alquilo C₁-C₄ o alquénilo C₂-C₄.



5

Los compuestos de fórmula (Ve) se hacen reaccionar con el tributilestannano apropiado de fórmula Bu₃SnR₅ en que R₅ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, un alquénilo C₂-C₆ lineal o ramificado o un alquínilo C₂-C₆ lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con un grupo arilo, obteniendo los correspondientes (R,S)-2-arilpropionatos de fórmula (Vf).



10

Los grupos alquénilo o alquínilo pueden hidrogenarse en condiciones de hidrogenación catalítica, obteniendo los correspondientes grupos alquilo saturados. Los compuestos de fórmula (Vf) se someten al proceso de desracemización como se da a conocer anteriormente para la conversión de los correspondientes cloruros de ácido en cetenos que, por reacción con R(-)-pantonolactona y posterior hidrólisis, se convierten en enantiómeros R puros.

15 Las aminas de fórmula (VI) son productos conocidos, la mayoría comercialmente disponibles, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos. Se reseña la síntesis de 4-dialquilamino-2-butenilamina y, a partir de esta, de cis- y trans-4-dialquilamino-2-butenilamina en R. Dalhome *et al.*, *J. Med. Chem.*, 9, 843, 1966 y T. Singh *et al. ibidem*, 12, 368, 1969, respectivamente.

20 Los α -aminoácidos con un grupo amino de fórmula -NR₁R₂' unido al átomo de carbono terminal se preparan mediante procedimientos conocidos partiendo de ω -hidroxi- α -aminoácidos cuyos grupos carboxilo y amino se han protegido convenientemente. Se transforma el grupo alcohólico en un bromuro mediante reacción con trifenilfosfina y CBr₄ (RG Weiss *et al.*, *J. Org. Chem.* 36, 403, 1971 y M. Kang., *ibidem*, 64, 5528, 1966) seguido de reacción del haluro así obtenido con un exceso al menos 2 M de la amina deseada (concretamente, dimetilamina, piperidina). Son sustratos comercialmente disponibles con este fin serina y homoserina: los homólogos superiores se obtienen partiendo de α -aminoácidos dicarboxílicos comercialmente disponibles protegidos en C₁ y en el grupo amino, cuyo grupo carboxilo libre se reduce selectivamente a alcohol mediante reducción en THF a temperatura ambiente con un exceso de diborano.

25

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula (I), que son enantiómeros R de 2-arilpropionamidas, para uso como medicamentos.

- Se evaluó en los compuestos de la invención de fórmula (I) "in vitro" su capacidad de inhibir el quimiotactismo de leucocitos polimorfonucleares (a los que se hace referencia de aquí en adelante como PMN) y monocitos, inducido por las fracciones de complemento C5a y C5a-desArg. Con este fin, para aislar los PMN de sangre humana heparinizada, tomada de voluntarios adultos sanos, se retiraron los mononucleares mediante sedimentación en dextrano (según el procedimiento dado a conocer en W.J. Ming *et al.*, J. Immunol., 138, 1469, 1987) y los glóbulos rojos mediante una solución hipotónica. Se calculó la vitalidad celular mediante exclusión con azul de tripano, mientras que se estimó la relación de PMN en el citocentrifugado después de tinción con Diff Quick.
- Se usaron las fracciones hr-C5a y hrC5a-desArg (Sigma) como agentes estimulantes en experimentos de quimiotactismo, obteniendo resultados prácticamente idénticos.
- Se disolvió C5a liofilizada en un volumen de HBSS que contenía 0,2 % de BSA, para obtener una solución madre que tiene una concentración de 10^{-5} M, para diluir en HBSS a una concentración de 10^{-9} M para los ensayos de quimiotactismo.
- En los experimentos de quimiotactismo, se incubaron los PMN con los compuestos de la invención de fórmula (I) durante 15 min a 37 °C en una atmósfera que contenía 5 % de CO₂.
- Se evaluó la actividad quimiotáctica de C5a sobre polimorfonucleares (PMN) en circulación humanos resuspendidos en HBSS a una concentración de $1,5 \times 10^6$ PMN por mol.
- Durante el ensayo de quimiotactismo (según W. Falket *et al.*, J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980), se usaron filtros exentos de PVP con una porosidad de 5 µm y microcámaras adecuadas para llevar a cabo la prueba.
- Se evaluaron los compuestos de la invención de fórmula (I) a una concentración en el intervalo entre 10^{-6} y 10^{-10} M; con este fin, se añadieron a la misma concentración tanto a los poros inferiores como superiores de la microcámara. Los pocillos en la parte inferior contienen la solución de C5a o el portador solo, aquellos en la parte superior contienen la suspensión en PMN.
- Se evaluó la inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales de la invención de fórmula (I) incubando la microcámara para quimiotactismo durante 60 min a 37 °C en una atmósfera que contenía 5 % de CO₂.
- Se llevó a cabo la evaluación de la capacidad de los compuestos de la invención de fórmula (I) de inhibir el quimiotactismo inducido por C5a de monocitos humanos según el procedimiento reseñado anteriormente (Van Damme J. *et al.*, Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989). Se evaluó la inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales de la invención de fórmula (I) hacia monocitos humanos a una concentración en el intervalo de entre 10^{-6} y 10^{-10} M mediante incubación de la microcámara para quimiotactismo durante 120 min a 37 °C en atmósfera que contiene 5 % de CO₂.
- Se evaluó también en los compuestos de la invención su capacidad de inhibir el quimiotactismo inducido por IL-8 de PMN humanos. Con este fin, se usó interleucina 8 humana recombinante (rhIL-8, Pepro Tech): se disolvió la proteína liofilizada en HBSS (solución salina equilibrada de Hank) a la concentración de 100 µg/ml y se diluyó entonces a una concentración de 10 ng/ml en los experimentos de quimiotactismo. Se usó R(-)-2-[(4'-isobutil)fenil]propionilmetanosulfonamida (DE₅₀= 10^{-9} M), descrita en el documento WO 00124710, como patrón de referencia.
- Se enumeran en la Tabla I los resultados de la inhibición del quimiotactismo inducido por C5a y por IL-8.
- Los resultados muestran que las diferentes estructuras del grupo amida pueden conducir a una diferente selectividad en los compuestos de la presente invención.
- Un número seleccionado de compuestos son inhibidores duales, que inhiben el quimiotactismo inducido tanto por C5a como por IL-8, otros son inhibidores selectivos del quimiotactismo inducido por C5a.
- Por ejemplo, las N-(1-metilpirid-4-il)amidas, β-tropilamidas y N-(H₂N-alkil)amidas de fórmula (I) son todas inhibidores selectivos del quimiotactismo inducido por C5a de PMN y de monocitos en el intervalo de concentración entre 10^{-6} y 10^{-8} M. Todos estos compuestos han mostrado baja actividad como inhibidores del quimiotactismo inducido por interleucina 8 en el mismo intervalo de concentración.
- Un número seleccionado de compuestos de la invención son capaces de inhibir también el quimiotactismo inducido por interleucina 8 de leucocitos PMN y linfocitos T, además del quimiotactismo inducido por C5a de leucocitos PMN y monocitos en el intervalo de concentración entre 10^{-6} y 10^{-8} M. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ y R₂ son diferentes de hidrógeno, ejercen ambas actividades de inhibición del quimiotactismo inducido por C5a y el quimiotactismo inducido por IL-8. Ambas actividades están presentes en compuestos en los que la distancia entre el N básico terminal y el N de amida es de entre 2 y 4 átomos de C, con un óptimo de n= 3. En este marco estructural, puede afirmarse que los compuestos de la invención ejercen el papel dual de inhibidores del quimiotactismo inducido por C5a y el quimiotactismo inducido por IL-8.

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

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

10 En consideración de la evidencia experimental discutida anteriormente y del papel de la activación del complemento, mediante su fracción C5a, en patologías 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 dificultades respiratorias agudas, fibrosis quística y fibrosis idiopática (E. J. Miller, anteriormente citado, y P. C. Carré *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 88, 1882, 1991), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), glomerulonefritis (T. Wada *et al.*, *J. Exp. Med.*, 180, 1135, 1994) así como en la prevención y el tratamiento de lesión causada por isquemia y
15 reperusión, los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para alcanzar estos fines terapéuticos.

La presente invención proporciona por tanto los compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento de psoriasis, pénfigo y penfigoide, artritis reumatoide, patologías inflamatorias crónicas intestinales incluyendo colitis ulcerosa, síndrome de dificultades respiratorias agudas, fibrosis idiopática sistémica y pulmonar, fibrosis quística, enfermedad
20 pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de lesión causada por isquemia y reperusión.

La invención proporciona además el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de dichas patologías.

25 Los compuestos de la invención, junto con un coadyuvante, portador, diluyente o excipiente empleado convencionalmente, pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones
30 convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcionada al intervalo de dosificación pretendido para emplear.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, las amidas de esta invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de manera bien conocida en la
35 técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto administrada realmente se determinará típicamente por un médico a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección para tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante una variedad de vías, incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de suministro pretendida, los compuestos se formulan preferiblemente como composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria
45 para facilitar una dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas prellenadas premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos
50 cápsulas o similares en el caso de composiciones líquidas. En dichas composiciones, el compuesto de amida es habitualmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

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

como almidón o lactosa; un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aroma de naranja.

5 Las composiciones inyectables están basadas típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la materia. Como se menciona anteriormente, el derivado de amida de fórmula I en dichas composiciones es típicamente un componente minoritario, frecuentemente en el intervalo entre 0,05 y 10 % en peso, siendo el resto portador inyectable y similares. La dosificación diaria media dependerá de diversos factores, tales como la gravedad de la enfermedad y las condiciones del paciente (edad, sexo y peso). La dosis variará generalmente de 1 mg o pocos mg hasta 1500 mg de los compuestos de fórmula (I) al día, dividida opcionalmente en múltiples administraciones. Pueden administrarse dosificaciones mayores también gracias a la baja toxicidad de los compuestos de la invención durante largos periodos de tiempo.

10 Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas por vía oral o inyectables son meramente representativos. Se precisan materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y similares en la parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18ª edición, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

15 Los compuestos de esta invención pueden administrarse también en formas de liberación prolongada o sistemas de suministro de fármaco de liberación prolongada. Puede encontrarse también una descripción de materiales de liberación prolongada representativos en los materiales incorporados en el "Remington's Handbook" anterior.

20 La presente invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos, que no ha de interpretarse que se vean como limitantes del alcance de la invención.

En la descripción de los compuestos de la invención de fórmula (I), se ha adoptado la convención de indicar las configuraciones absolutas de cualquier sustituyente quiral adicional opcionalmente presente en la estructura de dichos compuestos con signos prima (p.ej., *R'*, *S'*, *S''* etc.).

25 Son ejemplos de abreviaturas: AcOH para ácido acético, AcOEt para acetato de etilo, BOC para *N-terc*-butoxicarbonilo, DCC para diciohexilcarbodiimida, DCU para diciohexilurea, DMF para dimetilformamida, EtOH para etanol, Et₂O para dietiléter, HOBZ para 1-hidroxibenzotriazol, h para hora u horas, MeOH para metanol, ta para temperatura ambiente, THF para tetrahydrofurano y Z para *N*-benciloxicarbonilo.

Preparaciones:

30 Los compuestos intermedios, que se usan en los Ejemplos a continuación en la presente memoria, se han preparado según los siguientes procedimientos.

1-Amino-4-dimetilaminobutano:

35 Se añaden clorhidrato de dimetilamina (1,2 g; 12,5 mmol) y, 1 h después, 4-bromobutilftalimida (3,5 g; 12,4 mmol) a una suspensión de K₂CO₃ (4,3 g; 31 mmol) en acetona (5 ml) a 25 °C; se calienta entonces a reflujo la suspensión durante una noche. Después de enfriar a ta, se filtra la mezcla y se evapora hasta sequedad; la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice del aceite residual (eluyente CHCl₃/CH₃OH 8:2) procura *N*-(4-dimetilaminobutil)ftalimida en forma de un sólido blanco (2,2 g; 8,94 mmol).

40 Se calienta a temperatura de reflujo una solución de dicho compuesto en EtOH, tratada con hidrazina acuosa al 35 % (0,45 ml), hasta que desaparecen todos los reactivos (~ 2 h), se filtra y se evapora hasta sequedad. La cristalización final con CH₂Cl₂/CH₃OH (98:2) procura 0,85 g (7,32 mmol; 82 % de rendimiento) de 1-amino-4-dimetilaminobutano en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,75 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,35 (t, 2H, J= 7Hz); 2,23 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 1,56 (s, 2H, NH₂); 1,48 (m, 2H).

1-Amino-4-metilaminobutano

45 Se obtiene un lote de 1-amino-4-metilaminobutano usando metilamina en lugar de dimetilamina en el procedimiento anterior.

1-(3-Aminopropil)tiamorfolina:

50 Se calienta a la temperatura de reflujo durante 24 h una solución de bromuro de 3-BOC-aminopropilo (3,07 g; 12,9 mmol) y tiamorfolina (2,6 ml; 25,8 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). Se enfría la mezcla a ta, se filtra, se lava con agua (2x50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta sequedad a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃/CH₃OH 9:1) procura 1-(3-BOC-aminopropil)tiamorfolina (3,1 g; 11,96 mmol) en forma de un aceite transparente.

La escisión del grupo protector se efectúa disolviendo 1,4 g (5,4 mmol) de dicho compuesto en HCl acuoso 3 N (6

ml) a ta; 18 h después, se extrae con CH_2Cl_2 (2x10 ml) la solución, alcalinizada por la adición de NaOH 2 N acuoso hasta alcanzar pH= 8. Se evaporan hasta sequedad los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , dando 1-(3-aminopropil)tiamorfolina en forma de un aceite transparente (0,63 g; 3,96 mmol).

5 RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,75 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,35 (t, 2H, J= 7Hz); 2,23 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 1,56 (s a, 2H, NH_2); 1,48 (m, 2H).

1-(3-Aminopropil)-4-metilpiperazina (aislada en forma de sal clorhidrato)

RMN- ^1H (D_2O): δ 3,75 (m, 7H); 3,45 (m, 3H); 3,15 (m, 2H); 3,05 (m, 4H); 2,20 (m, 2H).

Se obtiene usando 4-metilpiperazina en lugar de tiamorfolina en el mismo procedimiento.

1-(3-Aminopropil)piperidina

10 RMN- ^1H (CDCl_3): δ 2,85 (t, 2H, J= 8Hz); 2,45 (m, 6H); 1,90 (s a, 2H, NH_2); 1,8-1,62 (m, 6H); 1,55 (m, 2H).

Se obtiene usando piperidina en lugar de tiamorfolina en el mismo procedimiento.

1-BOC-propano-1,3-diamina:

15 Se añaden una solución acuosa (5 ml) de NaN_3 (1,4 g; 21,5 mmol) y 2-3 gotas de Aliquat 336 a una solución agitada de bromuro de 3-BOC-aminopropilo (5 g; 21,5 mmol) en tolueno (10 ml); se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar a ta, se separa la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad a vacío, dando azida de 3-BOC-aminopropilo (3,75 g; 18,3 mmol) en forma de un aceite transparente (rendimiento 85 %).

20 Se añade gota a gota una solución de trifenilfosfina (4,8 g; 18,3 mmol) en THF (15 ml) a una solución agitada de la azida anterior en THF (30 ml)/ H_2O (0,3 ml; 18,3 mmol); se continúa la agitación durante 24 h a ta. Después de la retirada de los disolventes hasta sequedad a vacío, se retoma el residuo con un poco de EtOH para separar un precipitado blanco de óxido de trifenilfosfina agitando durante 6 h a ta. La retirada de EtOH final hasta sequedad, a baja presión, da 3,22 g (18 mmol) de 1-BOC-propano-1,3-diamina en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 4,90 (s a, 1H, CONH); 3,25 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, J= 7Hz); 1,75 (t, 2H, J= 7Hz); 1,60 (s a, 2H, NH_2); 1,55 (s, 9H).

25 3-(BOC-metilamino)propilamina

Se obtiene mediante el uso de bromuro de 3-(BOC-metilamino)propilo en el procedimiento anterior.

(S)-2-Amino-3-dimetilaminopropionato de metilo

30 Se añade gota a gota una solución de dimetilamina 2 M en THF (2,5 ml) a una solución agitada de (S)-2-BOC-amino-3-bromopropionato de metilo (0,45 g; 1,42 mmol) (Weiss R.G. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 36, 403, 1971; Kang M. *et al.*, *ibidem*, 61, 5528, 1996) en THF anhidro (10 ml) a 25 °C. Se agita la mezcla durante una noche a ta y se evapora hasta sequedad a vacío. Se reparte el residuo entre Et_2O (30 ml) y NaOH acuoso 0,5 N (2x5 ml); se combinan los extractos etéreos, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan hasta sequedad, obteniendo 0,34 g (1,22 mmol) de (S)-2-amino-3-dimetilaminopropionato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido.

35 RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,45 (m, 5H); 5,73 (s a, 1H, CONH); 5,15 (s, 2H), 4,32 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,75 (m, 2H); 2,22 (s, 6H).

40 Se trata una solución agitada de dicho éster metílico (0,34 g; 1,22 mmol) en acetonitrilo (12 ml) con yoduro de trimetilsililo (0,21 ml; 1,46 mmol) a ta; 3 h después, se inactiva la mezcla con MeOH (0,24 ml; 5,9 mmol) y se evapora a vacío hasta sequedad. Se retoma el residuo con Et_2O (2x10 ml); se reextraen los extractos etéreos con AcOH acuoso al 30 % (2x5 ml), se recogen, se alcalinizan hasta pH= 8 y se extraen con CH_2Cl_2 (2x10 ml). Se combinan los extractos de diclorometano, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan hasta sequedad, procurando 0,16 g (1,1 mmol) de (S)-2-amino-3-dimetilaminopropionato de metilo.

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 4,32 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,24 (s a, 2H, NH_2); 2,75 (m, 2H), 2,22 (s, 6H).

(S)-2-Amino-5-(piperidin-1-il)pentanoato de metilo

45 Se añaden con agitación, y con enfriamiento externo para mantener la temperatura de reacción entre 20-25 °C, 0,03 equivalentes molares de solución de B_2H_6 1 N (diborano) en THF a una solución 0,01 M de éster 1-hemimetílico del ácido (S)-2-BOC-amino-1,5-pentadioico en THF (15 ml); 2 h después, se destruye el exceso de diborano mediante la adición cuidadosa de agua. Después de concentrar a un volumen pequeño a vacío, se diluye la solución con AcOEt (25 ml). Se lava la fase orgánica con NaHCO_3 acuoso al 5 %, salmuera y agua hasta neutralidad, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad.

Se trata el residuo bruto de (S)-2-BOC-amino-5-hidroxipentanoato de metilo con trifenilfosfina y CBr₄, obteniendo una muestra bruta de (S)-2-BOC-amino-5-bromopentanoato de metilo.

La reacción de este último compuesto con piperidina en THF proporciona (S)-2-BOC-amino-5-(piperidin-1-il)pentanoato de metilo que, mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano, procura sal bis-trifluoroacetato de (S)-2-amino-5-(piperidin-1-il)pentanoato de metilo.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 4,32 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,54 (m, 1H); 2,85 (t, 2H, J= 7Hz); 2,45 (m, 6H), δ 1,85 (s a, 2H, NH₂); δ 1,75-1,6 (m, 6H), δ 1,5 (m, 2H).

Clorhidrato de éster metílico de 5-BOC-ornitina

Manteniendo la temperatura de reacción a aproximadamente 0-5 °C por enfriamiento externo, se añaden 2-Z-5-BOC-ornitina sólida (1 g; 2,7 mmol; reactivo comercial) y, 15 min después, yoduro de metilo (0,34 ml, 5,4 mmol) a una suspensión agitada de K₂CO₃ en polvo fino (0,38 g; 2,7 mmol) en DMF seca (20 ml). Se agita la mezcla durante 1 h adicional a 0-5 °C y a ta durante 1 h, se diluye entonces con AcOEt (40 ml) y se filtra. Se lava la solución transparente con agua (40 ml) y salmuera (3x30 ml); se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta sequedad. Después de purificar por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CHCl₃/CH₃OH 8:2), se procura éster metílico de 2-Z,5-BOC-ornitina (0,8 g; 2,1 mmol).

La escisión hidrolítica del grupo protector Z (llevada a cabo según el procedimiento de Meienhofer J. *et al.*, Tetrahedron. Lett., 3259, 1974) procura clorhidrato de éster metílico de 5-BOC-ornitina (0,73 g; 2,0 mmol) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 9,25 (s a, 3H, NH₃⁺); 5,40 (s a, 1H CONH); 4,40 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,0 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,4 (s, 9H).

Exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina (β-1H,5H-tropanamina)

Se prepara una muestra partiendo de tropinona según el procedimiento de Burks J.E. *et al.*, Org. Proc. Res. Dev., 1, 198, 1997.

4-(N,N-Dimetilamino)anilina

Se añade en porciones 4-nitroanilina (1,83 g; 13,24 mmol) a ácido fórmico enfriado (T=+4 °C) (3 ml; 66,2 mmol). Se añade formaldehído (solución al 37 % en peso en agua; 2,72 ml; 29,13 mmol) y se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade HCl 6 N (2,2 ml) y se separa por filtración el precipitado formado. Se diluye el filtrado con NaOH 1 N (5 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3x20 ml); se secan los extractos orgánicos recogidos sobre Na₂SO₄ y se evaporan a vacío, dando un residuo sólido que, después de tratar con una mezcla de diisopropiléter/acetona 1:1 y filtrar, da 4-nitro-N,N-dimetilanilina en forma de un polvo amarillo (1,65 g; 9,93 mmol).

Se suspenden hierro en polvo (2,145 g; 38,3 mmol) y HCl al 37 % (28 µl) en alcohol etílico al 96 % (35 ml) y se calienta a reflujo la mezcla durante 30 minutos; al final, se añade 4-nitro-N,N-dimetilanilina (0,64 g; 3,84 mmol) y se deja la mezcla a reflujo y con agitación durante 2 h. Se filtra la mezcla caliente a través de una almohadilla de Celite y, después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora el filtrado a vacío. Se diluye el residuo oleoso con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lava con NaOH 1 N (3x25 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a vacío, dando 4-(N,N-dimetilamino)anilina en forma de un aceite amarillo pálido (0,44 g; 3,26 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,10 (d, 2H, J= 8Hz); 6,60 (d, 2H, J= 8Hz); 3,55 (s a, 2H, NH₂); 2,25 (s, 6H).

Según el mismo procedimiento, se prepara 4-(N,N-dimetilaminometil)anilina en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,12 (d, 2H, J= 8Hz); 6,64 (d, 2H, J= 8Hz); 3,50 (s a, 2H, NH₂); 3,28 (s, 2H); 2,25 (s, 6H).

N,N-Dimetilbutin-2-ildiamina

Se disuelve bromuro de propargilo (1,3 ml, 17,4 mmol) en DMF (30 ml) y se añade ftalimida de potasio (3,4 g; 18,4 mmol). Se calienta a reflujo la mezcla durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con dietiléter, se lava con agua (3x50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a vacío, dando N-propargilftalimida en forma de un sólido blanco (3,15 g; 17 mmol).

Se disuelve N-propargilftalimida (0,64 g; 3,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y después se añaden dimetilamina (8,5 ml, 17 mmol), cloruro de cobre (I) (0,35 g) y paraformaldehído (1 g). Se calienta la solución a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa por filtración el precipitado formado y se evapora el filtrado a vacío, dando un residuo oleoso verde que, después de disolver en CH₂Cl₂, se lava con sol. sat. de NaHCO₃ (2x30 ml) y agua (2x30 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora a vacío. Se purifica el producto bruto mediante tratamiento con dietiléter, dando N-ftalimido-N',N'-dimetilbutin-2-il-1,4-diamina en forma de un sólido amarillo pálido (0,5 g; 2,05 mmol).

Se trata una suspensión de *N*-ftalimido-*N',N'*-dimetilbutin-2-il-1,4-diamina (0,5 g; 2,05 mmol) en alcohol etílico (10 ml) con hidrato de hidrazina (98 µl; 2 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa por filtración el precipitado y se evapora el filtrado a vacío; se trata el residuo bruto con acetona a temperatura ambiente dando, después de la retirada del precipitado formado, el producto puro *N,N*-dimetilbutin-2-il-1,4-diamina en forma de un aceite rojo (0,2 g; 1,78 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,52 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 2,35 (s, 6H); 1,90-1,65 (s a, 2H, NH₂).

2-(Aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)etilamina

a) Ácido (Z-aminoxi)acético

Manteniendo la temperatura de reacción a aproximadamente 0-5 °C mediante enfriamiento externo, se añaden gota a gota y alternadamente cloroformiato de bencilo (1,41 ml, 10 mmol) y NaOH acuoso 4 N (2,23 ml) a una solución en NaOH 2 N acuoso (5 ml) de 2,18 g (10 mmol) de hemiclrorhidrato de carboximetoxilamina [(reactivo comercial) también llamado clorhidrato de ácido (aminoxi)acético]. Se continúa la agitación durante 15 min antes de la retirada de cualquier impureza orgánica con Et₂O (2x15 ml) y después la adición de hielo triturado y acidificación hasta pH= 2 con HCl al 37 % procura un sólido que se filtra, se lava con agua fría y se seca a vacío a T= 40 °C, dando 2,62 g (8,2 mmol) de ácido (Z-aminoxi)acético.

b) 2-(Z-Aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)acetamida

Se añade cloruro de tionilo (0,78 ml, 9 mmol) a una solución agitada de ácido (Z-aminoxi)acético (2,62 g, 8,2 mmol) en MeOH (10 ml). Se mantiene la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, dando una muestra bruta de cloruro de (Z-aminoxi)acetilo después de la evaporación de disolvente habitual en condiciones de alto vacío. Sin purificación adicional, se añade gota a gota una solución de dicho compuesto en CH₂Cl₂ (10 ml) a una solución agitada de 2-metilaminoetanol (1,44 ml, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml); 18 h después, se diluye la mezcla de reacción con HCl 1 N acuoso (15 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con agua (2x15 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora, procurando 2-(Z-aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)acetamida (2,64 g, 7 mmol) en forma de un aceite transparente.

c) 2-(Z-Aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)etilamina

La reducción selectiva con diborano de 2-(Z-aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)acetamida, llevada a cabo según el procedimiento de Brown (*J. Am. Chem. Soc.* 86, 3566, 1964 y *J. Org. Chem.*, 38, 912, 1973) procura 2,1 g (5,8 mmol) de 2-(Z-aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)etilamina en forma de un aceite.

d) 2-(Aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)etilamina

La escisión hidrogenolítica de benciloxicarbonilo, llevada a cabo en presencia de formiato de amonio según el procedimiento de Makowski (*Liebigs Ann. Chem.*, 1457, 1985) da 2-(aminoxi)-*N*-metil-*N*-(2-hidroxietyl)etilamina (1,06 g, 4,64 mmol) en forma de un aceite transparente.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 5,28 (s a, 2H, ONH₂); 4,67 (t, 2H, J= 7Hz); 3,40 (m, 2H); 2,75 (t, 2H, J= 7Hz); 2,42 (t, 2H, J= 7Hz); 2,21 (s, 3H); 1,8 (s a, 1H, OH).

35 Cloruros de 2-arilpropionilo de fórmula V (procedimiento general)

Se calienta a reflujo durante 3 h una solución de 72,8 mmol de un ácido 2-arilpropiónico de fórmula V [por ejemplo, ácido (*R*)-2-(4-isobutilfenil)propiónico, (*R*)(-)-ibuprofeno, 72,8 mmol] en cloruro de tionilo (37,5 ml). Se enfría la mezcla a ta; se evapora al reactivo en exceso hasta sequedad a vacío. Se añaden entonces dos veces en sucesión pequeñas cantidades de dioxano anhidro y se evaporan hasta sequedad en condiciones de alto vacío para eliminar completamente cualquier cloruro de tionilo residual. Se usa el residuo oleoso final en las siguientes reacciones.

IR (película) cm⁻¹: 1800 (C=O).

Clorhidrato de (S)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-(3-dimetilaminopropil)propionamida

Usando el procedimiento anterior, se convirtió (S)(+)-ibuprofeno (reactivo de Fluka) en su cloruro de propionilo, cuyo tratamiento con 3-dimetilaminopropilamina, en el procedimiento del ejemplo 1, permite obtener una muestra de clorhidrato de (S)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-(3-dimetilaminopropil)propionamida, p.f. 97-98 °C, [α]_D = +27 (c=1; CH₃OH).

RMN-¹H (D₂O): δ 7,45-7,21 (m, 4H); 3,75 (c, 1H, J₁= 7Hz, J₂= 7Hz); 3,45-3,15 (m, 2H); 2,95 (t, 2H, J= 8Hz); 2,85 (s, 6H); 2,52 (d, 2H, J= 7Hz); 1,98 (m, 1H); 1,47 (d, 3H, J= 7Hz); 0,90 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 1

Clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-(3-dimetilaminopropil)propionamida

5 Con enfriamiento externo, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 40 °C, se añadió lentamente una solución de cloruro de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)propionilo (16,35 g; 72,8 mmol) en CH₂Cl₃ (10 ml) a una solución agitada de 3-dimetilaminopropilamina (19 ml; 152 mmol). Después de una noche a ta. Se diluye la mezcla de reacción con agua (100 ml) se separa la fase orgánica, se lava con agua (50 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la retirada de disolvente a baja presión, se obtienen 20 g (68,8 mmol) de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-(3-dimetilaminopropil)propionamida bruta en forma de un aceite amarillo pálido.

10 Se trata una solución agitada de una porción de dicha amida (58 mmol) en alcohol isopropílico (200 ml) con HCl acuoso al 37 % (6 ml), añadido lentamente a ta; después de 2 h, se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad a baja presión. Se elimina el agua residual mediante retirada azeotrópica mediante la adición de pequeñas cantidades de alcohol isopropílico anhidro a vacío. La cristalización final con AcOEt (300 ml) separa un polvo blanco que se filtra, se lava con AcOEt seco y se seca durante 24 h en condiciones de vacío a T= 40 °C, obteniendo 18 g (55 mmol) de clorhidrato de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-(3-dimetilaminopropil)propionamida.

P.f. 95-98 °C,

[α]_D= -26 (c= 1,6; CH₃OH).

15 RMN-¹H (D₂O): δ 7,5-7,2 (m, 4H); 3,75 (c, 1H, J₁= 7Hz, J₂= 7Hz); 3,45-3,15 (m, 2H); 3,05 (t, 2H, J= 8Hz); 2,80 (d, 6H, J= 4,5Hz); 2,55 (d, 2H, J= 7Hz); 1,95 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J= 7Hz); 0,93 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 2

Usando 2-dimetilaminoetilamina y 4-dimetilaminobutilamina en lugar de 3-dimetilpropilamina en el procedimiento del ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

20 HCl de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-(2-dimetilaminoetil)propionamida

P.f. 90-93 °C; [α]_D= -16 (c=1; CH₃OH).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 12,25 (s a, 1H, NH⁺); 7,82 (s a, 1H, CONH); 7,45 (d, 2H, J= 8Hz); 7,05 (d, 2H, J= 8Hz); 3,85 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 2,55 (d, 2H, J= 7Hz); 1,97 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, J= 7Hz); 0,98 (d, 6H, J= 7Hz).

25 HCl de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-(4-dimetilaminobutil)propionamida

P.f. 95-97 °C; [α]_D= -16 (c= 0,52; CH₃OH).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,25 (d, 2H, J= 8Hz); 7,10 (d, 2H, J= 8Hz); 6,18 (s a, 1H, CONH); 3,60 (c, 1H, J₁= 7Hz, J₂= 7Hz); 3,25-3,15 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,45 (d, 2H, J= 7Hz); 1,85 (m, 1H); 1,65 (m, 4H); 1,48 (d, 3H, J= 7Hz); 0,93 (d, 6H, J= 7Hz).

30 **Ejemplo 3**

HCl de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-[2-(*N*-morfolinil)etil]propionamida

Usando 1-aminoetilmorfolina en el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-[2-(1-morfolinil)etil]propionamida bruta.

35 Se añade gota a gota una solución de cloruro de acetilo 4,2 N en EtOH absoluto (3 ml) a una solución agitada de dicha amida (0,416 g, 1,3 mmol) en EtOH absoluto (5 ml). Se agita la mezcla durante 2 h adicionales a ta antes de retirar los disolventes a baja presión. Se retoma el residuo con etiléter, separando 0,39 g (1,1 mmol) de clorhidrato de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-[2-(1-morfolinil)etil]propionamida en forma de un sólido blanco que se filtra y se lava con el mismo disolvente.

P.f. 123-125 °C; [α]_D= -36,3 (c= 0,5; CH₃OH).

40 RMN-¹H (CDCl₃): δ 12,55 (s a, 1H, NH⁺); 7,80 (s a, 1H, CONH); 7,45 (d, 2H, J= 8Hz); 7,05 (d, 2H, J= 8Hz); 4,25 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,70 (m, 4H); 3,41 (m, 1H); 3,05 (m, 3H); 2,75 (m, 2H); 2,45 (d, 2H, J= 7Hz); 1,97 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, J= 7Hz); 0,95 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 4

45 El uso en el procedimiento del Ejemplo 3 de las siguientes aminas: 1-(3-aminopropil)morfolina, 1-(3-aminopropil)-4-tiomorfolina, 1-(2-aminoetil)piperazin-4-metilo, 1-(3-aminopropil)piperazin-4-metilo, 1-(3-aminopropil)piperidina y exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina en lugar de 1-(3-aminopropil)morfolina da:

HCl de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-[3-(*N*-morfolinil)propil]propionamida

P.f. 90-93 °C

$[\alpha]_D = -22,6$ (c= 0,5; CH₃OH).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 12,55 (s a, 1H, NH⁺); 7,80 (s a, 1H, CONH); 7,45 (d, 2H, J= 8Hz); 7,05 (d, 2H, J= 8Hz); 4,25 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,70 (m, 4H); 3,41 (m, 1H); 3,05 (m, 3H); 2,75 (m, 2H); 2,45 (d, 2H, J= 7Hz); 2,15 (m, 2H); 1,97 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, J= 7Hz); 0,95 (d, 6H, J= 7Hz).

5 HCl de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(N-tiomorfolinil)propil]propionamida

P.f. 70-73 °C; $[\alpha]_D = -23$ (c= 0,5; CH₃OH).

RMN-¹H (D₂O): δ 8,15 (s a, 1H, CONH); 7,40 (m, 4H); 3,82 (c, 1H, J= 7Hz); 3,65 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,15-2,80 (m, 8H); 2,45 (d, 2H, J= 7Hz); 1,95 (m, 3H); 1,55 (d, 3H, J= 7Hz); 0,95 (d, 6H, J= 7Hz).

Clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]propionamida

10 P.f. superior a 240 °C; $[\alpha]_D = -33,7$ (c= 0,5; CH₃OH).

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 7,15 (m, 4H); 4,45 (M, 1H); 4,13 (m, 2H); 3,02 (m, 3H); 2,75 (m, 4H); 2,38 (d, 2H, J= 7Hz); 1,85 (m, 1H); 1,30 (d, 3H, J= 7Hz); 0,81 (d, 6H, J= 7Hz).

Bisclorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]propionamida

P.f. 216-220 °C; $[\alpha]_D = -20,5$ (c= 0,5; CH₃OH).

15 RMN-¹H (D₂O): δ 7,25 (m, 4H); 3,75 (m, 1H); 3,55 (m, 8H); 3,25 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,48 (d, 2H, J= 7Hz); 1,95 (m, 3H); 1,45 (d, 3H, J= 7Hz); 0,90 (d, 6H, J= 7Hz).

Clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(1-piperidinil)propil]propionamida

P.f. 76-80 °C;

$[\alpha]_D = -29$ (c= 0,5; CH₃OH).

20 RMN-¹H (CDCl₃): δ 11,4 (s a, 1H, NH⁺); 7,45 (d, 2H, J= 8Hz); 7,35 (s a, 1H, CONH); 7,05 (d, 2H, J= 8Hz); 3,85 (c, 1H, J= 7Hz); 3,45 (m, 4H); 2,75 (m, 2H); 2,52 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,97 (m, 3H); 1,60 (d, 3H, J= 7Hz); 0,97 (d, 6H, J= 7Hz).

Clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-(exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propionamida

P.f. 72-75 °C; $[\alpha]_D = -3,3$ (c= 0,5; CH₃OH).

25 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,15 (d, 2H, J= 8Hz); 7,05 (d, 2H, J= 8Hz); 6,15 (s a, 1H, CONH); 4,34 (m, 1H); 3,75 (m, 2H); 3,47 (c, 1H, J= 7Hz); 2,72 (s, 3H); 2,60-2,38 (m, 4H); 2,30-1,98 (m, 6H); 1,92 (m, 2H); 1,45 (d, 3H, J= 7Hz); 0,9 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 5

Clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-(3-aminopropil)propionamida

30 Se añade gota a gota una solución de 3-BOC-aminopropilamina (3,22 g; 18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a una suspensión agitada de (R)-(-)-ibuprofeno (3 g; 17,5 mmol), DCC (3,8 g; 18 mmol) y HOBZ (2,8 g; 18 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 25 °C. Se continúa la agitación durante 18 h a ta; después de la retirada del DCU por filtración, se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad a vacío. Se retoma el aceite residual más veces con acetonitrilo; finalmente se filtran los extractos recogidos y se evaporan hasta sequedad, dando una muestra bruta de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-3-(BOC-aminopropil)propionamida que se cristaliza con MeOH caliente (50 ml), obteniendo 3,4 g (9,25 mmol, 53 % de rendimiento) de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-3-(BOC-aminopropil)propionamida pura mediante enfriamiento a T= +4 °C durante 18 h.

Se agita una suspensión de dicho compuesto en 10 ml de HCl acuoso 3 N a ta durante 48 h, dando clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-3-(aminopropil)propionamida (1,9 g; 6,3 mmol);

40 p.f. 160-163 °C;

$[\alpha]_D = -31$ (c= 0,5; CH₃OH).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 8,2 (s a, 1H, NH₃⁺); 7,18 (d, 2H, J= 8Hz); 7,05 (d, 2H, J= 8Hz); 6,83 (s a, 1H, CONH); 3,65 (c, 1H, J= 7Hz); 3,30 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,40 (d, 2H, J= 7Hz); 1,95-1,74 (m, 3H); 1,45 (d, 3H, J= 7Hz); 0,92 (d, 6H, J= 7Hz).

45 **Ejemplo 6**

Clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)propionamida

Se añaden formiato de amonio (15,4 g; 240 mmol) y Pd/C al 10 % (3,14 g; 29 mmol) a una solución de 1-metil-4-piperidona (3,26 ml; 26,5 mmol) en metanol acuoso (80 ml, CH₃OH/H₂O 9:1); se agita la mezcla durante 24 h a ta; la retirada de catalizador mediante filtración sobre Celite y evaporación del disolvente hasta sequedad a baja presión dan un residuo amarillo pálido de 1-metil-4-aminopiperidina. La adición gota a gota de HCl al 37 % (4,6 ml) a una solución agitada de dicha amina en EtOH (50 ml) separa un precipitado blanco de clorhidrato de 1-metil-4-aminopiperidina que se filtra 18 h después, después de enfriar 18 h a T= + 4 °C. Finalmente, se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 ml) una solución acuosa del clorhidrato tratada con exceso de NaOH 0,1 N (≈ 10 ml). Después del procesamiento habitual, la evaporación de disolvente hasta sequedad procura 1-metil-4-aminopiperidina pura (1,4 g; 12,4 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,85 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,63 (s a, 2H, NH₂); 1,47 (m, 2H).

A temperatura ambiente, se añade gota a gota lentamente una solución de cloruro de (R)-2-(4-isobutilfenil)propionilo (1,12 g; 5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a una solución de 1-metil-4-aminopiperidina (1,1 g; 10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de 3 h, se diluye de nuevo la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (10 ml), se lava con HCl 1 N (25 ml) y con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄, dando después de la retirada de disolvente hasta sequedad clorhidrato de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)propionamida en forma de un sólido vítreo (1,2 g; 3,5 mmol).

[α]_D = -11 (c= 0,5; CH₃OH).

RMN-¹H (D₂O): δ 7,28 (m, 5H); 3,95 (m, 1H); 3,75 (c, 1H, J= 7Hz); 3,54 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,53 (d, 2H, J= 7Hz); 2,28-2,05 (m, 2H); 1,95-1,65 (m, 4H); 1,45 (d, 3H, J= 7Hz); 0,95 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 7Sal de sodio de (R),(S)-2-(4-isobutilfenil)-N-(1-carboxi-2-dimetilaminoetil)propionamida

Se añade gota a gota una solución de (S)-3-dimetilamino-2-aminopropanoato de metilo (0,16 g; 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a una suspensión agitada de (R)(-)-ibuprofeno (0,23 g; 1,1 mmol), DCC (0,23 g; 1,1 mmol) y HOBZ (0,17 g; 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante 18 h a ta; después de retirar el DCC por filtración, se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad a vacío. Se retoma más veces el residuo con acetónitrilo; se filtran entonces los extractos recogidos y se evaporan hasta sequedad a vacío. Después de purificar, la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) procura 0,3 g (0,88 mmol) de (S),(R)-3-dimetilamino-2-[2-(4-isobutilfenil)propionil]aminopropanoato de metilo (80 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Se trata una solución agitada de dicho éster (0,3 g; 0,88 mmol) en dioxano (2 ml) con una cantidad estequiométrica de NaOH acuoso N (0,88 ml) y se mantiene durante 18 h a ta, antes de diluir con agua enfriada (20 ml). Se liofiliza la solución congelada, procurando 0,307 g (0,88 mmol) de sal de sodio de (R),(S)-2-(4-isobutilfenil)-N-(1-carboxi-2-dimetilaminoetil)propionamida en forma de un sólido blanco.

P.f. superior a 240 °C;

[α]_D = -25 (c= 0,5; CH₃OH)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,35 (m, 4H); 6,25 (s a, 1H, CONH); 4,72 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 2,51 (d, 2H, J= 7Hz); 2,30 (d, 2H, J= 7Hz); 2,22 (m, 6H); 1,55 (d, 3H, J= 7Hz); 0,95 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 8- Compuesto de referencia

40 Sal de sodio de (R),(S)-2-(4-isobutilfenil)-N-(1-carboxi-2-piperidin-1-ilbutil)propionamida y (R),(S)-2-(4-isobutilfenil)-N-(1-etoxicarbonil-2-piperidin-1-ilbutil)propionamida

Se obtienen usando (S)-5-(piperidin-1-il)-2-aminopentanoato de metilo en el procedimiento del ejemplo 7 en lugar de (S)-3-dimetilamino-2-aminopropanoato de metilo.

Ejemplo 9

45 Clorhidrato de R-2-[4-isobutilfenil]-N-[2-(dimetilaminoetil)aminocarbonilmetil]propionamida

Se añade HOBZ (0,607 g; 4,49 mmol) a una solución agitada de (R)(-)-ibuprofeno (1,01 g; 4,9 mmol) en DMF (4 ml) a T= 0 °C y se deja con agitación durante 30 min. Se añade entonces una mezcla de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)glicinamida (0,64 g; 4,47 mmol) en DMF (8 ml) y trietilamina (0,6 ml; 4,45 mmol) y se añade también N,N-diciclohexilcarbodiimida (1 g, 4,85 mmol) en porciones pequeñas. Se agita la mezcla durante 2 h a T= 0°C y entonces durante 18 h a ta. Después de filtrar el DCU, se retira entonces la mayoría de la DMF por destilación a baja presión. Se retoma el residuo con agua y se extrae con Et₂O (3x25 ml); se combinan los extractos

orgánicos, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a baja presión, procurando un aceite transparente (1 g; 3,43 mmol). Se trata entonces una solución de este compuesto en dioxano (3,5 ml) con NaOH 1 N (3,5 ml), se agita durante 24 h a ta, se diluye con agua (10 ml), se acidifica entonces con HCl 2 N y se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Se combinan entonces los extractos orgánicos, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan a baja presión, procurando clorhidrato de *R*-2-[(4'-isobutil)fenil]-*N*-[2-(dimetilaminoetil)aminocarbonilmetil]propionamida (0,68 g; 2,04 mmol) en forma de un aceite amarillo pálido.

[α]_D = -25 (c = 0,5; CH₃OH).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,24 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 6,10 (s a, 1H, CONH); 3,55 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,45 (d, 2H, J = 7Hz); 2,35 (m, 2H); 2,18 (s, 6H); 1,85 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, J = 7Hz); 0,90 (d, 6H, J = 7Hz).

10 **Ejemplo 10**

(*R*)-2-[2-(2,6-Diclorofenilamino)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida

Se agita durante 4 h a ta una suspensión de ácido (*R*)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]propiónico (0,15 g; 0,48 mmol), DCC (0,173 g; 0,84 mmol) y HOBZ (0,075 g; 0,56 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml); se añade entonces gota a gota una solución de 3-(dimetilamino)propilamina (0,06 ml; 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Se continúa la agitación durante 18 h a ta, se filtra entonces el DCU separado y se retira el disolvente a baja presión. Se retoma el residuo con acetonitrilo dos veces, se combinan los extractos, se filtran para eliminar totalmente el DCU y se evaporan a baja presión. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) procura (*R*)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)-fenil]-*N*-[3-(dimetilaminopropil)propionamida (0,141 g; 0,36 mmol; 75 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

20 [α]_D = -30 (c = 1; CH₃OH).

RMN-¹H (D₂O): δ 7,38 (m, 4H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 6,60 (m, 1H + CONH); 4,25 (dd, 2H, J₁ = 7Hz, J₂ = 3Hz); 3,30 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 2,10 (s, 6H); 1,65 (m, 2H); 1,65 (d, 3H, J = 7Hz).

Ejemplo 11

Se obtienen las siguientes amidas usando ácido (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α-hidroxi-bencil)fenil]propiónico, ácido 2-[3'-(α-hidroxi-etil)fenil]propiónico y ácido (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3'-(α-hidroxi-α-metilbencil)fenil]propiónico como material de partida en lugar de ácido (*R*)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]propiónico en el procedimiento del ejemplo 10.

(*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α-Hidroxi-bencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida en forma de un aceite incoloro.

[α]_D = -24 (c = 1; CH₃OH).

30 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,41-7,3 (m, 3H); 7,31-7,14 (m, 6H); 5,75 (s, 1H); 4,02 (s a, 1H, OH); 3,31 (m, 2H); 2,38 (t, 2H, J = 8Hz); 2,15 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 3,68 (c, 1H, J = 7Hz); 1,4 (d, 3H, J = 7Hz).

(*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α-Hidroxi-α-metilbencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida en forma de un aceite incoloro

[α]_D = -28 (c = 1; CH₃OH).

35 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,41-7,3 (m, 3H); 7,31-7,14 (m, 6H); 4,02 (s a, 1H, OH); 3,31 (m, 2H); 2,38 (t, 2H, J = 8Hz); 2,15 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 3,68 (c, 1H, J = 7Hz); 1,4 (d, 3H, J = 7Hz).

(*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α-Hidroxi-etil)fenil]-*N*-[3-(dimetilaminopropil)propionamida

35 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 8,12 (s a, 1H, CONH); 7,31 (s, 1H); 7,25-7,10 (m, 3H); 5,1 (s a, 1H, OH); 4,7 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 3,65 (s, 6H); 1,73 (m, 2H); 1,30 (m, 6H).

Ejemplo 12

(*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3'-(α-Metilbencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida en forma de un aceite amarillo (1,2 g; 3,52 mmol)

[α]_D = -30 (c = 1; CH₃OH).

40 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,38-7,13 (m, 9H); 6,60 (s a, 1H, CONH); 4,20 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,72 (d, 3H, J = 7Hz); 1,65 (m, 2H); 1,55 (d, 3H, J = 7Hz)

45 Se prepara usando cloruro de (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α-metilbencil)fenil]propionilo en el procedimiento del ejemplo 1 en lugar de cloruro de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)propionilo.

El uso alternativo de cloruro de (*R*)-2-(3-isopropilfenil)propionilo, cloruro de (*R*)-2-(3-isobutilfenilo); cloruro de (*R*)-2-

[3-(estiren-1-il)fenil]propionilo y cloruro de (*R*)-2-[3'-(pent-3-il)fenil]propionilo en el procedimiento del ejemplo 1 da:

(*R*)-2-(3-Isopropilfenil)-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,21-7,13 (m, 4H); 6,95 (s a, 1H, CONH); 3,53 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,90 (m, 1H); 2,37 (m, 2H); 2,15 (s, 6H); 1,65 (d, 3H, J= 7Hz); 1,23 (d, 3H, J= 7Hz).

5 (*R*)-2-(3-Isobutilfenil)-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida

[α]_D= -30 (c= 1; CH₃OH).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,21-7,13 (m, 4H); 6,85 (s a, 1H, CONH); 3,53 (m, 1H); 3,25 (m, 2H); 2,48 (d, 2H, J= 7Hz); 2,30 (t, 2H, J= 7Hz); 2,09 (s, 6H); 1,9 (m, 1H); 1,55 (m, 2H); 1,45 (d, 3H, J= 7Hz); 0,95 (d, 3H, J= 7Hz).

Compuesto de referencia. (*R*)-2-[3-(Estiren-1-il)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida

10 [α]_D= -31 (c=1; CH₃OH).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,8-7,13 (m, 9H); 6,95 (s a, 1H, CONH); 5,0 (s, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,37 (m, 2H); 2,15 (s, 6H).

(*R*)-2-[3'-(Pent-3-il)fenil]-*N*-3-(dimetilamino)propil]propionamida

[α]_D= -28 (c= 1; CH₃OH).

15 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,25 (m, 3H); 7,12 (m, 1H); 7,08 (s a, 1H, CONH); 3,65 (m, 1H); 3,5-3,13 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,55 (s, 6H); 2,35 (m, 1H); 1,95 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,50 (d, 3H, J= 7Hz); 0,76 (t, 6H, J= 7Hz).

(*R*)-2-[3-Benzoil]fenil]-*N*-(3-dietilaminopropil)propionamida:

[α]_D= -11,5 (c= 3; CH₃OH)

20 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,8 (m, 3H); 7,70-7,55 (m, 3H); 7,50-7,28 (m, 3H); 7,25 (s a, 1H, CONH); 3,75 (m, 1H); 3,50-3,20 (m, 2H); 3,315-2,80 (m, 6H); 2,05 (m, 2H); 1,65 (d, 3H, J= 7Hz); 1,70-1,53 (m, 3H); 1,50-1,45 (m, 3H).

(*R*)-2-[3-Benzoil]fenil]-*N*-(3-dimetilaminopropil)propionamida

[α]_D= -20 (c= 1; CH₃OH)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,88-7,78 (m, 3H); 7,75-7,58 (m, 3H); 7,55-7,46 (m, 3H); 7,25 (s a, 1H, CONH); 3,62 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,68-1,53 (m, 5H).

25 **Ejemplo 13**

Clorhidrato de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-[3-(guanidinil)propil]propionamida

Se convierte el clorhidrato de (*R*)-2-[4-isobutilfenil]-*N*-[3-(aminopropil)propionamida del ejemplo 5 en la amina libre y se trata con cloruro de isotiuronio según el procedimiento de Bodanszky M. *et al.*, (*J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4452, 1964), obteniendo clorhidrato de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-3-(guanidinilpropil)propionamida

30 P.f. 142-146 °C; [α]_D= -24 (c= 1; CH₃OH).

RMN-¹H (D₂O): δ 7,2 (d, 2H, J= 8Hz); 7,1 (d, 2H, J= 8Hz); 6,8 (s a, 1H, CONH); 3,6 (c, 1H, J= 7Hz); 3,55 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,4 (d, 2H, J= 7Hz); 2,0-1,8 (m, 3H); 1,5 (d, 3H, J= 7Hz); 0,9 (d, 6H, J= 7Hz).

El uso alternativo en el mismo procedimiento de la sal clorhidrato del éster metílico del ácido *N*-hidroxicarbamidotioico y del éster metílico del ácido *N*-aminocarbamidotioico da:

35 HCl de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-[3-(hidroxiguanidinil)propil]propionamida

HCl de (*R*)-2-(4-isobutilfenil)-*N*-[3-(aminoguanidinil)propil]propionamida.

Ejemplo 14

(*R*)-2-(4-Isobutilfenil)-*N*-[3-(imidazolin-2-il)aminopropil]propionamida

40 Se convierte el clorhidrato de (*R*)-2-[4-isobutilfenil]-*N*-3-(aminopropil)propionamida (véase el ejemplo 5) en la amina libre y se trata con yodhidrato de 2-metil-2-imidazolina (reactante comercial) según el procedimiento de Bodanszky anteriormente citado (*J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4452, 1964), dando (*R*)-2-(4'-isobutilfenil)-*N*-[3-(imidazolin-2-il)aminopropil]propionamida.

P.f. 155-168 °C; $[\alpha]_D = -15$ (c= 1; CH₃OH).

RMN-¹H (D₂O): δ 7,2 (d, 2H, J= 8Hz); 7,1 (d, 2H, J= 8Hz); 6,8 (s a, 1H, CONH); 3,6 (c, 1H, J= 7Hz); 3,55 (m, 2H); 3,40 (s, 4H); 2,90 (m, 2H); 2,35 (d, 2H, J= 7Hz); 2,0-1,8 (m, 3H); 1,55 (d, 3H, J= 7Hz); 1,0 (d, 6H, J= 7Hz).

5 El uso de 2-metiltiotetrahidropirimidina en el procedimiento anterior procura: (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-[3-(tetrahidropirimidin-2-il)aminopropil]propionamida.

RMN-¹H (D₂O): δ 7,2 (d, 2H, J= 8Hz); 7,1 (d, 2H, J= 8Hz); 6,8 (s a, 1H, CONH); 3,6 (c, 1H, J= 7Hz); 3,55 (m, 2H); 3,40 (s, 4H); 2,90 (m, 2H); 2,35 (d, 2H, J= 7Hz); 2,0-1,8 (m, 5H); 1,55 (d, 3H, J= 7Hz); 1,0 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 15

(R),(S')-2-(4-Isobutilfenil)-N-[(1-carboxi-4-amino)butil]propionamida

10 Se añade lentamente una solución de cloruro de (R)-2-(4-isobutilfenil)propionilo (0,54 g; 2,42 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a una suspensión de clorhidrato de éster metílico de 5-BOC-ornitina (0,69 g; 2,42 mmol) y trietilamina (0,68 ml; 4,84 mmol) en CH₂Cl₂ a 25 °C. Se mantiene la mezcla con agitación durante una noche a ta y se diluye entonces con agua (10 ml). Se separa la fase orgánica y se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora, obteniendo un producto bruto que se purifica por cromatografía ultrarrápida (eluyente CHCl₃/CH₃OH 9:1) procurando éster metílico de (R),(S')-2-(4-isobutilfenil)propionil-(5-BOC)ornitina en forma de un

15 aceite transparente (0,6 g; 1,4 mmol). El tratamiento de dicho compuesto con HCl 3 N (8 ml) durante 18 h a ta seguido de evaporación del disolvente procura clorhidrato de (R),(S')-2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-metoxicarbonil-4-amino)butil]propionamida (0,41 g, 1,25 mmol).

20 Se añade NaOH 4 N (0,625 ml; 2,5 mmol) a ta a una solución de dicho clorhidrato en dioxano 4 N, se agita la mezcla durante una noche y se evapora hasta sequedad a baja presión. Se retoma el residuo con AcOEt (15 ml), se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl (2x15 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación del AcOEt procura (R),(S')-2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-carboxi-4-amino)butil]propionamida en forma de un sólido blanco,

P.f. superior a 240 °C;

$[\alpha]_D = -29$ (c= 0,5; CH₃OH).

25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 7,3 (d, 2H); δ 7,1 (d, 2H); 6,25 (s a, 1H, CONH); 4,20 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 2,5 (d, 2H); 1,9 (m, 1H); 1,8 (m, 4H); 1,6 (d, 3H); 0,95 (d, 6H, J= 7Hz).

Clorhidrato de (R),(S')-2-(4'-isobutilfenil)-N-(1-carboxi-5-aminopentil)propionamida

Se prepara usando el correspondiente derivado de (L)-lisina en lugar del derivado de ornitina.

$[\alpha]_D = -28,3$ (c= 1; CH₃OH)

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 12,62 (s a, 1H, COOH); 8,25 (d, 1H, CONH, J= 8Hz); 7,75 (s a, 3H, NH₃⁺); 7,25 (d, 2H, J= 8Hz); 7,06 (d, 2H, J= 8Hz); 4,15 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 2,38 (d, 2H, J= 7Hz); 1,92-2,78 (m, 1H); 1,70-1,38 (m, 4H); 1,35 (d, 3H, J= 7Hz); 1,20 (m, 2H); 0,92 (d, 6H, J= 7Hz).

Ejemplo 16

(R)-2-(4-Isobutilfenil)-N-[(N'-metil-N'-2-hidroxietyl)aminoetoxi]propionamida

35 Se añade gota a gota lentamente una solución de cloruro de (R)-2-(4-isobutilfenil)propionilo (0,42 g; 1,875 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a una solución de 0,85 g (3,75 mmol) de 2-(aminoxi)-N-metil-N-(2-hidroxietyl)etilamina en CH₂Cl₂ (10 ml) a 25 °C. Se mantiene la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 3 h y se diluye entonces con H₂O (10 ml). Se agitan entonces las dos fases y se separa la fase orgánica, se lava con agua (5 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora, procurando 0,59 g (1,43 mmol) de (R)-2-(4-isobutilfenil)-N-2-[(N'-metil-N'-2-hidroxietyl)aminoetoxi]propionamida en forma de un aceite.

40

$[\alpha]_D = -35$ (c= 1; CH₃OH).

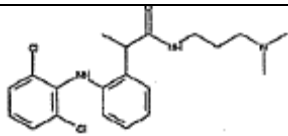
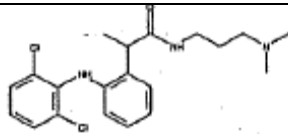
RMN-¹H (CDCl₃): δ 7,25 (m, 4H); 6,15 (s a, 1H, CONH); 4,67 (t, 2H, J= 7Hz); 3,40 (m, 2H); 2,75 (t, 2H, J= 7Hz); 2,55 (d, 2H, J= 7Hz); 2,35 (s a, 1H, OH); 2,42 (t, 2H, J= 7Hz); 2,21 (s, 3H); 1,95 (m, 1H); 1,53 (d, 3H, J= 7Hz); 1,00 (d, 6H, J= 7Hz).

45

Tabla I

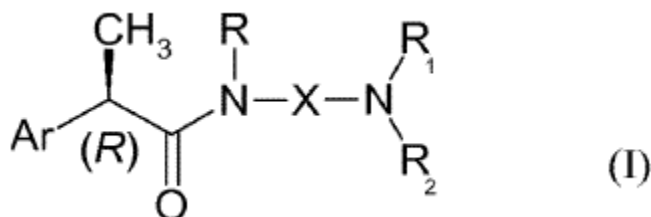
Ejemplo	Estructura	% de inhibición del quimiotactismo de PMN inducido por IL-8 (10 ng/ml)	% de inhibición del quimiotactismo de PMN inducido por C5a (1 ng/ml)
Clorhidrato de (<i>R</i>),(<i>S'</i>)-2-(4'-isobutilfenil)- <i>N</i> -(1-carboxi-5-aminopentil)propionamida		10 ⁻⁸ M 5 ± 8	10 ⁻⁵ M 49 ± 3
Sal de sodio de (<i>S'</i>),(<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -[1-carboxi-4-(1-piperidinil)butil]propionamida		56 ± 9	33 ± 15
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -(2-dimetilaminoetil)propionamida		56 ± 13	62 ± 12
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)propionamida		51 ± 15	65 ± 14
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -(3-aminopropil)propionamida		2 ± 7	84 ± 8
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -(4-dimetilaminobutil)propionamida		34 ± 6	55 ± 8
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)propionamida		4 ± 9	48 ± 8
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -(exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propionamida		3 ± 8	57 ± 6
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -[3-(<i>N</i> -morfolinil)propil]propionamida		55 ± 12	24 ± 11
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutilfenil)- <i>N</i> -[3-(1-piperidinil)propil]propionamida		46 ± 8	76 ± 6
Clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-isobutil)fenil- <i>N</i> -[2-(dimetilaminoetil)aminocarbonilmetil]propionamida		31 ± 6	68 ± 4
(<i>R</i>)-2-(3-Isopropilfenil)- <i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]propionamida		48 ± 2 (c= 10 ⁻⁶ M)	42 ± 18
(<i>R</i>)-2-(3-Isopropilfenil)- <i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]propionamida		5 ± 6	42 ± 18
(<i>R</i>)-2-(3-Benzoilfenil)- <i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]propionamida		53 ± 8	56 ± 2

ES 2 594 614 T3

Ejemplo	Estructura	% de inhibición del quimiotactismo de PMN inducido por IL-8 (10 ng/ml)	% de inhibición del quimiotactismo de PMN inducido por C5a (1 ng/ml)
<i>(R)</i> -2-[2-(2,6-Diclorofenilamino)fenil]- <i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]propionamida		58 ± 5 (c= 10 ⁻⁵ M)	41 ± 2
<i>(R)</i> -2-[2-(2,6-Diclorofenilamino)fenil]- <i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]propionamida		1 ± 13	41 ± 2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que Ar se selecciona del grupo consistente en:

4-isobutilfenilo, 2-(2,6-diclorofenilamino)fenilo, 3-isopropilfenilo, 3-pent-3-ilfenilo, 3-fenoxifenilo, 3-benzoilfenilo, 3-acetilfenilo, 3-[CH₃-CH(OH)]fenilo, 3-[C₆H₅-CH(OH)]fenilo y 3(α -metilbencil)fenilo,

R es H,

X representa:

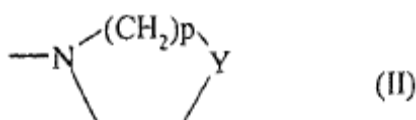
10 un alquileo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido en C₁ con un grupo -CO₂R₃ o con un grupo CONHR₄ en el que R₄ representa hidrógeno, alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado o con un grupo OR₃, en el que R₃ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado;

un grupo (CH₂)_m-B-(CH₂)_n, en el que B es un grupo CONH o un átomo de oxígeno, m es un entero de 1 a 3 y n es un entero de 2 a 3;

15 o X, junto con el átomo de N del grupo omega-amino y con R₁, forma un anillo cicloalifático que contiene nitrógeno seleccionado de 1-metilpiperidin-4-ilo y 1,5-tropan-3-ilo;

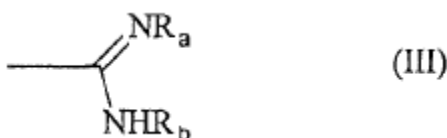
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₂-C₃, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

20 o R₁ y R₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que contiene nitrógeno de fórmula (II)



en la que p es un entero de 0 a 3, Y representa un enlace simple, CH₂, O, S o un grupo N-R_c, en que R_c es H o alquilo C₁-C₄,

o, siendo R₁ como se define anteriormente, R₂ representa un grupo de fórmula (III):



25 en la que R_a es H y R_b es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o un grupo NR_dR_e en el que R_d y R_e son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₄; o R_a y R_b, junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

30 o dicho compuesto se selecciona de (R)-2-(3-isobutil)fenil-N-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y (R),(R',S')-2-[3-(α -hidroxi- α -metilbencil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)propionamida para su uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican el quimiotactismo inducido por C5a de monocitos y leucocitos polimorfonucleares, seleccionadas del grupo consistente en: psoriasis, pénfigo y penfigoide, artritis reumatoide, patologías inflamatorias crónicas intestinales, síndrome de dificultades respiratorias agudas, fibrosis idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y glomerulonefritis, y también para la prevención y el

35 tratamiento de lesión causada por isquemia y reperfusión.

2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en:
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y su sal clorhidrato;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(piperidin-1-il)propil]propionamida;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[4-(dimetilamino)butil]propionamida;
- 5 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(*N*-morfolinil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]propionamida y su sal clorhidrato;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propionamida y su sal clorhidrato;
 (*R*),(*S'*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[(1-carboxi-5-aminopentil)]propionamida y su clorhidrato;
 (*R*),(*S'*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[(1-carboxi-4-piperidin-1-il)butil]propionamida y su sal de sodio;
- 10 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(dimetilamino)etilaminocarbonilmetil]propionamida;
 (*R*)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(3-isopropil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(3-benzoil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propionamida.
- 15 3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la patología inflamatoria crónica es colitis
 ulcerosa.
4. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en:
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida y su sal clorhidrato;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(piperidin-1-il)propil]propionamida;
- 20 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[4-(dimetilamino)butil]propionamida;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(*N*-morfolinil)propil]propionamida y su clorhidrato;
 (*R*)-2-(4-isobutil)fenil-*N*-[2-(dimetilamino)etil]propionamida;
 (*R*)-2-(4-isobutil)fenil)-*N*-(exo-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propionamida y su sal clorhidrato;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(dimetilamino)etilaminocarbonilmetil]propionamida;
- 25 (*R*)-2-[2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(3-isopropil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(3-benzoil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)propionamida;
 (*R*)-2-[(3-isobutil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
- 30 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]propionamida;
 bisclorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]propionamida;
 clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(*N*-tiomorfolinil)propil]propionamida;
 (*R*),(*S'*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-carboxi-4-aminobutil)propionamida;
 (*R*),(*R'*,*S'*)-3-[3-(α -metilbencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
- 35 (*R*)-2-[3-(pent-3-il)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(guanidil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;
 (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(hidroxiguanidil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(aminoguanidil)propil]propionamida y su sal clorhidrato;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(imidazolin-2-il)aminopropil]propionamida;

(*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α -hidroxibencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;

(*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α -hidroxi- α -metilbencil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;

5 (*R*),(*R'*,*S'*)-2-[3-(α -hidroxietil)fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]propionamida;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[3-(tetrahidropirimidin-2-il)aminopropil]propionamida;

sal de sodio de (*R*),(*S*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-(1-carboxi-2-dimetilaminoetil)propionamida;

(*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[(*N*-metil-*N*-(2-hidroxietil)aminoetoxi]propionamida y

clorhidrato de (*R*)-2-[(4-isobutil)fenil]-*N*-[2-(*N*-morfolinil)etil]propionamida.