

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 843**

51 Int. Cl.:

C07C 309/65	(2006.01)	C07D 307/68	(2006.01)
C07C 311/03	(2006.01)	C07D 333/34	(2006.01)
C07C 311/21	(2006.01)	A61K 31/18	(2006.01)
C07C 233/76	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
C07D 213/70	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
C07D 213/76	(2006.01)		
C07D 277/42	(2006.01)		
C07D 295/10	(2006.01)		
C07D 295/14	(2006.01)		
C07D 307/52	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2006** **PCT/EP2006/068867**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2007** **WO07060215**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2006** **E 06819736 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016** **EP 1951663**

54 Título: **Derivados de (R)-arilalquilamino y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

24.11.2005 EP 05111257

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

23.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ALLEGRETTI, MARCELLO;
MORICONI, ALESSIO;
ARAMINI, ANDREA;
CESTA, MARIA CANDIDA;
BECCARI, ANDREA y
BERTINI, RICCARDO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 597 843 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

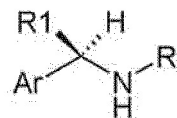
Derivados de (R)-arilalquilamino y composiciones farmacéuticas que los contienen

Introducción y antecedentes de la invención

- La presente invención se refiere a compuestos novedosos útiles en la inhibición de la activación quimiotáctica inducida por la fracción C5a del complemento. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de patologías que dependen de la activación quimiotáctica de neutrófilos y monocitos inducida por la fracción C5a del complemento. En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la septicemia, psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención de lesiones provocada por isquemia y reperfusión.
- En respuesta a acontecimientos inmunológicos e infecciosos, la activación del sistema del complemento media la amplificación de la respuesta inflamatoria tanto a través de la acción de membrana directa y a través de la liberación de una serie de fragmentos peptídicos, conocidos en general como anafilatoxinas, generadas por escisión enzimática de las fracciones del complemento C3, C4 y C5. Estos péptidos incluyen C3a y C4a, ambas de 77 aminoácidos; a su vez, la C5 convertasa escinde la fracción del complemento C5 para dar la glucoproteína C5a de 74 aminoácidos.
- El fragmento peptídico C5a del complemento se ha definido como el mediador proinflamatorio "completo" debido a su actividad quimiotáctica e inflamatoria. De hecho, otros mediadores inflamatorios tales como citoquinas seleccionadas (IL-8, MCP-1 y RANTES, por ejemplo) son altamente selectivos hacia las células autoatraídas, mientras que otras tales como histamina y bradiquinina son solamente agentes quimiotácticos débiles.
- Existen pruebas convincentes que respaldan la implicación de C5a, in vivo, en diversas afecciones patológicas, incluyendo isquemia/reperfusión, dermatitis autoinmunitaria, glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, ausencia de respuesta de las vías respiratorias y enfermedades inflamatorias crónicas, SDRA y EPOC, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide juvenil (N.P. Gerard, Ann. Rev. Immunol., 12, 775, **1994**).
- En vista del potencial neuroinflamatorio de C5a/C5a-desArg generado tanto por la producción del complemento local como por la activación por amiloides unidos a astrocitos y quimiotaxia de la microglía y la activación inducida directamente por C5a, se han propuesto inhibidores del complemento para el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Alzheimer (McGeer & McGeer P.L., Drugs, 55, 739, **1998**).
- Además, se considera que el control de la síntesis de fracciones del complemento es una prometedora diana terapéutica en el tratamiento del choque y en la prevención del rechazo durante el trasplante de órganos (fallo orgánico múltiple y el rechazo hiperagudo del injerto) (Issekutz A.C. et al., Int. J. Immunopharmacol., 12, 1, **1990**; Inagi R. et al., Immunol. Lett., 27, 49, **1991**). Más recientemente, se ha documentado que la inhibición de las fracciones del complemento está implicada en la prevención de lesiones en riñones propios y trasplantados, teniendo en cuenta la implicación del complemento en la patogenia tanto de lesiones renales intersticiales crónicas y glomerulares agudas. (Sheerin N.S. & Sacks S.H., Curr. Opinion Nephrol. Hypert., 7, 305, **1998**).
- Se produce una característica acumulación de neutrófilos en afecciones patológicas agudas y crónicas, por ejemplo, en las zonas altamente inflamadas y terapéuticamente resistentes de los daños psoriáticos. Los neutrófilos son atraídos quimiotácticamente y activados por la acción sinérgica de las quimiocinas, IL-8 y Gro- α liberadas por los queratinocitos estimulados, y de la fracción C5a/C5a-desArg producida a través de la activación de la vía del complemento alternativa (T. Terui et al., Exp. Dermatol., 9, 1, **2000**). Recientemente, los inventores han descrito una clase novedosa de "omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos" como inhibidores de la quimiotaxia de las células polimorfonucleadas y mononucleadas (documento WO 02/068377) y N-(2-arilpropionil)sulfonamidas útiles en la prevención y el tratamiento del daño tisular debido al reclutamiento exacerbado de neutrófilos polimorfonucleares en los sitios inflamatorios (documento WO00/24710); los compuestos descritos en estos documentos se caracterizan por la presencia de un grupo carbonilo entre el ArCHR1 y el grupo NH. La clase novedosa incluye compuestos que varían desde los inhibidores de C5a selectivos a inhibidores de C5a/IL-8 duales.
- Además, se han documentado sales de amonio cuaternario de omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos como inhibidores selectivos de la quimiotaxia de neutrófilos y monocitos inducida por C5a (documento WO 03/029187).

Descripción detallada de la invención

- Ahora, los inventores han encontrado de forma sorprendente novedosos derivados de (R)-arilalquilamino que presentan un efecto inhibitor potente y selectivo en la quimiotaxia de PMN humana inducida por C5a. La presente invención se refiere a derivados de (R)-arilalquilamino de fórmula (I):



(I)

en la que

R es

- 2-tiazolilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de metilo o trifluorometilo

5 - CORa, SO₂Ra,

en la que

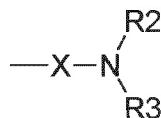
Ra se selecciona de:

- alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅;

- grupos fenilo, 2-piridilo, 2-furilo,

10 2-tiofenilo;

grupos de fórmula II,



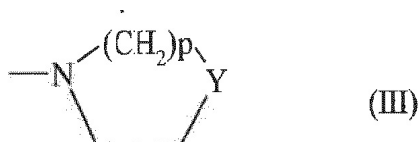
(II)

en la que

X representa:

15 alquileo C₁-C₆ lineal o ramificado,

R2 y R3 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4-6 miembros de fórmula (III)



(III)

en la que Y representa CH₂, y p representa un número entero de 0 a 2;

20 **R1** es metilo;

Ar se selecciona de:

3'-benzoilfenilo, 3'-(4-clorobenzoil)-fenilo, 3'-(4-metilbenzoil)-fenilo, 4'-trifluorometanosulfoniloxifenilo,
4'-bencenosulfoniloxifenilo, 3'-(furan-2-carbonil)fenilo;

Los ejemplos de compuestos particularmente preferentes son:

25 Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(fenilsulfonil)amino]etil]fenilo (**1**)

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]bencenosulfonamida (**2**)

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(piridin-3-ilsulfonil)amino]etil]fenilo **(3)**

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]metanosulfonamida **(4)**

N-[(1R)-1-(3-(2-furoil)fenil)etil]tiofeno-2-sulfonamida **(5)**

N-[(1R)-1-(3-(2-furoil)fenil)etil]metanosulfonamida **(6)**

5 Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(tien-2-ilsulfonil)amino]etil]fenilo **(7)**

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]tiofeno-2-sulfonamida **(8)**

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-3-pirrolidin-1-ilpropano-1-sulfonamida **(9)**

5-[[[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino]sulfonil]-2-furoato de metilo **(10)**

Ácido 5-[[[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino]sulfonil]-2-furoico **(11)**

10 Trifluorometanosulfonato de

4-[(1R)-2-metil-1-[(metilsulfonil)amino]propil]fenilo **(12)**

N-[(1R)-1-(4-[1-metil-1-(fenilsulfonil)etil]fenil)etil]metanosulfonamida **(13)**

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-(isobutirilamino)etil]fenilo **(14)**

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-(piridin-3-ilcarbonil)amino]etil]fenilo **(15)**

15 N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]benzamida **(16)**

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-2-furamida **(17)**

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]ciclobutanocarboxamida **(18)**

N-[(1R)-1-(4-trifluorometanosulfonilo)feniletil]-4-piperidin-1-ilbutanamida **(19)**

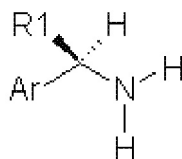
Trifluorometanosulfonato de

20 4-[(1R)-1-[(4-pirrolidin-1-ilbutanoil)amino]etil]fenilo **(20)**

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

(21).

Se han usado procedimientos conocidos para la preparación de compuestos de fórmula (I): las correspondientes (R)-arilalquilaminas de fórmula (IV)



(IV)

25

en la que Ar y R1 son como se define anteriormente, se han preparado con un procedimiento que comprende las etapas de transformación de los ácidos arilalquilcarboxílicos correspondientes en las azidas de ácido, seguido de la reorganización de dichas azidas en los correspondientes isocianatos por reacción de Curtius (March's Advanced Organic Chemistry, 5.º ed., 2001, Wiley Interscience, 1412-1413 y las referencias en ese documento), y conversión final de los isocianatos en aminas por hidrólisis ácida.

30

Los ácidos carboxílicos usados como reactivos de partida están disponibles comercialmente o se preparan como se describe (Aureli L. *et al.* J. Med. Chem., 2005, 48, 2469). La reacción entre las aminas y cloruros de alquilo o arilsulfonilo o cloruros de acilo disponibles comercialmente se realiza de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

35

Los compuestos de la invención de fórmula (I) se evaluaron *in vitro* en términos de su capacidad para inhibir la quimiotaxia de los leucocitos polimorfonucleares (denominados a continuación en el presente documento PMN) y monocitos inducida por las fracciones del complemento C5a y C5a-desArg. Para este fin, con el fin de aislar los PMN

- de sangre humana heparinizada, tomada de voluntarios adultos sanos, se eliminaron los mononucleados por medio de sedimentación en dextrano (de acuerdo con el procedimiento divulgado por W.J. Ming *et al*, J. Immunol., 138, 1469, 1987) y los glóbulos rojos mediante una solución hipotónica. La vitalidad celular se calculó por exclusión con azul de tripano, mientras que la proporción de los polimorfonucleados circulantes se estimó en el citocentrifugado después de la tinción con Diff Quick.
- En los experimentos de quimiotaxia se usaron las fracciones recombinantes humanas C5a y C5a-desArg (Sigma) como agentes estimulantes, dando resultados prácticamente idénticos.
- El C5a liofilizado se disolvió en un volumen de HBSS que contenía el 0,2 % de seroalbúmina bovina BSA, de manera que se obtuvo una solución madre que tenía una concentración de 10^{-5} M para diluirse en HBSS hasta una concentración de 10^{-9} M, para los ensayos de quimiotaxia.
- En los experimentos de quimiotaxia, los PMN se incubaron con los compuestos de la invención de fórmula (I) durante 15 min a 37 °C en una atmósfera que contenía el 5 % de CO₂.
- La actividad quimiotáctica del C5a se evaluó en polimorfonucleados (PMN) circulantes humanos resuspendidos en HBSS a una concentración de $1,5 \times 10^6$ PMN por ml.
- Durante el ensayo de quimiotaxia (de acuerdo con W. Falket *et al.*, J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980), se usaron filtros libres de PVP con una porosidad de 5 µm y microcámaras adecuadas para la replicación.
- Los compuestos de la invención en la fórmula (I) se evaluaron a una concentración que variaba entre 10^{-7} y 10^{-10} M; para este fin, estos se añadieron, a la misma concentración, tanto a los poros inferiores como a los poros superiores de la microcámara. Los pocillos de la parte inferior contienen la solución de C5a o el vehículo simple, los de la parte superior contienen la suspensión de PMN.
- La inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales de la invención de fórmula (I) se evaluó incubando la microcámara para la quimiotaxia durante 60 min a 37 °C en una atmósfera que contenía el 5 % de CO₂.
- Se llevó a cabo la evaluación de la capacidad de los compuestos de la invención de fórmula (I) para inhibir la quimiotaxia de monocitos humanos inducida por C5a de acuerdo con el procedimiento divulgado por Van Damme J. *et al.* (Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989). La inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales de la invención de fórmula (I) hacia los monocitos humanos se evaluó en una concentración que variaba entre 10^{-7} y 10^{-10} M incubando la microcámara para la quimiotaxia durante 120 min a 37 °C en una atmósfera que contenía el 5 % de CO₂.
- A modo de ejemplo, en la tabla 1 se indican los datos de inhibición de la quimiotaxia de PMN (intervalo de concentraciones entre 10^{-7} y 10^{-8} M) de algunos compuestos representativos de la invención.
- Los compuestos de fórmula (I) se evaluaron *ex vivo* en la sangre completa de acuerdo con el procedimiento divulgado por Patrignani *et al.*, in J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994. En casi todos los casos, los compuestos de fórmula (I) no interfieren con la producción de **PGE₂** inducida en macrófagos murinos por estimulación de lipopolisacáridos (LPS, 1 µg/ml) a una concentración que varía entre 10^{-5} y 10^{-7} M. La inhibición de la producción de **PGE₂** está principalmente en el límite de la significación estadística, y generalmente por debajo del 15-20 % del valor basal.
- Por lo tanto, es un objeto adicional de la presente invención los compuestos de la invención para su uso medicamentos.
- En vista de las pruebas experimentales analizadas anteriormente y de la función desempeñada por la cascada del complemento y, a saber, su fracción C5a, en los procedimientos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la psoriasis (R. J. Nicholoff *et al.*, Am. J. Pathol., 138, 129, 1991), pénfigo ampolloso, septicemia, artritis reumatoide (M. Selz *et al.*, J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), patologías inflamatorias crónicas intestinales, tales como colitis ulcerosa (Y. R. Mahida *et al.*, Clin. Sci., 82, 273, 1992), síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis idiopática (E. J. Miller, citado previamente, y P. C. Carre *et al.*, J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis (T. Wada *et al.*, J. Exp. Med., 180, 1135, 1994) y en la prevención y el tratamiento de lesiones provocadas por isquemia y reperfusión.
- Para este propósito, los compuestos de la invención de fórmula (I) se formulan convenientemente en composiciones farmacéuticas usando técnicas y excipientes convencionales, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, Nueva York, 18.º ed., 1990.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar por inyección intravenosa, como un bolo, en preparaciones dermatológicas (cremas, lociones, aerosoles y pomadas), por inhalación, así como por vía oral en forma de cápsulas, comprimidos, jarabe, formulaciones de liberación controlada y similares.

La dosis diaria promedio depende de varios factores tales como la gravedad de la enfermedad, la afección, la edad, el sexo y el peso del paciente. La dosis variará generalmente desde 1 a 1500 mg de compuestos de fórmula (I) al día, opcionalmente dividida en múltiples administraciones.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

5 EJEMPLOS

El alquilo y arilsulfonilo y los cloruros de acilo usados como reactivos en la síntesis de compuestos de fórmula (I) son productos conocidos, generalmente disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

Procedimiento general para la preparación de los intermedios (1R)-1-ariletanaminas.

10 A. (2R)-2-[(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]propanoílazida

Se disolvió ácido (2R)-2-[(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]propanoico¹ (8 g, 26,8 mmol) en cloruro de tionilo (80 ml) y la solución resultante se sometió a reflujo hasta la completa desaparición del material de partida (3 h), como se comprobó por análisis de FT-IR. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío y se añadió tolueno (15 ml) al producto en bruto y se evaporó dos veces para eliminar todos los residuos de cloruro de tionilo. A una solución enfriada (0-5 °C) del aceite amarillo residual en CH₂Cl₂ (80 ml), se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (40 mg, 0,12 mmol) y una solución de azida de sodio (2,7 g, 41,53 mmol) en H₂O (10 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una alícuota adicional de azida de sodio (1,7 g, 26,8 mmol) para completar la reacción. Después de 2 h, las dos fases se separaron y la orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar un residuo oleoso.

20 B. Clorhidrato de (1R)-1-[(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]etilamina

La reacción se realizó de acuerdo con un procedimiento bien conocido.² La azida de acilo en bruto se disolvió en tolueno (100 ml) y la solución resultante se sometió a reflujo hasta que no se desprendió más nitrógeno. Después de enfriar a 0-5 °C, se añadió HCl al 37 % (12 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H₂O (20 ml) y las dos fases se separaron. La acuosa se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ a pH 8-9 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). A los extractos orgánicos recogidos, se añadió una solución de cloruro de acetilo (1 M) en EtOH (30 ml) por goteo y la solución resultante se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Tras la evaporación de los disolventes, el sólido se secó en el horno a 40 °C a vacío durante 3 h para dar (1R)-1-[(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]etilamina pura como un polvo blanco (6,69 g, rendimiento del 75 %), p.f. 210-213 °C; [α]_D²⁵ (c=0,5, CH₃OH): +6,5°; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,60 (s. a., 3H, NH₃⁺), 7,75 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,50 (m, 1H), 1,54 (d, 3H, J = 7 Hz).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y partiendo de los ácidos carboxílicos apropiados, se prepararon las siguientes aminas:

Clorhidrato de (1R)-1-[(3-benzoil)fenil]etilamina; polvo de color blanquecino; p.f. 200-203 °C; [α]_D²⁵ (c=0,5, CH₃OH): +10°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,15 (s. a., 3H, NH₃⁺), 8,12 (m, 2H), 7,95-7,80 (m, 3H), 7,70-7,55 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz).

Clorhidrato de (1R)-1-[(3-furoil)fenil]etilamina; polvo de color marrón pálido; p.f. 115-117 °C; [α]_D²⁵ (C=0,3, CH₃OH): +7°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,90 (s. a., 3H, NH₃⁺), 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,60 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,80 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 1

Síntesis de (1R)-1-ariletanaminas (compuestos 1-8) Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(fenilsulfonil)amino]etil]fenilo (1) A una solución de (1R)-1-[(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]etilamina (0,2 g, 0,65 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron Na₂CO₃ (0,15 g, 1,44 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (92 μl, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución tampón de NaH₂PO₄ (pH 4,1-4,5) (5 ml) y EtOAc (10 ml). Las dos fases se separaron y la orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar un residuo oleoso. Se obtuvo **1** puro después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃/CH₃OH 9:1) como un sólido vítreo (0,18 g, rendimiento del 68 %). [α]_D²⁵ (c=3, CH₃OH): +35°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,95 (s. a., 1H, NH), 4,58 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,40 (d, 3H, J = 7 Hz).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y a partir de las (1R)-1-ariletanaminas descritas y a partir de los cloruros de sulfonilo requeridos, se prepararon las siguientes 1-ariletanosulfonamidas:

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]bencenosulfonamida (2); sólido ceroso; [α]_D²⁵ (c=0,4, CH₃OH): +48,5°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, 3H, J = 7 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,35-7,25 (m, 4H), 4,80 (s. a., 1H, NH), 4,60 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,47 (d, 3H, J = 7 Hz).

Trifluorometanosulfonato de 4-((1R)-1-((piridin-3-ilsulfonil)amino)etil}fenilo (3); sólido ceroso; $[\alpha]_D^{25}$ (c=3, CH₃OH): +27°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,30 (s. a., 1H, NH), 4,72 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,53 (d, 3H, J = 7 Hz).

N-((1R)-1-(3-benzoilfenil)etil)metanosulfonamida (4); aceite amarillo; $[\alpha]_D^{25}$ (c=1, CH₃OH): +45,5°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,92-7,80 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 4,80 (q, 1H, J = 7 Hz), 4,65 (s. a., 1H, NH), 2,80 (s, 3H), 1,72 (d, 3H, J = 7 Hz).

N-((1R)-1-(3-(2-furoil)fenil)etil)tiofeno-2-sulfonamida (5) b polvo blanco; p.f. 105-106 °C; $[\alpha]_D^{25}$ (c=1, CH₃OH): +72°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,65 (m, 1H), 4,90 (s. a., 1H, NH), 4,68 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz).

N-((1R)-1-(3-(2-furoil)fenil)etil)metanosulfonamida (6); aceite amarillo; $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,3, CH₃OH): +48°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,02-7,90 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,80 (q, 1H, J = 7 Hz), 4,65 (s. a., 1H, NH), 2,75 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz).

Trifluorometanosulfonato de 4-((1R)-1-((tien-2-ilsulfonil)amino)etil}fenilo (7); aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,6, CH₃OH): +31°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,95 (m, 1H), 4,95 (s. a., 1H, NH), 4,65 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz).

N-((1R)-1-(3-benzoilfenil)etil)tiofeno-2-sulfonamida (8); aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ (C=0,6, CH₃OH): +67°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,80-7,70 (m, 2H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 5H), 7,35 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 7 Hz), 5,15 (s. a., 1H, NH), 4,65 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 2

Clorhidrato de N-((1R)-1-(3-benzoilfenil)etil)-3-pirrolidin-1-ilpropano-1-sulfonamida (9).

A. Preparación de N-((1R)-1-(3-benzoilfenil)etil)etilensulfonamida. A una solución de (1R)-1-((3-benzoil)fenil)etilamina (0,3 g, 1,14 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml), se le añadieron trietilamina (0,36 ml, 2,51 mmol) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,14 ml, 1,37 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (10 ml). Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el intermedio N-((1R)-1-(3-benzoilfenil)etil)etilensulfonamida como un residuo oleoso (0,3 g, rendimiento del 75 %), suficientemente puro para el siguiente etapa. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,95-7,75 (m, 3H), 7,60 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,55-7,40 (m, 5H), 6,35 (m, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 15 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,65 (m, 1H + NH), 1,60 (d, 3H, J = 7 Hz).

B. Preparación del compuesto 9.

A una solución de N-((1R)-1-(3-benzoilfenil)etil)etilensulfonamida (0,28 g, 0,81 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,81 mmol) en acetona (10 ml), se añadió pirrolidina (68 µl, 0,81 mmol) por goteo. La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y después se mantuvo a reflujo durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente se diluyó el residuo con HCl 1 N (5 ml) y se lavó con Et₂O (2 x 5 ml) y después con CHCl₃ (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos en CHCl₃ se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar un residuo que, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃/CH₃OH 95:5), produjo el compuesto puro 9 como un aceite de color amarillo pálido (0,28 g, rendimiento del 82 %). $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,3, CH₃OH): +21°; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,40 (s. a., 1H, NH⁺), 8,18 (s. a., 1H, NH), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 4H), 4,65 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,60-3,40 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 3

5-(((1R)-1-(3-benzoilfenil)etil)amino)sulfonil)-2-furoato de metilo (10).

A. Preparación de la sal de sodio de 5-(metoxycarbonil)furan-2-sulfonato. Una solución de cloruro de 2-furoilo (1,5 g, 11,5 mmol) en CH₃OH (20 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Después de evaporación del disolvente a vacío, el residuo en bruto se diluyó con CHCl₃ (15 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y con H₂O (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar 2-furoato de metilo como un aceite amarillo (1,4 g, rendimiento del 97 %). El éster se disolvió en H₂SO₄ fumante (0,2 ml) y se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron con cuidado hielo triturado y H₂O fría (5 ml), y luego se añadió BaCO₃ (1,13 g, 5,75 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo y hasta la disolución casi completa de la sal (3 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó el sulfato de bario por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto que se diluyó con EtOH al 96 % (30 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. El precipitado se filtró en caliente y se trató con una solución de Na₂CO₃ a pH 7,5-8,0; el precipitado formado (sulfato de bario) se separó por filtración y las aguas madre se evaporaron a vacío para dar como intermedio la sal de sodio de 5-(metoxycarbonil)furan-2-sulfonato (1,325 g, rendimiento del 50 %). RMN de ¹H (D₂O) δ 7,05 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,82 (s, 3H). La sal de sodio de 5-(metoxycarbonil)furan-2-sulfonato (0,50 g, 2,19 mmol) se disolvió en PCl₅ (0,91 g, 4,38 mmol) y la mezcla se dejó a 150 °C durante 3 h, hasta la desaparición de los materiales

de partida (análisis CG-EM). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hielo triturado y H₂O fría y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 10 ml); los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar como intermedio el cloruro de sulfonilo (0,21 g, 0,95 mmol) que se usa para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

5 B. Preparación del compuesto 10.

A una solución de clorhidrato de (1R)-1-[(3-benzoil)fenil]etilamina (0,22 g, 0,85 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,8 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se añadió una solución del cloruro de sulfonilo (0,21 g, 0,95 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) por goteo. La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del disolvente el residuo oleoso en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃/n-hexano/CH₃OH 80:20:1) y se aisló el compuesto 10 puro como un polvo blanco (0,14 g, rendimiento del 40 %). $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,2, CH₂Cl₂): -5°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,60 (d, 3H, J = 7 Hz), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7 Hz), 5,20 (s. a., 1H, NH), 4,70 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,85 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 4

15 Ácido 5-([(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino)sulfonil]-2-furoico (11).

A una solución de 5-([(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino)sulfonil]-2-furoato de metilo (0,1 g, 0,24 mmol) en AcOH glacial (10 ml) se le añadieron unas gotas de HCl al 37 % y la solución resultante se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron a vacío, el residuo se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml), se lavó con CHCl₃ (2 x 5 ml), se acidificó a pH 1 mediante HCl al 37 % y se extrajo de nuevo con CHCl₃ (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 11 puro como un sólido ceroso (0,075 g, rendimiento del 78 %). $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5, CH₂Cl₂): -12°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,60 (d, 3H, J = 7 Hz), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7 Hz), 5,75 (s. a., 1H, NH), 4,78 (q, 1H, J = 7 Hz), 4,50 (s. a., 1H, COOH), 1,57 (d, 3H, J = 7 Hz).

25 Ejemplo 5

Trifluorometanosulfonato de 4-{(1R)-2-metil-1-[(metilsulfonil)amino]propil}fenilo (12)

A. Preparación de ácido (2R)-3-metil-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]butanoico. A una solución de ácido 2-(4-clorofenil)-3-metilbutírico comercial (1 g, 4,7 mmol) en CH₃OH (10 ml) se le añadieron unas gotas de H₂SO₄ concentrado, y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del disolvente a vacío, se añadieron CH₂Cl₂ (10 ml) y H₂O (10 ml); las dos fases se separaron y la orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar como intermedio 2-(4-clorofenil)-3-metilbutanoato de metilo como un residuo oleoso (rendimiento cuantitativo). Este intermedio se transformó en el 2-(4-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de metilo relacionado de acuerdo con un procedimiento conocido³: una mezcla de 2-(4-clorofenil)-3-metilbutanoato de metilo (1,06 g, 4,7 mmol), hidruro de sodio al 60 % (0,56 g, 14,1 mmol) y H₂O (85 µl, 4,7 mmol) se calentó a 45 °C mientras se mantuvo en una atmósfera de argón durante 3 días (análisis de RMN de ¹H). El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (2 x 5 ml); el disolvente se evaporó a vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃/CH₃OH 85:15) para dar el intermedio puro como un aceite (0,75 g, rendimiento del 77 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,75 (s. a., 1H, OH), 3,70 (s, 3H), 3,15 (d, 1H, J = 14 Hz), 2,55 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,72 (d, 3H, J = 7 Hz). Las etapas de inserción del grupo triflato y la posterior hidrólisis se realizaron como se describe¹ y se obtuvo ácido 3-metil-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]butanoico como un aceite incoloro (0,91 g, 78 %), rendimiento calculado a partir del derivado de éster de 4-hidroximetilo. Se llevó a cabo la resolución óptica como se describe.⁴ Se obtuvo ácido (2R)-3-metil-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]butanoico (0,32 g, rendimiento del 35 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$ (c=1, CH₃OH): -50°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,15 (d, 1H, J = 14 Hz), 2,55 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,72 (d, 3H, J = 7 Hz).

B. La síntesis del compuesto 12 se realizó según se describe anteriormente para el compuesto 1. Se obtuvo trifluorometanosulfonato de 4-{(1R)-2-metil-1-[(metilsulfonil)amino]propil}fenilo como un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5, CH₃OH): +15°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,80 (m, 1H), 4,60 (s. a., 1H, NH), 2,75 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,10 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,72 (d, 3H, J = 7 Hz).

50 Ejemplo 6

N-((1R)-1-[4-[1-metil-1-(fenilsulfonil)etil]fenil]etil)metanosulfonamida (13)

A. Preparación de ácido N-((1R)-1-[4-[1-metil-1-(fenilsulfonil)etil]fenil]etil)propanoico.

Se sintetizó 4-yodofenilpropanonitrilo por un procedimiento conocido⁵ a partir de 4-yodofenilacetnitrilo comercial. A una solución enfriada (-78 °C) de 4-yodofenilpropanonitrilo (0,26 g, 1 mmol) en THF seco (10 ml), se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en THF) (1 ml, 2 mmol) y acetona (147 µl, 2 mmol) y la mezcla resultante se dejó

llegar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 20 ml); los extractos orgánicos recogidos, una vez secados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío para dar un residuo en bruto que, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (n-hexano/ EtOAc 9:1), produjo el intermedio

- 5 2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propanonitrilo (0,11 g, rendimiento del 60 %) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,90 (m, 1H), 2,05 (s. a., 1H, OH), 1,70 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,55 (s, 6H). La siguiente hidrólisis ácida (AcOH/HCl /reflujo/4 h) y la resolución óptica ⁴ del ácido racémico produjo el ácido (2R)-2-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propanoico como un sólido blanco. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=1, CH_3OH): -12° ; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,45 (m, 1H), 2,05 (s. a., 1H, OH), 1,55 (s, 6H), 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz). A continuación, se hizo reaccionar una solución del éster metílico relacionado (0,22 g, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) con tiofenol (0,12 ml, 1,2 mmol) de acuerdo con un procedimiento descrito ⁶ para obtener, después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida e hidrólisis con éster de metilo, ácido (2R)-2-[4-[1-metil-1-(feniltio)etil]fenil]propanoico en forma de aceite de color amarillo pálido (0,18 g, rendimiento del 60 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,20-7,05 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,25 (s, 6H). La oxidación del sulfuro a sulfona se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento publicado. ⁷ A una solución enfriada (0-5 °C) del ácido (0,15 g, 0,5 mmol) en CH_3OH (5 ml) se le añadió bis(monoperoxifalato) de magnesio hexahidratado (MMPP) (0,5 g, 1 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 4 h. Después de evaporación del disolvente a vacío, el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (n-hexano/ EtOAc 8: 2) para dar ácido
- 10 N-[(1R)-1-[4-[1-metil-1-(fenilsulfonil)etil]fenil]propanoico como un aceite incoloro (0,18 g, rendimiento del 55 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=1, CH_3OH): -32° ; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30-7,15 (m, 7H), 3,45 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).
- 15
- 20

B. La síntesis del compuesto **13** se realizó según se describe anteriormente para el compuesto **1**. Se obtuvo N-[(1R)-1-[4-[1-metil-1-(fenilsulfonil)etil]fenil]etil]metanosulfonamida como un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=0,5, CH_3OH): $+5^\circ$; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30-7,15 (m, 7H), 4,65 (m, 1H), 4,40 (s. a., 1H, NH), 2,62 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 7

Preparación de (1R)-1-ariletilamidas (compuestos 14-18).

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-(isobutirilamino)etil]fenilo (14)

- 30 A una solución de (1R)-1-[(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]etilamina (0,2 g, 0,65 mmol) en piridina (5 ml), se le añadió cloruro de isobutirilo (75 μl , 0,72 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo en bruto se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío para dar un residuo oleoso. Se obtuvo **14** puro después de la purificación por cromatografía ultrarrápida ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) como un aceite incoloro (0,165 g, rendimiento del 75 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=0,5, CH_3OH): $+10^\circ$; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,70 (s. a., 1H, NH), 5,15 (q, 1H, J = 7 Hz), 2,35 (m, 1H), 1,52 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 7 Hz).
- 35

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y a partir de las (1R)-1-ariletanamidas descritas y a partir de los cloruros de acilo requeridos, se prepararon las siguientes 1-ariletilamidas:

- 40 **Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-(piridin-3-ilcarbonil)amino]etil]fenilo (15)**; polvo blanco; p.f. 120-122 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=1, CH_3OH): $-1,5^\circ$; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,05 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,50 (s. a., 1H, NH), 5,35 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz).

- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]benzamida (16)**; aceite incoloro; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=0,5, CH_3OH): $+18^\circ$; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,90 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,45-7,30 (m, 5H), 6,40 (s. a., 1H, NH), 5,35 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz).
- 45

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-2-furamida (17); aceite de color amarillo pálido; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=1,7, CH_3OH): $-50,5^\circ$; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 7,14 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,58 (s. a., 1H, NH), 6,50 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,35 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,68 (d, 3H, J = 7 Hz).

- N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]ciclobutanocarboxamida (18)**; sólido blanco; p.f. 90-93 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c=0,3, CH_3OH): $+91^\circ$; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,80-7,70 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 5,55 (s. a., 1H, NH), 5,20 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,00 (m, 1H), 2,35-2,10 (m, 4H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz).
- 50

Ejemplo 9 (Compuestos 19-20)

N-[(1R)-1-(4-trifluorometanosulfonilo)feniletil]-4-piperidin-1-ilbutanamida (19)

A. Preparación de 4-piperidin-1-ilbutanoato de sodio.

A una solución de 4-clorobutirato de etilo (0,5 g, 3,32 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron piperidina (0,98 ml, 9,96 mmol), trietilamina (1,4 ml, 9,96 mmol) y una cantidad catalítica de KI, y la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el 4-piperidin-1-ilbutanoato de etilo como un residuo oleoso (0,6 g, 3 mmol) suficientemente puro para la siguiente etapa. A una solución del éster en dioxano (5 ml) se le añadieron unas gotas de HCl al 37 % y la solución se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se secó durante la noche en un horno a 60 °C a vacío. El ácido 4-piperidin-1-ilbutanoico en bruto se disolvió en CH₃OH (4 mL) y se añadió NaHCO₃ (0,5 g, 6 mmol). Después de agitar durante 2 h, el precipitado se separó por filtración y las aguas madre se concentraron para dar como intermedio 4-piperidin-1-ilbutanoato de sodio (0,55 g, 2,84 mmol) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 3,35 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,15 (t, 2H, J = 3 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 6H).

B. Preparación del compuesto 15.

A una solución de 4-piperidin-1-ilbutanoato de sodio (0,41 g, 2,13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml), se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,34 g, 2,13 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (0,59 ml, 4,25 mmol) y clorhidrato de (1R)-1-[(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]etilamina (0,65 g, 2,13 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se separaron las dos fases. La orgánica se lavó con los extractos con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar un residuo oleoso. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃/CH₃OH/ciclohexano/NH₄OH 60:14:24:2) y la base libre eluida, después del tratamiento con un exceso de cloruro de acetilo en EtOH (1,4 M), proporcionó N-[(1R)-1-(4-trifluorometanosulfonilo)fenil]etil-4-piperidin-1-ilbutanamida **15** en forma de clorhidrato (0,734 g, rendimiento del 75 %) como un aceite amarillo pálido. [α]_D²⁵ (c=0,3, CH₃OH): +51,5°; RMN de ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,95 (s. a., 1H, NH), 8,55 (s. a., 1H, NH), 7,45 (q, 4H, J = 7 Hz), 4,90 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,25 (t, 2H, J = 3 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 6H).

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(4-pirrolidin-1-ilbutanoil)amino]etil]]fenilo (20)

La síntesis del compuesto **20** se realizó según se describe anteriormente para el compuesto **19**.

Se obtuvo trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(4-pirrolidin-1-ilbutanoil)amino]etil]]fenilo como un aceite incoloro. [α]_D²⁵ (c=0,1, CH₃OH): +40°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,60 (s. a., 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz), 5,15 (q, 1H, J = 7 Hz), 2,55 (m, 6H), 2,35 (t, 2H, J = 3 Hz), 1,85-1,70 (m, 6H), 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 10

(3-[(1R)-1-[4-(4-trifluorometil-1,3-tiazol-2-il)amino]etil]]fenil)(fenil)metanona (21).

A una solución de clorhidrato de (1R)-1-[(3-benzoil)fenil]etilamina (0,52 g, 2 mmol) en tolueno (15 ml), se le añadió H₂SO₄ (3 mmol) y tiocianato de sodio (0,18 g, 2,2 mmol), y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se observó la formación de un precipitado blanco; a continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante 4 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]tiourea como un aceite de color rojo oscuro (0,53 g) suficientemente puro (análisis por CG-EM) para ser usado sin ninguna purificación adicional.

A una solución de tiourea (0,2 g, 0,7 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,27 g, 1,4 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a 40 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml). Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar un producto en bruto que, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (mezcla eluyente n-hexano/EtOAc 9:1), proporcionó **21** (0,185 g, rendimiento del 70 %) como un aceite incoloro. [α]_D²⁵ (c=0,1, CH₃OH): +44°; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,80-7,70 (m, 4H), 7,65 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 5,75 (s. a., 1H, NH), 4,80 (q, 1H, J = 7 Hz), 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz).

Referencias

- 1- Aureli L. et al. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2469.
- 2- Banthorpe D.V. in Patai *The Chemistry of the Azido Group*; Wiley: NY, 1971, 397.
- 3- Widdowson K.L. et al., US 6,608,077 (19/08/2003).
- 4- Akgun, H. et al., *Arzneimittelforschung*, **1996**, *46*, 891.
- 5- Kaltenbronn J.S. *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 490.

6- Gauthier J.Y. et al., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 15.

7- (a) Arjona O. et al., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2400. (b) Arjona O. et al., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6751.

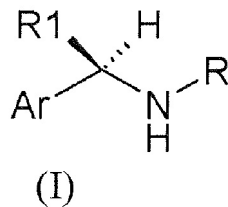
Tabla 1. Compuestos activos en la quimiotaxia inducida por C5a de PMN

Ej.	Estructura	Nombre químico	% de inhibición de la migración de PMN inducida por C5a
1		Trifluorometanosulfonato de 4-((1R)-1-[(fenilsulfonyl)amino]etil}fenilo	50±1*
2		N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]bencenosulfonamida	59±10
3		Trifluorometanosulfonato de 4-((1R)-1-[(piridin-3-ilsulfonyl)amino]etil}fenilo	47±7
4		N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]metanosulfonamida	48±8
5		N-[(1R)-1-[3-(2-furoil)fenil]etil]tiofeno-2-sulfonamida	60±8
6		N-[(1R)-1-[3-(2-furoil)fenil]etil]metanosulfonamida	52±7
7		Trifluorometanosulfonato de 4-((1R)-1-[(tien-2-ilsulfonyl)amino]etil}fenilo	41±8
8		N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]tiofeno-2-sulfonamida	55±14
9		N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-3-pirrolidin-1-ilpropano-1-sulfonamida	38±3
10		5-([(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino)sulfonyl-2-furoato de metilo	72±6

11		Ácido 5-(((1R)-1-(3-benzoylphenyl)etil)amino)sulfonyl)-2-furoico	40±4
12		Trifluorometanosulfonato de 4-(((1R)-2-metil-1-[(metilsulfonyl)amino]propil)fenilo)	40±5
13		N-(((1R)-1-{4-[1-metil-1-(fenilsulfonyl)etil]fenil}etil)metanosulfonamida	64±8
14		Trifluorometanosulfonato de 4-(((1R)-1-(isobutirilamino)etil)fenilo)	60±8
15		Trifluorometanosulfonato de 4-(((1R)-1-(piridin-3-ilcarbonil)amino)etil)fenilo}	46±6
16		N-(((1R)-1-(3-benzoylphenyl)etil)benzamida	49±5*
17		N-(((1R)-1-(3-benzoylphenyl)etil)-2-furamida	63±10
18		N-(((1R)-1-(3-benzoylphenyl)etil)ciclobutanocarboxamida	57±4
19		N-(((1R)-1-(4-(trifluorometanosulfonyloxy)fenil)etil)-4-piperidin-1-il)butanamida	54±17
20		Trifluorometanosulfonato de 4-(((1R)-1-[(4-pirrolidin-1-il)butanil]amino)etil)fenilo	47±1
21		(3-(((1R)-1-[(4-(trifluorometil-1,3-tiazol-2-il)amino)etil]fenil)(fenil)metanona	42±5

REIVINDICACIONES

1. Derivados de (R)-arilquilamino de fórmula (I):



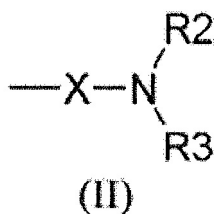
en la que R es

- 5 - 2-tiazolilo, no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de metilo o trifluorometilo;
-CORa,SO2Ra

en la que

Ra se selecciona de:

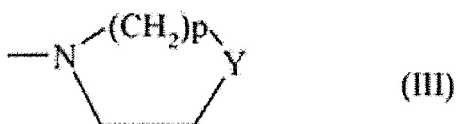
- alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅;
10 - grupos fenilo, 2-piridilo, 2-furilo, 2-tiofenilo;
- un grupo de fórmula II,



en la que

X representa:

- 15 alquilenos C₁-C₆ lineal o ramificado,
R2 y R3 junto con el átomo de N al que están
unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4-6 miembros de fórmula (III)



en la que Y representa CH₂, y p representa un número entero de 0 a 2;

- 20 R1 es metilo;

Ar se selecciona de:

- 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-clorobenzoil)-fenilo,
3'-(4-metilbenzoil)-fenilo, 4'-trifluorometanosulfoniloxifenilo,

4'-bencenosulfoniloxifenilo, 3'-(furan-2-carbonil)fenilo.

2. Un compuesto seleccionado de:

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(fenilsulfonil)amino]etil]fenilo

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]bencenosulfonamida

5 Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(piridin-3-ilsulfonil)amino]etil]fenilo

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]metanosulfonamida

N-[(1R)-1-[3-(2-furoil)fenil]etil]tiofeno-2-sulfonamida

N-[(1R)-1-[3-(2-furoil)fenil]etil]metanosulfonamida

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(tien-2-ilsulfonil)amino]etil]fenilo

10 N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]tiofeno-2-sulfonamida

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-3-pirrolidin-1-ilpropano-1-sulfonamida

5-([(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino)sulfonil)-2-furoato de metilo

Ácido 5-([(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]amino)sulfonil)-2-furoico

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-2-metil-1-[(metilsulfonil)amino]propil]fenilo

15 N-[(1R)-1-[4-[1-metil-1-(fenilsulfonil)etil]fenil]etil]metanosulfonamida

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-(isobutirilamino)etil]fenilo

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-(piridin-3-ilcarbonil)amino]etil]fenilo}

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]benzamida

N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]-2-furamida

20 N-[(1R)-1-(3-benzoilfenil)etil]ciclobutanocarboxamida

N-[(1R)-1-(4-trifluorometanosulfonilo)feniletil]-4-piperidin-1-ilbutanamida

Trifluorometanosulfonato de 4-[(1R)-1-[(4-pirrolidin-1-ilbutanoil)amino]etil]fenilo

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

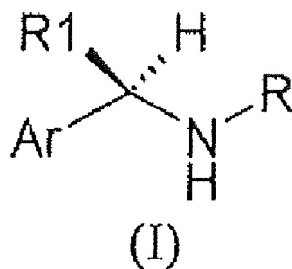
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso como medicamentos.

25 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican quimiotaxia de PMN humana inducida por C5a.

5. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en los que dichas enfermedades son: septicemia, psoriasis, penfigoide ampolloso, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de lesiones provocadas por isquemia y reperusión.

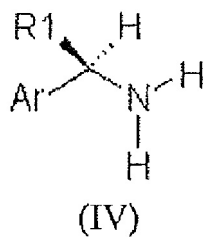
30

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I):



en la que R es CORa o SO2Ra, y Ra es según se define en la reivindicación 1, que comprende la reacción entre

(R)-arilalquilaminas de fórmula (IV)



en la que Ar y R1 son según se define en la reivindicación 1, con los correspondientes cloruros de acilo o sulfonilo.

- 5 7. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 mezclado con un vehículo adecuado de los mismos.