



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 943**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01) **C07C 57/42** (2006.01)
C07C 57/32 (2006.01) **C07C 57/46** (2006.01)
C07C 57/50 (2006.01) **C07C 59/48** (2006.01)
C07C 59/68 (2006.01) **C07C 211/56** (2006.01)
C07C 309/00 (2006.01) **C07C 309/65** (2006.01)
C07C 309/67 (2006.01) **C07C 309/73** (2006.01)
C07C 311/00 (2006.01) **C07C 311/08** (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02787726 .5**

96 Fecha de presentación : **19.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1455773**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

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

30 Prioridad: **20.11.2001 EP 01002434**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.03.2010

73 Titular/es: **Dompe' S.p.A.**
Località Campo di Pile sne
67100 L'Aquila, IT

72 Inventor/es: **Allegretti, Marcello;**
Cesta, Maria, Candida;
Bertini, Riccardo;
Bizzarri, Cinzia y
Colotta, Francesco

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ácidos 2-aril-propiónicos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a ácidos (R,S)-2-aril-propiónicos, a sus enantiómeros individuales (R) y (S) y a composiciones farmacéuticas que los contienen, que se usan en la prevención y el tratamiento de lesión de tejido debido al reclutamiento exacerbado de leucocitos polimorfonucleares (PMN) neutrófilos como sitios de inflamación.

10 Estado de la técnica

Los glóbulos sanguíneos particulares (macrófagos, granulocitos, neutrófilos, polimorfonucleares) responden a un estímulo químico (cuando se estimulan por sustancias llamadas quimiocinas) migrando a lo largo del gradiente de concentración del agente estimulante mediante un procedimiento llamado quimiotaxia. Los principales agentes estimulantes conocidos o quimiocinas están representados por los productos de degradación del complemento C5a, algunos N-formilpéptidos generados a partir de la tisis de la superficie bacteriana o péptidos de origen sintético tales como formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP) y principalmente mediante una variedad de citocinas que incluyen interleucina 8 (IL-8). La interleucina 8 es un factor quimiotáctico endógeno producido por la mayoría de las células nucleares tales como fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y epiteliales sometidas al estímulo de TNF- α (factor de necrosis tumoral), interleucinas IL-1 α e IL-1 β y lipopolisacáridos de la pared bacteriana (LPS), además de los mismos neutrófilos expuestos a la acción de LPS o N-formilpéptidos de origen bacteriano (f-MLP). A la familia de este factor quimiotáctico [también conocido como factor activador de neutrófilos (NAF), factor quimiotáctico de linfocitos T, factor quimiotáctico de neutrófilos derivados de monocitos (MDNCF)] pertenece una serie de quimiocinas similares a IL-8 [GRO α , β , γ y NAP-2] que se unen a los receptores de IL-8 (Chang y col. J. Immunol. 148, 451, 1992). Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra la infección bacteriana debido a la capacidad de estas células a migrar desde la sangre periférica por las uniones endoteliales y las matrices de tejido hacia los sitios de acción (es decir, a lo largo de gradientes de concentración de factores quimiotácticos) en los que actúan atacando los microorganismos, eliminando células dañadas y reparando tejidos (M.A. Goucerot-Podicalo y col. Patol. Biol (París), 44, 36, 1996).

En algunas afecciones patológicas marcadas por el reclutamiento exacerbado de neutrófilos, una lesión de tejido más grave en el sitio está asociada a la infiltración de células neutrófilas. Recientemente se demostró la función de la activación neutrófila en la determinación de lesión asociada a reperusión tras isquemia e hiperoxia pulmonar. Los modelos experimentales [N. Sekido y col. Nature, 365, 654, 1993 y T. Matsumoto y col. Lab. Invest. 77, 119, 1997] y los estudios clínicos [A. Mazzone y col. Recent Prog. Med. 85, 397, 1994; G. Receipts y col. Atheroscl. 91, 1, 1991] han mostrado la correlación directa entre la lesión celular y el grado de infiltración de leucocitos PMN, siendo la IL-8 el activador más específico y poderoso de los mismos. En pacientes afectados por insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), el reclutamiento exacerbado de neutrófilos en las vías respiratorias y en fluidos pulmonares puede guardar una correlación estrecha con la concentración de la citocina IL-8 (E.J. Miller y col. Am. Rev. Respir. Dis. 146, 437, 1992) y con la gravedad de la patología (Kurodowska y col. Immunol. 157, 2699, 1996). Se mostró que el tratamiento con anticuerpos anti-IL-8 era eficaz en modelos de insuficiencia respiratoria aguda y lesión pulmonar producida por endotoxemia (K. Yokoi y col.; Lab. invest. 76, 375, 1997).

Se mostró la función específica de IL-8 en la producción de lesión tras reperusión tras isquemia en pacientes afectados por infarto agudo de miocardio (Y. Abe y col., Br. Heart J. 70, 132, 1993); la función clave ejercida por IL-8 en la mediación de la lesión asociada a la reperusión tras isquemia también se corrobora por los resultados obtenidos usando el anticuerpo anti-IL-8 en un modelo experimental de isquemia cerebral focal en conejos (T. Matsumoto y col. Lab. invest. 77, 119, 1997).

La actividad biológica de IL-8 está mediada por la interacción de la interleucina con los receptores de la membrana CXCR1 y CXCR2 que pertenecen a la familia de siete receptores de transmembrana expresados sobre la superficie de neutrófilos humanos y de ciertos tipos de células T (L. Xu y col., J. Leukocyte Biol. 57, 335, 1995).

Aunque se sabe que la activación de CXCR1 desempeña una función crucial en la quimiotaxia mediada por IL-8, recientemente se ha supuesto que la activación de CXCR2 podría desempeñar una función patofisiológica en enfermedades inflamatorias crónicas tales como psoriasis. En realidad, la función patofisiológica de IL-8 en psoriasis también está respaldada por los efectos de IL-8 sobre las funciones de queratinocitos.

De hecho, se ha mostrado que la IL-8 es un potente estimulador de la proliferación de células epidérmicas, además de la angiogénesis, ambos aspectos importantes de la patogénesis psoriásica (A. Tuschil y col. J Invest Dermatol, 99, 294, 1992; Koch AE y col., Science, 258, 1798, 1992). Adicionalmente, la IL-8 indujo la expresión del resto HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II) en queratinocitos cultivados (L. Kemény y col. Int Arch Allergy Immunol, 10, 351, 1995). Se supone que el efecto de CXCL8 sobre la función de los queratinocitos está mediado por la activación de CXCR2. De acuerdo con esta hipótesis, se informó que la CXCR2 está sobreexpresada en piel con lesión epidérmica de pacientes psoriásicos (R. Kulke y col. J. Invest. Dermatol. 110, 90, 1998). Además, cada vez hay más pruebas de que la función patofisiológica de IL-8 en la progresión de melanoma y metástasis podría estar mediada por la activación de CXCR2.

La posible función patogénica de IL-8 en melanoma cutáneo es independiente de su actividad quimiotáctica sobre PMN humanos. En realidad, se supone que la IL-8 actúa como un factor de crecimiento autocrino y metastásico para células de melanoma.

- 5 Se ha encontrado que la cantidad concordante de CXCL8 va a producirse por células de melanoma y se sabe que las células de tumor de melanoma expresan el receptor CXCR2 inmunorreactivo (L.R. Bryan y col. Am J Surg, 174, 507, 1997). Se sabe que la IL-8 induce migración haptotáctica, además de proliferación de células de melanoma (J.M. Wang y col. Biochem Biophys Res Commun, 169, 165, 1990).
- 10 Se ha descrito ampliamente la posible función patogénica de IL-8 en enfermedades pulmonares (lesión de pulmón, síndrome disneico agudo, asma, inflamación crónica de pulmón y fibrosis quística) y, específicamente, en la patogénesis de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) por la ruta del receptor de CXCR2 (D. WP Hay y H.M. Sarau. Current Opinion in Pharmacology 2001, 1:242-247).
- 15 Se han descrito compuestos de fenilureido que pueden antagonizar selectivamente la unión de IL-8 al receptor de CXCR2 (J.R. White y col. J. Biol. Chem. 273, 10095, 1998); el uso de estos compuestos en el tratamiento de estados patológicos mediados por interleucina 8 se reivindica en el documento WO 98/07418.

- 20 Los estudios sobre la contribución de enantiómeros (S) y (R) individuales de ketoprofeno a la actividad antiinflamatoria del racemato y sobre su función en la modulación de la quimiocina han demostrado (P. Ghezzi y col. J. Exp. Pharm. Ther. 287, 969, 1998) que los dos enantiómeros y sus sales con bases orgánicas quirales y no quirales pueden inhibir en una forma dependiente de dosis la quimiotaxia y aumentar la concentración intracelular de iones Ca^{2+} inducidos por IL-8 en leucocitos PMN humanos (solicitud de patente US6.069.172). Posteriormente se ha demostrado (C. Bizzarri y col. Biochem. Pharmacol. 61, 1429, 2001) que el ketoprofeno comparte la actividad de inhibición de la actividad biológica de IL-8 con otras moléculas que pertenecen a la clase de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como furbiprofeno, ibuprofeno e indometacina. La actividad de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) típica de AINE limita la aplicación terapéutica de estos compuestos en el contexto del tratamiento de estados patológicos dependientes de neutrófilos y afecciones inflamatorias tales como psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, insuficiencia respiratoria aguda, lesiones de reperfusión y glomerulonefritis. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas que deriva de la acción sobre enzimas ciclooxigenasa implica el aumento de la producción de citocinas que, al igual que $\text{TNF-}\alpha$, desempeñan una función en la amplificación de los efectos proinflamatorios no deseados de neutrófilos.
- 30

- 35 La menor potencia inhibitoria de COX de los enantiómeros (R) de AINE que pertenecen a la subclase de los ácidos fenilpropiónicos, en comparación con la potencia de los enantiómeros (S), ha sugerido que los enantiómeros (R) de ketoprofeno, flurbiprofeno e ibuprofeno pueden ser posiblemente agentes útiles en la terapia de patologías dependientes de neutrófilos. El hecho de que algunos enantiómeros (R) se conviertan *in vivo* en los enantiómeros (S) correspondientes en varias especies de animales y en seres humanos, recuperándose así la actividad inhibitoria de COX, es un límite importante al uso de estos compuestos en la terapia de patologías mediadas por IL-8.
- 40

- 45 Las premisas explicadas resumidamente representan las grandes dificultades que se han encontrado hasta el momento en la identificación de inhibidores de IL-8 selectivos que pertenecen a la clase de los ácidos 2-fenilpropiónicos. Se ha propuesto que la inversión quiral de enantiómeros R de ácidos 2-fenilpropiónicos es debida a la formación estereoespecífica de los tioésteres de R-profenil-CoA intermedios; por tanto, se ha demostrado que la derivatización de la función carboxílica permite evitar la inversión metabólica "*in vivo*" sin afectar la eficacia de inhibición de IL-8.

- 50 Los estudios de la relación estructura-actividad realizados en la clase de derivados de ácido 2-fenilpropiónico condujeron a la identificación de clases novedosas de inhibidores potentes y selectivos de actividades biológicas de IL-8 adecuadas para la administración "*in vivo*". Las amidas de ácido R-2-arilpropiónico y las N-acilsulfonamidas se han descrito como inhibidores eficaces de quimiotaxia y desgranulación de neutrófilos inducida por IL-8 (documentos WO 01/58852; WO 00/24710).

55 Descripción detallada de la invención

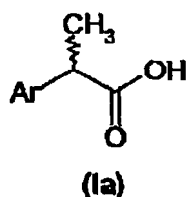
- 60 Los inventores han descubierto ahora que subclases seleccionadas de ácidos 2-arilpropiónicos muestran la sorprendente capacidad de inhibir eficazmente quimiotaxia y desgranulación de neutrófilos inducida por IL-8 sin ningún efecto evidente sobre la actividad de ciclooxigenasas.

Tanto el enantiómero R como el S de los ácidos (R,S)-2-arilpropiónicos descritos más adelante en este documento son de hecho inactivos en la inhibición de ciclooxigenasas en un intervalo de concentración entre 10^{-5} y 10^{-6} M.

65

ES 2 333 943 T3

Por tanto, la presente invención proporciona ácidos (R,S)-2-arylpropiónicos de fórmula (Ia) y sus enantiómeros (R) y (S) individuales:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que Ar es un anillo de fenilo sustituido en la posición 4 (para) con un grupo seleccionado de C₁-C₅-sulfonilo, bencenosulfonilo sustituido o no sustituido, alcano C₁-C₅-sulfonilamino, bencenosulfonilamino sustituido o no sustituido, alcano C₁-C₅-sulfonilmetilo, bencenosulfonilmetilo sustituido o no sustituido.

El anillo de fenilo en el grupo Ar de fórmula (Ia) puede estar opcionalmente sustituido con otros grupos tales como alquilo C₁-C₅ o un grupo halógeno.

El término “sustituido” en la definición anterior significa sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, amino, alquil C₁-C₅-amino, nitro, o un grupo ciano.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula Ia como se define anteriormente en este documento son:

ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-trifluorometanosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencenosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilo]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilo]fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-cloro)fenilsulfonilo]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-cloro)fenilsulfonilo]fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilo]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilo]fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencilsulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-aminosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-aminosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-trifluorometanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-metanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-metanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencenosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-cloro)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-cloro)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencilsulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-aminosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-aminosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilmetil)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-trifluorometanosulfonilmetil)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilmetil)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencenosulfonilmetil)fenilpropiónico,

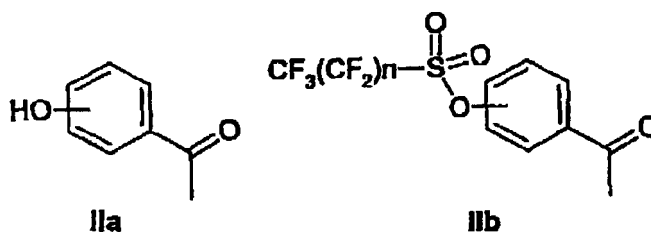
Los compuestos de la invención no interfieren con la producción de PGE_2 en macrófagos murinos estimulados con lipopolisacáridos (LPS, $1 \mu\text{g/ml}$) durante un intervalo de concentración: 10^{-5} a 10^{-6} M y, por tanto, carecen de cualquier actividad inhibitoria sobre ciclooxigenasas (COX). Debido a la ausencia de actividad inhibitoria de COX en tanto los enantiómeros R como S de los ácidos 2-fenilpropiónicos descritos, los compuestos de la invención representan el primer ejemplo de ácidos 2-fenilpropiónicos con las características necesarias para un uso terapéutico en patologías relacionadas con la quimiotaxia y activación exacerbada de neutrófilos inducida por IL-8. La inversión quiral metabólica esperada de los enantiómeros R de la presente invención da los enantiómeros S correspondientes que comparten con los enantiómeros R características comparables en términos de potencia de IL-8 y selectividad de COX.

Los compuestos de la invención de fórmula (Ia) se aíslan generalmente en forma de sus sales de adición con bases farmacéuticamente aceptables tanto orgánicas como inorgánicas. Ejemplos de tales bases son: hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, (D,L)-Lisina, L-Lisina, trometamina.

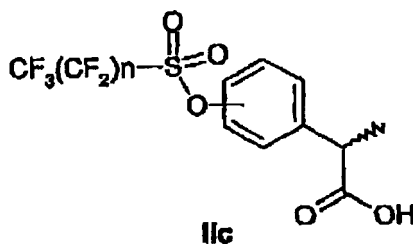
Un procedimiento para la preparación ácidos 2-(2-OH-fenil)-propiónicos y sus ésteres se describe en la patente italiana 1.283.649. Un procedimiento establecido y eficiente para la preparación del enantiómero R de ácido (R,S)-2-(5-benzoil-2-acetoxi)-propiónico y de los ácidos de fórmula (Ia) es la conversión de cloruros de dichos ácidos carboxílicos en los prop-1-cetenos correspondientes mediante reacción con una amina terciaria, por ejemplo, dimetil-etil-amina, seguido por la reacción del ceteno con R(-)-pantolactona para dar los ésteres de enantiómeros R de dichos ácidos con R-dihidro-3 hidroxí-4,4-dimetil-2(3H)furan-2-ona. La posterior saponificación del éster con LiOH proporciona los ácidos libres correspondientes.

Un procedimiento general para la preparación de ácidos R-2-arilpropiónicos de fórmula (Ia) implica, por ejemplo, la reacción de ésteres de ácidos 4-hidroxí-fenilpropiónicos o ésteres de ácidos 4-aminofenilpropiónicos con cloruros de C_1 - C_5 -sulfonilo o cloruros de bencenosulfonilo correspondientes en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada; o la reacción de ésteres de ácidos 4-clorometilfenilpropiónicos con C_1 - C_5 -tiolatos o bencenotiolatos correspondientes en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada como se describe en detalle en la sección "Procedimiento general para la síntesis de ácidos (S) y (R)-2-[(4'-aril/alquilsulfonilamino)fenil]propiónicos de fórmula Ia" y siguientes secciones.

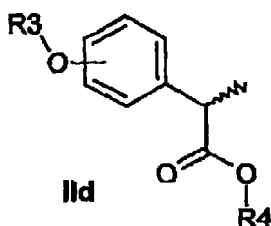
Una preparación típica de compuestos de fórmula (Ia) implica la reacción de hidroxíarilcetonas de fórmula (IIa) mono o polisustituídas con fluoruro de perfluorobutanossulfonilo para dar ésteres perfluorobutanossulfónicos de fórmula (IIb) en la que n es un número entero de 1 a 9:



Los compuestos de fórmula (IIb) se someten a transposición de Willgerodt con el fin de obtener después de la esterificación y la metilación en el carbono α derivados arilpropiónicos de fórmula (IIc) en la que n es un número entero de 1 a 9 y R_3 representa un alquilo C_1 - C_4 o alqueniilo C_2 - C_4 .



Los compuestos de fórmula (IIc) se hacen reaccionar con los tributilestannanos apropiados de fórmula Bu_3SnR_4 en la que R_4 es un alquilo C_2 - C_6 lineal o ramificado; alqueniilo C_2 - C_6 lineal o ramificada o alquiniilo C_2 - C_6 lineal o ramificado, sin sustituir o sustituidos con un grupo arilo, para obtener propionatos de (R,S)-2-arito correspondientes de fórmula (IId).



Los grupos alqueniilo o alquiniilo pueden hidrogenarse en condiciones de hidrogenación catalítica con el fin de obtener los grupos alquilo saturados correspondientes. Los compuestos de fórmula (IId) se someten al procedimiento de desracemización como se describe anteriormente para la conversión de los cloruros de ácido correspondientes en cetenos que, mediante reacción con R(-)-pantonolactona y posterior hidrólisis, se convierten en los enantiómeros R puros; la reacción del producto intermedio de ceteno con el auxiliar quiral S(+)-pantonolactona da el enantiómero S puro correspondiente.

Los compuestos de la invención se evaluaron *in vitro* para su capacidad para inhibir la quimiotaxia de leucocitos y monocitos polimorfonucleares (denominados en lo sucesivo PMN) inducidos por las fracciones de IL-8 y GRO- α . Para este fin, con el fin de aislar los PMN de sangre humana heparinizada tomada de voluntarios adultos sanos, los mononucleares se eliminaron por medio de sedimentación sobre dextrano (según el procedimiento desvelado por W.J. Ming y col. J. Immunol. 138, 1469, 1987) y los eritrocitos mediante una disolución hipotónica. La vitalidad de las células se calculó mediante exclusión con azul de tripano, mientras que la relación de los polimorfonucleares en circulación se estimó en el citocentrifugado después de teñir con Diff Quick.

La IL-8 recombinante humana (Pepro Tech) se usó como agente estimulante en los experimentos de quimiotaxia dando resultados prácticamente idénticos: la proteína liofilizada se disolvió en un volumen de HBSS que contenía albúmina de suero bovino al 0,2% (BSA) para así obtener una disolución madre que tenía una concentración de 10^{-5} M que iba a diluirse en HBSS a una concentración de 10^{-9} M para los ensayos de quimiotaxia.

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

Los compuestos de la invención se evaluaron a una concentración que oscilaba entre 10^{-6} y 10^{-10} M; para este fin se añadieron, a la misma concentración, tanto a los poros inferiores como a los poros superiores de la microcámara. La evaluación de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la quimiotaxia inducida por IL-8 de monocitos humanos se llevó a cabo según el procedimiento desvelado por Van Damme J. y col. (Eur. J. Immunol. 19, 2367, 1989).

Los compuestos de la invención muestran la propiedad adicional de inhibir eficazmente la quimiotaxia de PMN inducida por GRO α ; esta actividad permite el uso terapéutico de estos compuestos en patologías relacionadas con IL-8 en las que la ruta de CXCR2 participa específicamente o conjuntamente con la señalización de CXCR1.

En la siguiente tabla se informan las actividades biológicas de compuestos que muestran alta potencia en la inhibición de quimiotaxia de PMN inducida tanto por IL-8 como por el agonista selectivo de CXCR2 GRO- α .

Se incluyen algunos ejemplos de potentes inhibidores selectivos de GRO- α .

Los inhibidores duales de las actividades biológicas inducidas por IL-8 y GRO- α se prefieren considerablemente en vista de las aplicaciones terapéuticas de interés, pero los compuestos descritos que actúan selectivamente sobre el receptor de IL-8 CXCR1 o el receptor de GRO- α /IL-8 CXCR2 pueden encontrar aplicaciones terapéuticas útiles en la atención de patologías específicas como se describe más adelante.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Datos de actividad biológica en receptores CXCR1 y CXCR2 (% de inhibición)			
Ejemplo	Nombre	IL-8 ($c = 10^{-8}$ M)	GRO-α ($c = 10^{-8}$ M)
24	ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilamino)fenilpropiónico	49 $\pm$ 11	33 $\pm$ 11
25	ácido (R) 2-(4'-metanosulfonilamino)fenilpropiónico	25 $\pm$ 7	32 $\pm$ 5
26	ácido (R) 2-[4'-(2"-propano)sulfonilamino]fenilpropiónico	54 $\pm$ 14	44 $\pm$ 12
27	ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilamino)fenilpropiónico	8 $\pm$ 10	40 $\pm$ 14
28	ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilamino)fenilpropiónico	60 $\pm$ 10	24 $\pm$ 8
29	ácido (R) 2-[4'-(2"-cloro)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico	-2 $\pm$ 10	66 $\pm$ 10
30	ácido (R) 2-[4'-(2"-etil)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico	44 $\pm$ 14	80 $\pm$ 10
31	ácido (R) 2-(4'-aminosulfonilamino)fenilpropiónico	55 $\pm$ 10	2 $\pm$ 5
32	ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilo)fenilpropiónico	28 $\pm$ 11	25 $\pm$ 10
35	ácido (R) 2-[4'-(2"-propano)sulfonilo]fenilpropiónico	49 $\pm$ 8	46 $\pm$ 6
34	ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilo)fenilpropiónico	62 $\pm$ 7	59 $\pm$ 10
33	ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilo)fenilpropiónico	59 $\pm$ 11	25 $\pm$ 11
36	ácido (R) 2-[4'-(2"-cloro)bencenosulfonilo]fenilpropiónico	25 $\pm$ 7	65 $\pm$ 10
37	ácido (R) 2-[4'-(2"-etil)bencenosulfonilo]fenilpropiónico	45 $\pm$ 13	70 $\pm$ 10
38	ácido (R) 2-(4'-aminosulfonilo)fenilpropiónico	65 $\pm$ 10	5 $\pm$ 7
40	ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilmetil)fenilpropiónico	48 $\pm$ 7	45 $\pm$ 7
39	ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilmetil)fenilpropiónico	60 $\pm$ 7	52 $\pm$ 5

60

Todos los compuestos de la invención demostraron un alto grado de selectividad hacia la inhibición de la quimiotaxia inducida por IL-8 comparada con la quimiotaxia inducida por C5a (10^{-9} M) o f-MLP (10^{-8} M).

65

Se encontró que los compuestos de fórmula (Ia), evaluados *ex vivo* en la sangre en conjunto según el procedimiento desvelado por Patrignani y col. en J. Pharmacol. Exper. Ther. 271, 1705, 1994, eran totalmente ineficaces como inhibidores de enzimas ciclooxigenasa (COX).

En casi todos los casos, los compuestos de fórmula (Ia) no interfieren con la producción de PGE₂ inducida en macrófagos murinos por la estimulación de lipopolisacáridos (LPS, 1 μ g/ml) a una concentración que oscila entre

10⁻⁵ y 10⁻⁷ M. La inhibición de la producción de PGE₂ que puede registrarse está casi al límite de la significancia estadística, y más frecuentemente es inferior al 15-20% del valor basal. La efectividad reducida en la inhibición de la CO constituye una ventaja para la aplicación terapéutica de compuestos de la invención en la medida en que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas constituye un estímulo para que las células de macrófagos amplifiquen la síntesis de TNF- α (inducida por LPS o peróxido de hidrógeno) que es un mediador importante de la activación neutrófila y el estímulo para la producción de la citocina interleucina-8.

En vista de la evidencia experimental tratada anteriormente y de la función realizada por la interleucina-8 (IL-8) y congéneres de la misma en los procedimientos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de una enfermedad tal como psoriasis (R. J. Nicholoff y col. *Am. J. Patol.* 138, 129, 1991). Otras enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención son patologías inflamatorias crónicas intestinales tales como colitis ulcerosa (Y. R. Mabida y col. *Clin. Sci.* 82, 273, 1992) y melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), penfigoide ampolloso, artritis reumatoide (M. Selz y col. *J. Clin. Invest.* 87, 463, 1981), fibrosis idiopática (E. J. Miller, previamente citado, y P. C. Carré y col. *J. Clin. Invest.* 88, 1882, 1991), glomerulonefritis (T. Wada y col. *J. Exp. Med.* 180, 1135, 1994) y en la prevención y el tratamiento de lesiones producidas por isquemia y reperfusión.

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

En realidad, se sabe que la activación de CXCR1 es esencial en la quimiotaxia de PMN mediada por IL-8 (Hammond M y col., *J Immunol.* 155, 1428, 1995). Por otra parte, se supone que la activación de CXCR2 es esencial en la proliferación de células epidérmicas mediada por IL-8 y la angiogénesis de pacientes psoriásicos (Kulke R y col. *J Invest Dermatol.* 110, 90, 1998).

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

Por tanto, otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para uso en el tratamiento de psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), penfigoide ampolloso, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de lesiones producidas por isquemia y reperfusión, además del uso de tales compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades como se describen anteriormente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo adecuado del mismo también están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente empleado pueden ponerse en realidad en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con las mismas, todos para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de las mismas pueden comprender componentes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde al intervalo de dosificación diario previsto que va a emplearse.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los ácidos de esta invención se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrado en realidad será normalmente determinada por un médico en vista de las circunstancias relevantes que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante una variedad de vías que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración prevista, los compuestos se formulan preferentemente como o composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración por vía oral pueden tomar la forma de disoluciones líquidas a granel o suspensiones, o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la dosificación precisa. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas farmacéuticas unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas premedicadas previamente rellenas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de ácido es normalmente un componente minoritario (de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50% en peso o preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos o excipientes y adyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración por vía oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersantes, colorantes, aromas y similares. Las formas líquidas, que incluyen las composiciones inyectables descritas más adelante en este documento siempre se guardan en ausencia de luz de manera que se evita cualquier efecto catalítico de la luz, tal como formación de hidroperóxido o peróxido. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo, o aromatizante de naranja.

Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamporada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se menciona anteriormente, el derivado de ácido de fórmula I en tales composiciones es normalmente un componente minoritario que frecuentemente oscila entre el 0,05 y el 10% en peso siendo el resto el vehículo 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 unos pocos mg hasta 1500 mg de los compuestos de fórmula (I) por día, opcionalmente dividida en múltiples administraciones. Por tanto, también pueden administrarse mayores dosificaciones gracias a la baja toxicidad de los compuestos de la invención durante largos periodos de tiempo.

Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas por vía o inyectables son meramente representativos. Otros materiales, además de las técnicas de procesamiento y similares, se explican en la parte 8 de "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18ª edición, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. También pueden encontrarse una descripción de materiales representativos de liberación sostenida en los materiales incorporados en el manual de Remington como anteriormente.

La presente invención debe ilustrarse por medio de los siguientes ejemplos.

En la descripción de los compuestos de la invención de fórmula (I) se ha adoptado el convenio de indicar las configuraciones absolutas de cualquier sustituyente quiral que pueda estar presente en el sustituyente R' de dichos compuestos con signos primos (por ejemplo R', S', S'', etc.). Abreviaturas: THF: tetrahidrofurano; DMF: dimetilformamida; AcOEt: acetato de etilo, HOBZ: 1-hidroxibenzotriazol, DCC: dicitclohexilcarbodiimida.

Procedimiento general para la síntesis de ácido (S) y (R)-2[(4'-aril/alquilsulfonilamino)fenil]propiónico de fórmula Ia

La separación de los dos enantiómeros del reactivo comercial ácido 2-(4'-nitrofenil)propiónico se logra mediante la cristalización de las sales de S-(-) o R-(+)- α -feniletilamonio correspondientes en disolución etanólica como se describe en Akgun H. y col. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46(11), nº 9, 891-894 (1996).

Ácido (S)-2-(4'-nitrofenil)propiónico

$[\alpha]_D = -48,9^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl₃): δ 8,15 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,47 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,95 (sa, 1H, COOH); 3,78 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ácido (R)-2-(4'-nitrofenil)propiónico

$[\alpha]_D = -43,5^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl₃): δ 8,12 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,49 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,90 (sa, 1H, COOH); 3,81 (m, 1H); 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ésteres metílicos de ácidos 4'-nitrofenilpropiónicos

Se disuelve ácido (R)-2-(4'-nitrofenil)propiónico (4 mmol) en metanol (40 ml) y se añade gota a gota H₂SO₄ al 96% (0,5 ml). La disolución resultante se deja agitar durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo aceitoso se disuelve en éter dietílico y la fase orgánica se lava con una disolución sat. de NaHCO₃ (2x30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida dando el producto deseado como un aceite amarillo pálido.

Éster metílico de ácido (R)-2-(4'-nitrofenil)propiónico

$[\alpha]_D = -48,3^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl₃): δ 8,12 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,49 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,75 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 1,51 (d, 3H, J = 7 Hz).

ES 2 333 943 T3

Éster metílico de ácido (S)-2-(4'-nitrofenil)propiónico

$[\alpha]_D = +49^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

5 RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,11 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,49 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,78 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 1,51 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ésteres metílicos de ácidos (S) y (R)-2-(4'-aminofenil)propiónicos

10 Ambos compuestos se preparan mediante la reducción del grupo nitro como se describe en Ram S. y col. Tetrahedron Lett. 25, 3415 (1984) y en Barrett A.G.M. y col. Tetrahedron Lett. 29, 5733 (1988).

Éster metílico de ácido (S)-2-(4'-aminofenil)propiónico

15 $[\alpha]_D = +16,5^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,85 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,81 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 1,62 (d, 3H, J = 7 Hz).

20 *Éster metílico de ácido (R)-2-(4'-aminofenil)propiónico*

$[\alpha]_D = -17,1^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

25 RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,85 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,81 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ácidos (R)-2-[(4'-aril/alquilsulfonilamino)fenil]propiónicos

30 A una disolución del éster metílico de ácido (R)-2-(4'-annnofenil)propiónico (10 mmol) anteriormente descrito en acetona (20 ml) se añaden piridina seca (15 mmol) o base orgánica/inorgánica equivalente y cloruro de arilsulfonilo (o alquilsulfonilo) (10 mmol) y la disolución resultante se deja agitar durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo oleoso se disuelve en CHCl_3 (30 ml) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 30 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dando el producto deseado puro como un sólido después del tratamiento a temperatura ambiente durante la noche en éter isopropílico y la filtración a vacío del precipitado.

35 A una disolución del éster metílico (6 mmol) en CH_3OH (25 ml) se añade NaOH 2 N (12 mmol) y la mezcla resultante se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. El CH_3OH se evapora y la fase básica acuosa se acidifica hasta pH=2 añadiendo gota a gota HCl 12 N; se añade acetato de etilo y las dos fases se separan. Los extractos orgánicos se lavan en contracorriente con agua (3 x 20 ml), se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan a presión reducida dando el producto aislado puro como un sólido después del tratamiento a temperatura ambiente durante la noche en n-hexano y la filtración a vacío del precipitado (rendimiento 75%-100%).

45 Los siguientes compuestos se han sintetizado según el procedimiento anteriormente descrito:

Ejemplo 27

Ácido (R) 2-(4'-(bencenosulfonilamino)fenil)propiónico

50 $[\alpha]_D = -56,5^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

55 RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,40 (sa, 1H, SO_2NH); 7,70 (d, 2H, J=8 Hz); 7,30 (m, 3H); 7,05 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,92 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,45 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,22 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 28

Ácido (R) 2-(4'-metanosulfonilamino)fenilpropiónico

60 $[\alpha]_D = -124,3^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

65 RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,48 (sa, 1H, SO_2NH); 7,35 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,18 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,55 (sa, 1H, SO_2NH); 3,80 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,00 (s, 3H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz).

ES 2 333 943 T3

Ejemplo 29

Ácido (R) 2-1'4'-(2"-propano)sulfonilaminolfenilpropiónico

5 $[\alpha]_D = -110^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,21 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,20 (sa, 1H, SO_2NH); 3,65 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,23 (m, 1H); 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,30 (d, 6H, J = 7 Hz).

10

Ejemplo 30

Ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilamino)fenilpropiónico

15 $[\alpha]_D = -84,5^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,25-7,05 (m, 4H); 7,00 (sa, 1H, SO_2NH); 3,60 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,41 (d, 3H, J = 7 Hz).

20 Ejemplo 31

Ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilamino)fenilpropiónico

25 $[\alpha]_D = -47^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,53 (m, 5H); 7,31 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,15 (sa, 1H, SO_2NH); 7,02 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,65 (s, 2H); 3,80 (m, 1H); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz).

30 Ejemplo 32

Ácido (R) 2-[4'-(2"-cloro)bencenosulfonilaminolfenilpropiónico

35 $[\alpha]_D = -81,5^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,95 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,40 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,95 (m, 2H+ SO_2NH); 3,55 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,35 (d, 3H, J = 7 Hz).

40 Ejemplo 33

Ácido (R) 2-[4'-(2"-etil)bencenosulfonilaminolfenilpropiónico

Preparación de cloruro de 2-etilbencenosulfonilo

45

Partiendo de 2-etilbencenotiol comercial, el ácido sulfónico relacionado se prepara como se describe en Trahanovsky W.S. "Oxidation in Organic Chemistry", vol. 5-D, 201-203 Academic Press, Inc, (Londres), 1982. El tratamiento del ácido sulfónico con cloruro de tionilo en exceso da el cloruro de 2-etilbencenosulfonilo puro que va a usarse en la condensación con éster metílico de ácido R(-)-2-(4'-aminofenil)propiónico.

50

$[\alpha]_D = -95^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,30 (sa, 1H, SO_2NH); 7,70 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,25 (m, 4H); 7,08 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,41 (q, 1H, J = 7 Hz); 2,70 (q, 2H, J = 8 Hz); 1,42 (d, 3H, J = 8 Hz); 1,22 (d, 3H, J = 7 Hz).

55

Ejemplo 34

Ácido (R) 2-(4'-aminosulfonilamino)fenilpropiónico

60

$[\alpha]_D = -110^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,95 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,54 (sa, 2H, NSO_2NH_2); 6,98 (m, 2H + SO_2NH); 3,57 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,30 (d, 3H, J = 7 Hz).

65

ES 2 333 943 T3

Procedimiento general para la síntesis de ácidos (S) y (R)-2-[(4'-aril/alquilsulfonilo)fenil]propiónicos de fórmula Ia

La separación de los dos enantiómeros del reactivo comercial ácido 2-(4'-hidroxifenil)propiónico se logra mediante cristalización de las sales de S(-) o R(+)- α -feniletilamonio correspondientes en disolución etanólica como se describe en Akgun H. y col. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46(11), nº 9, 891-894 (1996).

Ácido (S)-2-(4'-hidroxifenil)propiónico

$[\alpha]_D = +12^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,31 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,25 (sa, 1H, OH); 3,80 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,52 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ácido (R)-2-(4'-hidroxifenil)propiónico

$[\alpha]_D = -12,5^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,07 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,35 (sa, 1H, OH); 3,75 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

Éster metílico de ácido (R) y (S)-2-(4'-hidroxifenil)propiónico

Se disuelve ácido (2R)-2-(4'-hidroxifenil)propiónico (4 mmol) en CH_3OH (40 ml) y se añade gota a gota H_2SO_4 conc. (0,5 ml). La disolución resultante se deja agitar durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo oleoso se disuelve en éter dietílico y la fase orgánica se lava con una disolución sat. de NaHCO_3 (2 x 30 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida dando el producto deseado como un aceite amarillo pálido.

Éster metílico de ácido (R)-2-(4'-hidroxifenil)propiónico

$[\alpha]_D = -78^\circ$ (c=2; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,32 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,10 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,40 (sa, 1H, OH); 3,70 (m, 4H); 1,53 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ácidos (R) 2-[(4'-aril/alquilsulfonilo)fenil]propiónicos

Una mezcla del éster metílico de ácido (2R)-2-(4'-hidroxifenil)propiónico (2 mmol) anteriormente descrito y cloruro de arilsulfonilo (o alquilsulfonilo) (2 mmol) en piridina seca (1 ml) o en presencia de base orgánica/inorgánica equivalente se calienta a $T=60^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en HCl 1 N (5 ml) y la disolución acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavan en contracorriente con NaOH 1 N (2 x 10 ml), se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan a presión reducida dando un residuo bruto puro suficiente para usarse para la siguiente etapa (rendimiento 80-92%).

Una mezcla del éster metílico bruto (1,85 mmol), ácido acético glacial (2,5 ml) y HCl al 37% (0,5 ml) se somete a reflujo durante 18 horas. Todos los disolventes se eliminan por evaporación, el residuo oleoso se disuelve en CH_2Cl_2 (5 ml) y la fase orgánica se lava con NaOH 1 N (2 x 5 ml) y con agua (2 x 10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida dando ácidos (2R) aril (o alquil)sulfoniloxifenilpropiónicos puros con un rendimiento cuantitativo.

Los siguientes compuestos se han sintetizado según el procedimiento anteriormente descrito:

Ejemplo 35

Ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilo)fenilpropiónico

$[\alpha]_D = -66,2^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,92 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7 Hz); 7,57 (t, 2H, J = 7 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,95 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,75 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 36

Ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilo)fenilpropiónico

$[\alpha]_D = -84,6^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,50 (m, 5H); 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,53 (s, 2H); 3,77 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 37

Ácido (R)-2-(4'-trifluorometanosulfonilo)fenilpropiónico

$[\alpha]_D = -28,5^\circ$ (c=1; CH₃OH);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,22 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,82 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,51 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 38

Ácido (R)-2-[4'-(2"-propano)sulfonilo]fenilpropiónico

$[\alpha]_D = -42,8^\circ$ (c=1; CH₃OH);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,41 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,82 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,45 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,52 (m, 9H).

Ejemplo 39

Ácido (R)-2-[4'-(2"-cloro)bencenosulfonilo]fenilpropiónico

$[\alpha]_D = -43^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,90 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,44 (m, 2H); 7,20 (m, 1H); 7,12 (m, 2H); 6,95 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,52 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,38 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 40

Ácido (R)-2-[4'-(2"-etil)bencenosulfonilo]fenilpropiónico

Preparación de cloruro de 2-etilbencenosulfonilo

Partiendo de 2-etilbencenotiol comercial, el ácido sulfónico relacionado se prepara como se describe en Trahanovsky W.S. "Oxidation in Organic Chemistry", vol. 5-D, 201-203 Academic Press, Inc, (Londres), 1982. El tratamiento del ácido sulfónico con exceso de cloruro de tionilo da el cloruro de 2-etilbencenosulfonilo puro que va a usarse en la condensación con éster metílico de ácido (R)-2-(4'-hidroxifenil)propiónico.

$[\alpha]_D = -104^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,71 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,25 (m, 4H); 7,12 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,44 (q, 1H, J = 7 Hz); 2,71 (q, 2H, J = 8 Hz); 1,45 (d, 3H, J = 8 Hz); 1,20 (d, 3H, J = 7 Hz).

Ejemplo 41

Ácido (R)-2-(4'-aminosulfonilo)fenilpropiónico ácido

$[\alpha]_D = -91,5^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,95 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,84 (sa, 2H, NSO₂NH₂); 6,95 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,61 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,35 (d, 3H, J = 7 Hz).

Procedimiento para la síntesis de ácidos (S) y (R)-2-[(4'-arillalquilsulfonilmetil)fenil]propiónicos de fórmula Ia

Ejemplo 42

Ácido (R)-2-4'-bencenosulfonilmetil]fenilpropiónico

El producto del título se prepara mediante una síntesis de múltiples etapas partiendo del ácido (R)-2-fenilpropiónico comercial. Siguiendo el procedimiento descrito en el documento EP 0 889 020 (Ej. 4), el ácido (R)-2-[(4'-clorometil)fenil]propiónico se prepara con buen rendimiento. El ácido se transforma en el éster metílico mediante un procedimiento usual y el éster se añade a una mezcla enfriada de bencenotiol/terc-butoxido de potasio/18-corona-6 (1:1,1:0,95) y, después de la reacción durante la noche y el tratamiento final usual (lavados con agua, secado sobre Na₂SO₄ y evaporación del disolvente), se aísla el derivado de bencenotiométilo puro y se usa en la siguiente etapa de oxidación. La oxidación a la sulfona relacionada mediante 2 equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico y el tratamiento final con NaOH/dioxano a temperatura ambiente permite aislar el producto deseado con buen rendimiento final (65% partiendo de ácido (R)-2-[(4'-clorometil)fenil] propiónico).

$[\alpha]_D = -125^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,90 (m, 2H); 7,44-7,20 (m, 3H); 7,12 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,95 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,72 (s, 2H); 3,55 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,43 (d, 3H, J = 7 Hz).

5

Ejemplo 43

Ácido (R) 2-(4'-trifluorometasulfonilmetil)fenilpropiónico

10

Seguendo el procedimiento descrito en el documento US 5.245.039 (14/09/1993) y partiendo de éster metílico de ácido (R)-2-[(4'-clorometil)fenil]propiónico, el ácido (R)-2-[(4'-tiometil)fenil]propiónico relacionado se obtiene con alto rendimiento (85%). El derivado de trifluorometanotiometo se obtiene mediante el tratamiento del tiolato (generado "in situ" con 1 equivalente de terc-butoxido de potasio) con el yoduro de trifluorometilo comercial. La siguiente oxidación al derivado de sulfona (mediante tratamiento con 2 equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico) y la hidrólisis final del éster mediante NaOH/dioxano a temperatura ambiente permite aislar el producto deseado con bastante buen rendimiento final (47% partiendo de ácido (R)-2-[(4'-clorometil)fenil]propiónico).

15

$[\alpha]_D = -86^\circ$ (c=1; EtOH abs.);

20

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,14 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,02 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,85 (s, 2H); 3,51 (q, 1H, J = 7 Hz); 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz).

Lista de las estructuras de los ejemplos

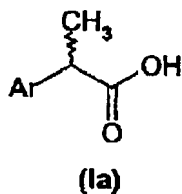
25

Ejemplo	Fórmula estructural	Ejemplo	Fórmula estructural
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43			

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de ácido (R,S)-2-aryl-propiónico de fórmula (Ia) y sus enantiómeros (R) y (S) individuales:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que Ar es un anillo de fenilo sustituido en la posición 4 (para) con un grupo seleccionado de C₁-C₅-sulfonilo, bencenosulfonilo sustituido o no sustituido, alcano C₁-C₅-sulfonilamino, bencenosulfonilamino sustituido o no sustituido, alcano C₁-C₅-sulfonilmetilo, bencenosulfonilmetilo sustituido o no sustituido.

2. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados de:

ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-trifluorometanosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencenosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilo]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilo]fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-cloro)fenilsulfonilo]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-cloro)fenilsulfonilo]fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilo]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilo]fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencilsulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-aminosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-aminosulfonilo)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-trifluorometanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-metanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-metanosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (S) 2-[4'-(2''-propano)sulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencenosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

ES 2 333 943 T3

ácido (S) 2-[4'-(2''-etil)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (R) 2-[4'-(2''-cloro)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

5 ácido (S) 2-[4'-(2''-cloro)bencenosulfonilamino]fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencilsulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-bencilsulfonilamino)fenilpropiónico

10

ácido (R) 2-(4'-aminosulfonilamino)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-aminosulfonilamino)fenilpropiónico

15

ácido (R) 2-(4'-trifluorometanosulfonilmetil)fenilpropiónico

ácido (S) 2-(4'-trifluorometanosulfonilmetil)fenilpropiónico

ácido (R) 2-(4'-bencenosulfonilmetil)fenilpropiónico

20

ácido (S) 2-(4'-bencenosulfonilmetil)fenilpropiónico

3. Compuestos según las reivindicaciones 1 y 2 para su uso como medicamentos.

25

4. Uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), penfigoide ampolloso, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de lesiones producidas por isquemia y reperfusión.

30

5. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la reivindicación 1 y 2 en mezcla con un vehículo adecuado.

35

6. Procedimiento de preparación de compuestos según la reivindicación 1, en el que Ar es C₁-C₅-sulfoniloxifenilo o bencenosulfoniloxifenilo, que comprende hacer reaccionar ésteres de ácidos 4-hidroxi-fenilpropiónicos con cloruros de C₁-C₅-sulfonilo o cloruros de bencenosulfonilo correspondientes, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada.

40

7. Procedimiento de preparación de compuestos según la reivindicación 1, en el que Ar es C₁-C₅-sulfonilamino-fenilo o bencenosulfonilaminofenilo, que comprende hacer reaccionar ésteres de ácidos 4-aminofenilpropiónicos con cloruros de C₁-C₅-sulfonilo o cloruros de bencenosulfonilo correspondientes, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada.

45

8. Procedimiento de preparación de compuestos según la reivindicación 1, en el que Ar es C₁-C₅-sulfonilmetilfenilo o bencenosulfonilmetilfenilo, que comprende hacer reaccionar ésteres de ácidos 4-clorometilfenilpropiónicos con C₁-C₅-tiolatos o bencenotiolatos correspondientes, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada.

50

55

60

65