



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 534**

51 Int. Cl.:  
**C07C 233/83** (2006.01)  
**C07C 235/56** (2006.01)  
**C07C 235/64** (2006.01)  
**A61K 47/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04742074 .0**  
86 Fecha de presentación : **23.07.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1652836**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

54 Título: **Diamidas de aminoácidos en posición no  $\alpha$  que son útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicamente activos.**

30 Prioridad: **28.07.2003 ES 200301781 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2008**

73 Titular/es:  
**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.**  
**c/ Julián Camarillo, nº 35**  
**28037 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Sarkis Mardiguan, Jean**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 289 534 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

Diamidas de aminoácidos en posición no  $\alpha$  que son útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicamente activos.

**Campo de la invención**

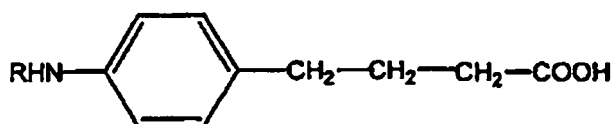
La presente invención se refiere a nuevas diamidas de aminoácidos en posición no  $\alpha$  que son útiles como adyuvantes para la administración de ingredientes biológicamente activos. Los compuestos de la invención facilitan la administración por vía oral, intraduodenal, intracolónica y pulmonar de heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinas de muy bajo peso molecular y de otros glucosaminoglucanos y derivados.

**Antecedentes de la invención**

La heparina se usa actualmente en administración parenteral para prevenir y tratar flebotrombosis profundas. La heparina y los derivados relacionados son ineficaces o son destruidos en el tracto gastrointestinal por hidrólisis ácida o enzimática. Además, el tamaño y la carga iónica de las moléculas pueden impedir la absorción.

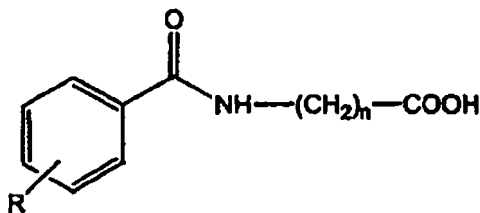
Se han usado diversos adyuvantes (por ejemplo, agentes tensioactivos no iónicos) para mejorar la absorción oral de la heparina. Recientemente se han usado aminoácidos modificados para facilitar la administración de diversos agentes biológicos, en particular de heparina (documentos WO 98/34632, WO 01/51454, WO 97/36480, WO 00/07979).

Estos compuestos derivan esencialmente del ácido 4-amino-fenilbutírico:



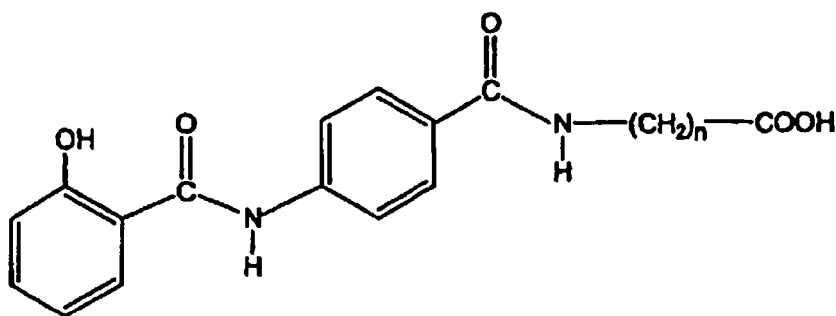
Estructura A

así como de diversas amidas, tales como:



Estructura B

en particular los siguientes derivados:



Estructura C

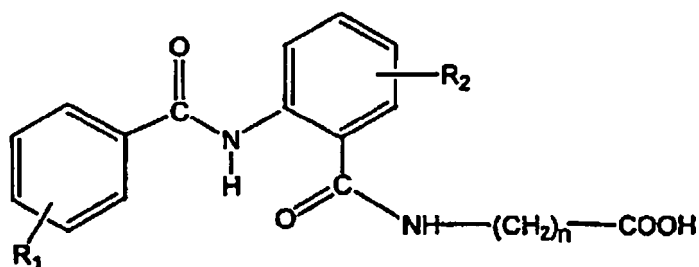
## ES 2 289 534 T3

Principalmente se han reivindicado como agentes que facilitan la absorción oral de productos biológicos aquellos derivados en los que  $n = 2$  y  $n = 5$  (documento WO 97/36480).

### Descripción de la invención

En el marco de sus investigaciones sobre la absorción oral de heparina el solicitante ha descubierto una nueva familia de productos químicos que facilitan y aumentan considerablemente la absorción oral de heparina y de sus derivados de bajo peso molecular, en particular por administración colónica.

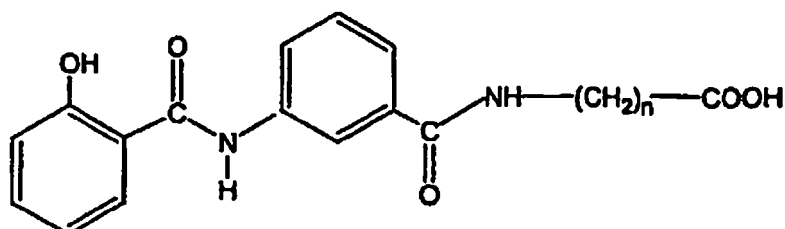
Estos productos presentan la siguiente estructura



en la que  $n = 2$  a  $8$

y en la que  $R_1$  se selecciona del grupo constituido por los grupos funcionales halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , bien solos o asociados, y  $R_2$  se selecciona del grupo constituido por los grupos funcionales H, alquilo, halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ .

Estos productos son nuevos. Las investigaciones realizadas por el solicitante han demostrado la originalidad de la estructura. De hecho, el solicitante ha podido mostrar que los productos antes mencionados con la estructura C,  $n = 3$  (ejemplo 1) y  $n = 5$  (ejemplo 2), sintetizados por el solicitante, no ejercen ningún efecto en la absorción colónica de una heparina de bajo peso molecular (bemiparina) en ratas. Igualmente, los productos que presentan la estructura D,  $n = 3$  (ejemplo 3),



Estructura D

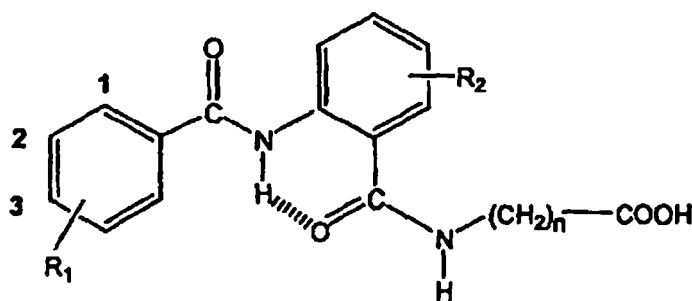
sintetizados por el solicitante, tampoco presentan efecto alguno en la absorción colónica de bemiparina (véase la Tabla 1).

La Tabla 1 muestra la actividad anti-Xa/ml en plasma tras la administración intracolónica de bemiparina y de la combinación de bemiparina con los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3 en ratas, como se muestra en ellos:

TABLA I

Tratamiento	Vía administración	Dosificación (mg/kg)	Tiempo tras la administración (h)		
			0,5	2	4
Bemiparina	Intracolónica	30	0,103	0,222	0,345
Bemi. + ej. 1	Intracolónica	30 + 30	0,299	0,196	0,147
Bemi. + ej. 2	Intracolónica	30 + 30	0,367	0,193	0,111
Bemi. + ej. 3	Intracolónica	30 + 30	0,520	0,316	0,240

Estos resultados destacan la importancia del enlace de hidrógeno entre los átomos de O y H de los productos de la invención.



Otra característica de la invención radica en la importancia que tienen la naturaleza y la posición del sustituyente  $R_1$ , así como la longitud de cadena (valor de  $n$ ).

El solicitante también ha descubierto que los derivados que presentan los sustituyentes Cl o  $\text{NO}_2$  en la posición 3 son al menos tan activos como los derivados que presentan un OH en la posición 1.

Entre los productos de la invención se prefieren aquellos compuestos en los que  $n = 3$  y que llevan los sustituyentes OH (ejemplo 4), Cl (ejemplo 17),  $\text{NO}_2$  (ejemplo 11).

Los productos de la invención se pueden usar en forma de ácido o en forma de una sal soluble biológicamente aceptable o de una composición farmacéutica que contiene una heparina o un derivado de heparina (éster, amida, oligosacáridos, etc.), así como un adyuvante conocido por su acción favorable (polietilenglicol, alginato, quitosano y sus derivados, propilenglicol, carbopol, etc.).

Una de las composiciones preferidas comprende la asociación de uno de los productos antes descritos con una heparina de bajo peso molecular, tal como bemiparina, para uso oral en la prevención y el tratamiento de la flebo- y aterotrombosis.

Otra aplicación de los productos de la invención consiste en la asociación de éstos con cualquier derivado de heparina no anticoagulante para uso oral en estados tales como inflamación, alergia y cáncer.

## ES 2 289 534 T3

En general, los productos de la invención potencian la absorción oral, en particular por la vía colónica, de glucosaminoglucanos y oligosacáridos de glucosaminoglucanos.

5 Las propiedades de los productos de la invención se han investigado en un modelo experimental descrito más adelante, que consiste en medir en ratas la absorción intracolónica de la bemiparina, una heparina de bajo peso molecular con una masa molecular media de aproximadamente 3.500 daltons y una actividad anti-Xa de aproximadamente 100 unidades/mg.

10 Los resultados obtenidos muestran, en particular para los productos de los ejemplos 4 (véase la Figura 1), 11 y 17 (véase la Figura 2), un fuerte aumento de la absorción de bemiparina medida a través de la actividad anti-Xa en plasma.

15 La Figura 1 muestra la absorción intracolónica de bemiparina y de los compuestos de los ejemplos 4, 5 y 9, mostrados más adelante, en ratas.

La Figura 2 muestra la absorción intracolónica de los compuestos de los ejemplos 10, 11 y 17, mostrados más adelante, en ratas.

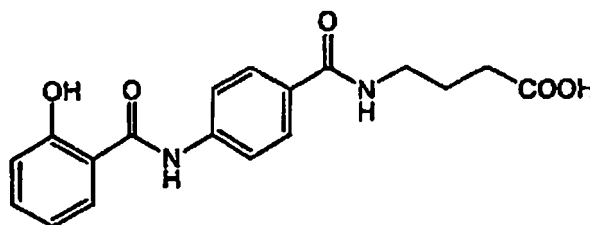
20 Otra ventaja de los productos de la invención y su interés como agentes que aumentan la absorción oral de oligosacáridos derivados de heparina se ha demostrado mediante el estudio de la absorción intracolónica de una heparina de muy bajo peso molecular, RO-14 (2.500 daltons, 80 a 100 unidades de anti-Xa/mg). La composición farmacéutica RO-14 + producto del ejemplo 4 (véase la Figura 3) muestra una actividad anti-Xa alta y duradera.

25 La Figura 3 muestra la absorción intracolónica de la asociación de la composición farmacéutica RO-14 con el producto del ejemplo 4 en ratas.

30 A continuación se proporciona una serie de ejemplos con el fin de aclarar la invención sin limitar el alcance de la misma. Estos ejemplos describen el procedimiento para la preparación de los compuestos 1 a 22 indicados más adelante, así como su efecto potenciador de la absorción intracolónica de la heparina de bajo peso molecular bemiparina.

### Ejemplo 1

35 *Ácido 4-[4-(hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 1)*



45 (compuesto 1)

50 A una solución de 4,41 g (18,69 mmoles) de 4-(4-aminobenzoilamino)-butanoato de metilo disueltos en 80 ml de acetato de etilo se añaden muy lentamente 2,49 g (15,97 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoílo disueltos en 10 ml de acetato de etilo. Después se añaden 1,61 g (15,97 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 40 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el sólido haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con ácido clorhídrico concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,48 g (27%) de ácido 4-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico en forma de sólido blanco.

P.f.: 211-213°C.

60 IR (KBr):  $\nu$  3360, 2970, 2680, 1700, 1665, 1620, 1540, 1510, 855, 770, 750, 695 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,27 (t, 2H, J = 7,2 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 6,97 (m, 2H, aromático), 7,43 (m, 1H, aromático), 7,79 (d, 2H, J = 8,5 Hz, aromático), 7,85 (d, 2H, J = 8,5 Hz, aromático), 7,94 (m, 1H, aromático), 8,39 (t, 1H, J = 5,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 10,51 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

65 RMN-<sup>13</sup>C (DMSO, 100 MHz): 24,6, 31,6, 38,6, 117,2, 117,9, 119,1, 119,8, 127,9, 129,3, 129,9, 133,7, 140,7, 158,0, 165,6, 166,4, 174,2 ppm.

## ES 2 289 534 T3

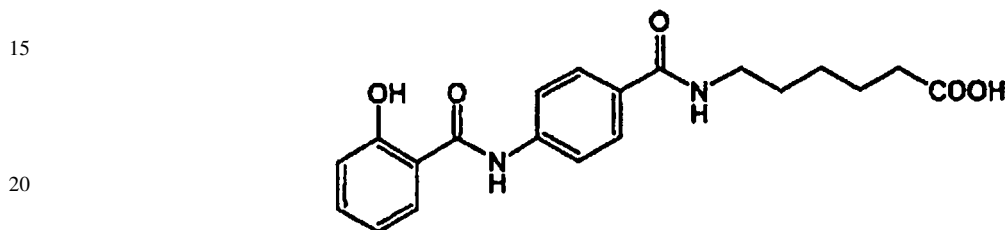
EM m/z (%): 342 (M<sup>+</sup>, 4), 324 (5), 239 (19), 204 (18), 168 (21), 120 (100), 92 (19), 65 (33).

Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

5           Calculado:    % C = 63,15;    % H = 5,30;    % N = 8,18  
          Encontrado:  % C = 63,10;    % H = 5,32;    % N = 8,04

### 10 Ejemplo 2

Ácido 6-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico (compuesto 2)



(compuesto 2)

25           A una solución de 2,81 g (10,64 mmoles) de 6-(4-aminobenzoilamino)-hexanoato de metilo disueltos en 50 ml de acetonitrilo se añaden muy lentamente 1,42 g (9,10 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoílo disueltos en 5 ml de acetonitrilo. Después se añaden 0,92 g (9,10 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el sólido haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con ácido clorhídrico concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,11 g (33%) de ácido 6-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico en forma de un sólido blanco.

35           P.f.: 201-203°C.

IR (KBr):  $\nu$  3330, 3050, 2950, 2680, 2570, 1700, 1675, 1600, 1540, 855, 770, 750 cm<sup>-1</sup>.

40           RMN-<sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  1,32 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1,51 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,20 (t, 2H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,23 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 6,97 (m, 2H, aromático), 7,43 (m, 1H, aromático), 7,78 (d, 2H, J = 8,5 Hz, aromático), 7,84 (d, 2H, J = 8,5 Hz, aromático), 7,93 (m, 1H, aromático), 8,35 (t, 1H, J = 5,1 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 10,51 (s, 1H, -NH-Ph), 11,62 (s, 1H, -OH), 11,95 (s, 1H, -COOH) ppm.

45           RMN-<sup>13</sup>C (DMSO, 100 MHz):  $\delta$  14,2, 24,5, 25,5, 28,6, 34,1, 60,3, 68,5, 114,3, 125,9, 164,1, 173,5 ppm.

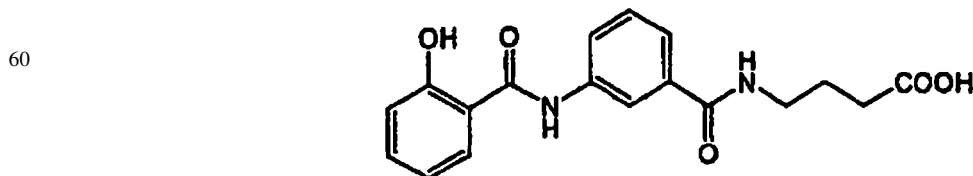
EM m/z (%): 263 (M-18, 3), 236 (4), 218 (2), 172 (5), 143 (20), 115 (16), 97 (49), 69 (100), 55 (49), 41 (65).

Análisis elemental de C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

50           Calculado:    % C = 64,85;    % H = 5,99;    % N = 7,56  
          Encontrado:  % C = 64,51;    % H = 5,86;    % N = 7,45

### 55 Ejemplo 3

Ácido 4-[3-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 3)



(compuesto 3)

## ES 2 289 534 T3

A una solución de 2,60 g (11,00 mmoles) de 4-(3-aminobenzoilamino)-butanoato de metilo disueltos en 25 ml de acetato de etilo se añaden muy lentamente 1,40 g (10,00 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoilo disueltos en 5 ml de acetato de etilo. Después se añade 1,00 g (10,00 mmoles) de Et<sub>3</sub>N (triethylamina) y la mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 40 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,60 g (48%) de ácido 4-[3-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 172-174°C.

IR (ATR):  $\nu$  3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  1,77 (c, 2H, J = 7,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,28 (t, 2H, J = 7,4 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 6,97 (m, 2H, aromático), 7,43 (m, 2H, aromático), 7,59 (m, 1H, aromático), 7,87 (m, 1H, aromático), 7,98 (m, 1H, aromático), 8,12 (m, 1H, aromático), 8,50 (t, 1H, J = 5,0 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 10,50 (s, 1H, -NH-) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO, 100 MHz):  $\delta$  24,5, 31,2, 38,7, 117,3, 117,4, 119,1, 120,2, 122,7, 123,5, 128,6, 129,1, 133,8, 135,4, 138,2, 158,5, 166,1, 166,7, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 238 (M<sup>+</sup>-104, 61), 210 (3), 186 (2), 160 (3), 137 (9), 119 (100), 120 (30), 92 (50), 91 (12), 65 (31).

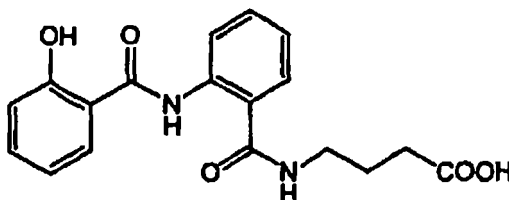
Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 63,14; % H = 5,31; % N = 8,18

Encontrado: % C = 63,01; % H = 5,23; % N = 8,21

### Ejemplo 4

Ácido 4-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 4)



(compuesto 4)

A una suspensión de 20,36 g (91,71 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 200 ml de cloruro de metileno seco se añaden 42,33 g (391,92 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 11,87 g (117,57 mmoles) de triethylamina y una solución de 15,52 g (78,38 mmoles) de cloruro de acetilsaliciloilo disueltos en 20 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 200 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 21,66 g (81%) de ácido 4-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 173-174°C.

IR (ATR):  $\nu$  3322, 2925, 2852, 1688, 1652, 1633, 1597, 1529, 1448, 1260, 1228, 756 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  1,76 (c, 2H, J = 7,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2,28 (t, 2H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 6,96 (m, 2H, aromático), 7,20 (m, 1H, aromático), 7,42 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,68 (m, 1H, aromático), 7,83 (m, 1H, aromático), 8,48 (m, 1H, aromático), 8,50 (t, 1H, J = 5,0 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,62 (s<sub>ancho</sub>, 1H, -OH), 12,03 (s<sub>ancho</sub>, 1H, -COOH), 12,19 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

## ES 2 289 534 T3

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO, 200 MHz):  $\delta$  24,2, 31,1, 38,9, 117,2, 117,9, 119,3, 121,7, 123,1, 123,3, 128,1, 129,2, 131,3, 133,7, 137,8, 158,1, 165,5, 168,1, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 342 (M<sup>+</sup>, 5), 265 (4), 239 (100), 222 (11), 121 (50), 120 (64), 119 (62), 92 (54), 77 (10), 65 (53), 39 (39).

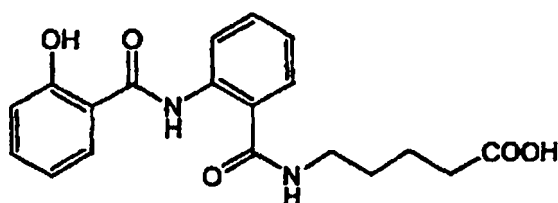
Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 63,15; % H = 5,30; % N = 8,18

Encontrado: % C = 63,15; % H = 5,38; % N = 8,15

### Ejemplo 5

Ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]pentanoico (compuesto 5)



(compuesto 5)

A una suspensión de 1,61 g (6,81 mmoles) de ácido 5-(2-aminobenzoilamino)pentanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 1,41 g (11,94 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,88 g (8,73 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,15 g (5,82 mmoles) de cloruro de acetilsaliciloilo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 20 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,26 g (61%) de ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]-pentanoico en forma de un sólido blanco.

Pf.: 168-170°C.

IR (ATR):  $\nu$  3310, 1698, 1648, 1626, 1597, 1521, 1269, 1223, 1139, 746 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,54 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,21 (t, 2H, J = 7,2 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 6,97 (m, 2H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,40 (m, 1H, aromático), 7,51 (m, 1H, aromático), 7,67 (m, 1H, aromático), 7,84 (m, 1H, aromático), 8,47 (m, 1H, aromático), 8,72 (t, 1H, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,62 (s, 1H, -OH), 11,98 (s, 1H, -COOH), 12,18 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  22,0, 28,3, 33,3, 38,9, 117,2, 118,0, 119,3, 121,74, 123,2, 123,5, 128,0, 129,3, 131,3, 133,7, 137,8, 158,0, 165,5, 168,0, 174,4 ppm.

EM m/z (%): 356 (M<sup>+</sup>, 1), 337 (9), 239 (72), 119 (100), 99 (18), 92 (59), 77 (15), 65 (48), 41 (25).

Análisis elemental de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

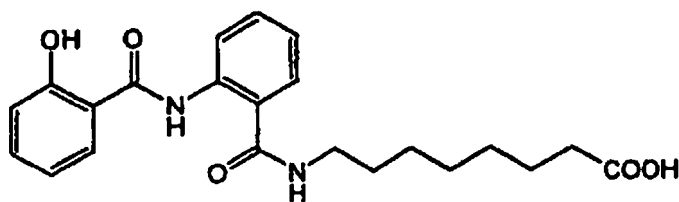
Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86

Encontrado: % C = 63,90; % H = 5,69; % N = 7,75

## ES 2 289 534 T3

### Ejemplo 6

Ácido 8-[2-(2-hidroxi-benzoilamino)benzoilamino]octanoico (compuesto 6)



(compuesto 6)

A una suspensión de 2,00 g (7,20 mmoles) de ácido 8-(2-aminobenzoilamino)octanoico en 25 ml de cloruro de metileno seco se añaden 1,36 g (12,60 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,93 g (9,22 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,21 g (6,15 mmoles) de cloruro de acetilsaliciloilo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 20 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,41 g (58%) de ácido 8-[2-(2-hidroxi-benzoilamino)benzoilamino]-octanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 124-125°C.

IR (ATR):  $\nu$  3310, 2931, 2855, 1698, 1654, 1627, 1585, 1526, 1495, 1448, 1409, 1361, 1315, 1268, 1222, 1196, 1168 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,25 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1,46 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,14 (t, 2H, J = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO), 3,23 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 6,95 (m, 2H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,41 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,65 (m, 1H, aromático), 7,84 (m, 1H, aromático), 8,44 (m, 1H, aromático), 8,67 (t, 1H, J = 5,7 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,61 (s, 1H, -OH), 11,90 (s, 1H, -COOH), 12,13 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,5, 26,4, 28,50, 28,52, 28,8, 33,6, 39,2, 117,2, 117,9, 119,3, 121,8, 123,2, 123,8, 128,0, 129,2, 131,2, 133,7, 137,7, 158,1, 165,5, 167,9, 174,5 ppm.

EM m/z (%): 398 (M<sup>+</sup>, 1), 379 (3), 351 (2), 278 (5), 251 (6), 239 (94), 197 (9), 137 (11), 119 (100), 100 (17), 92 (51), 77 (8), 65 (37), 41 (20).

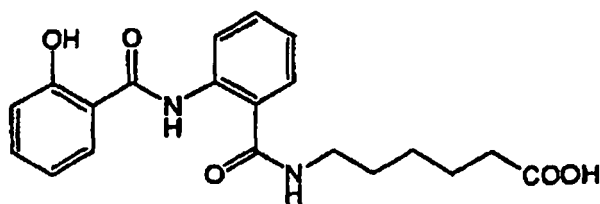
Análisis elemental de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 66,32; % H = 6,58; % N = 7,03

Encontrado: % C = 66,03; % H = 6,47; % N = 7,05

### Ejemplo 7

Ácido 6-[2-(2-hidroxi-benzoilamino)benzoilamino]hexanoico (compuesto 7)



(compuesto 7)

A una suspensión de 0,30 g (1,20 mmoles) de ácido 6-(2-aminobenzoilamino)hexanoico en 5 ml de cloruro de metileno seco se añaden 0,23 g (2,10 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5

## ES 2 289 534 T3

horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,15 g (1,53 mmoles) de trietilamina y una solución de 0,20 g (2,05 mmoles) de cloruro de 2-acetilsaliciloilo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 10 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 0,24 g (62%) de ácido 6-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]-hexanoico en forma de un sólido blanco.

Pf.: 165-167°C.

IR (ATR):  $\nu$  3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,31 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1,51 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,17 (t, 2H, J = 7,4 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 6,96 (m, 2H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,41 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,66 (m, 1H, aromático), 7,84 (m, 1H, aromático), 8,46 (m, 1H, aromático), 8,69 (s<sub>ancho</sub>, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,61 (s, 1H, -OH), 11,93 (s, 1H, -COOH), 12,16 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,2, 26,0, 28,5, 33,6, 39,1, 117,2, 118,0, 119,3, 121,8, 123,2, 123,7, 128,0, 129,3, 131,2, 133,7, 137,7, 158,0, 165,4, 167,9, 174,4 ppm.

EM m/z (%): 352 (M<sup>+</sup>-18, 3), 351 (4), 265 (3), 251 (9), 239 (56), 211 (6), 132 (7), 119 (100), 102 (5), 92 (62), 77 (15), 65 (52), 41 (26).

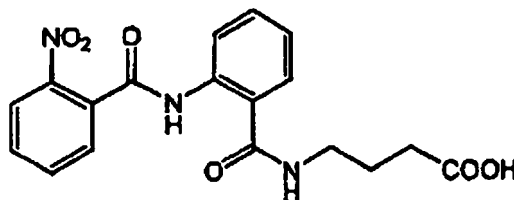
Análisis elemental de C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 64,85; % H = 5,99; % N = 7,56

Encontrado: % C = 64,57; % H = 5,93; % N = 7,57

Ejemplo 8

Ácido 4-[2-(2-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 8)



(compuesto 8)

A una suspensión de 3,90 g (17,50 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 ml de acetato de etilo seco se añaden 3,26 g (17,56 mmoles) de cloruro de 2-nitrobenzoilo disueltos en 5 ml de acetato de etilo seco y 1,76 g de trietilamina. La mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el sólido haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado y el producto se extrae con acetato de etilo. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se combina con éter seco, obteniéndose un sólido blanco. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 3,34 g (51%) de ácido 4-[2-(2-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico en forma de un sólido blanco.

Pf.: 142-144°C.

IR (ATR):  $\nu$  3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,73 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,26 (t, 2H, J = 7,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 7,24 (m, 1H, aromático), 7,56 (m, 1H, aromático), 7,80 (m, 4H, aromático), 8,10 (m, 1H, aromático), 8,38 (m, 1H, aromático), 8,82 (s<sub>ancho</sub>, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-), 12,02 (s, 1H, -COOH), 12,06 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,1, 31,0, 38,6, 120,8, 121,6, 123,6, 124,6, 128,2, 128,3, 131,5, 131,98, 132,02, 134,1, 138,3, 147,1, 163,3, 168,1, 174,1 ppm.

EM m/z (%): 371 (M<sup>+</sup>, 4), 353 (6), 268 (26), 236 (49), 208 (36), 150 (54), 134 (100), 120 (55), 119 (55), 104 (39), 90 (47), 76 (57), 44 (58).

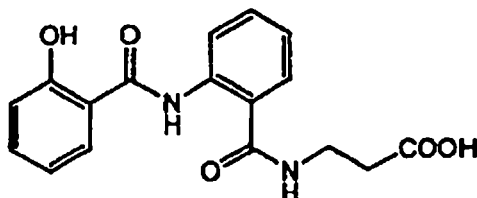
## ES 2 289 534 T3

Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Calculado: % C = 58,22; % H = 4,61; % N = 11,32  
 Encontrado: % C = 58,15; % H = 4,55; % N = 11,35

### Ejemplo 9

Ácido 3-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]propanoico (compuesto 9)



(compuesto 9)

A una suspensión de 0,5 g (2,40 mmoles) de ácido 3-(2-aminobenzoilamino)propanoico en 10 ml de cloruro de metileno seco se añaden 0,45 g (4,20 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo bajo argón durante 2 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,31 g (3,07 mmoles) de trietilamina y una solución de 0,40 g (2,05 mmoles) de cloruro de 2-acetilsaliciloilo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 0,37 g (56%) de ácido 3-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 200-202°C.

IR (ATR):  $\nu$  3331, 3051, 2657, 1718, 1649, 1626, 1593, 1523, 1269, 1225, 904, 853, 749 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  2,52 (t, 2H, J = 7,4 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,46 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 6,97 (m, 2H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,41 (m, 1H, aromático), 7,51 (m, 1H, aromático), 7,65 (m, 1H, aromático), 7,85 (m, 1H, aromático), 8,45 (m, 1H, aromático), 8,79 (s<sub>ancho</sub>, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,61 (s, 1H, -OH), 12,15 (s, 1H, -COOH), 12,25 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  35,4, 35,5, 117,2, 118,02, 119,3, 121,7, 123,1, 123,2, 128,0, 129,4, 131,4, 131,7, 137,8, 157,9, 165,3, 168,1, 172,7 ppm.

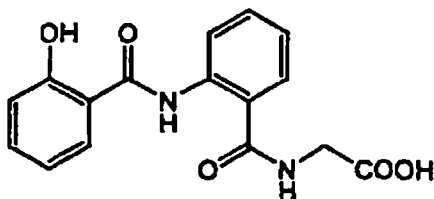
EM m/z (%): 328 (M<sup>+</sup>, 6), 293 (3), 250 (5), 239 (100), 208 (20), 119 (65), 92 (50), 65 (60), 44 (42).

Análisis elemental de C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 62,19; % H = 4,91; % N = 8,53  
 Encontrado: % C = 61,82; % H = 4,72; % N = 8,39

### Ejemplo 10

Ácido 2-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]etanoico (compuesto 10)



(compuesto 10)

## ES 2 289 534 T3

A una suspensión de 4,74 g (24,44 mmoles) de ácido 2-(2-aminobenzoilamino)etanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se añaden 5,05 g (4,28 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 3,16 g (31,32 mmoles) de trietilamina y una solución de 4,13 g (20,88 mmoles) de cloruro de acetilsalicililo disueltos en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 40 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 3,54 g (54%) de ácido 2-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]-etanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 222-224°C.

IR (ATR):  $\nu$  3286, 2978, 1730, 1650, 1627, 1598, 1584, 1526, 1242, 900, 835, 752 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,95 (d, 2H, J = 4,9 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 6,97 (m, 2H, aromático), 7,21 (m, 1H, aromático), 7,41 (m, 1H, aromático), 7,55 (m, 1H, aromático), 7,80 (m, 2H, aromático), 8,52 (m, 2H, aromático), 9,07 (s<sub>ancho</sub>, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,58 (s, 1H, -OH), 12,18 (s, 1H, -COOH), 12,70 (s, 1H, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  41,2, 117,2, 118,0, 119,3, 121,8, 122,3, 123,2, 128,1, 129,3, 131,8, 133,7, 138,1, 157,9, 165,4, 168,4, 171,0 ppm.

EM m/z (%): 278 (M<sup>+</sup>-36, 16), 239 (37), 234 (17), 195 (14), 107 (9), 119 (100), 92 (36), 77 (22), 65 (28), 50 (19).

Análisis elemental de C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 61,14; % H = 4,49; % N = 8,91

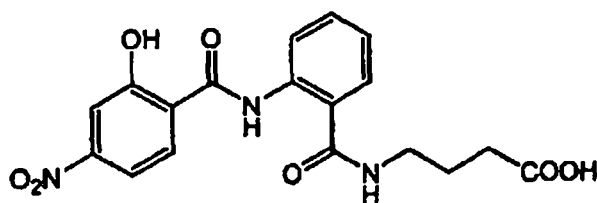
Encontrado: % C = 60,90; % H = 4,42; % N = 8,98

30

### Ejemplo 11

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 11)

35



40

45

(compuesto 11)

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una solución de 0,77 g (38,50 mmoles) de cloruro de 2-hidroxi-4-nitrobenzoilo disueltos en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 0,50 g (34%) de ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-nitrobenzoilamino)-benzoilamino]butanoico en forma de un sólido amarillo.

55

P.f.: 209-211°C

60

IR (ATR):  $\nu$  3378, 2939, 1702, 1592, 1520, 1449, 1420, 1347, 1326, 1300, 1259, 1232, 1215, 1162, 813, 748, 737 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,28 (t, 1H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,20 (m, 1H, aromático), 7,52 (m, 1H, aromático), 7,66 (m, 1H, aromático), 7,74 (m, 2H, aromático), 8,10 (m, 1H, aromático), 8,49 (m, 1H, aromático), 8,71 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 12,12 (s, 2H, -OH, -COOH), 12,30 (s, 1H, -NH) ppm.

65

## ES 2 289 534 T3

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,2, 31,1, 38,7, 111,4, 113,6, 121,1, 123,5, 124,0, 125,4, 128,1, 131,2, 132,1, 137,4, 149,9, 156,8, 162,5, 167,8, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 284 (M<sup>+</sup>-103, 55), 253 (4), 238 (16), 222 (1), 211 (2), 182 (8), 154 (9), 146 (13), 119 (90), 92 (47), 63 (48), 53 (21), 30 (100).

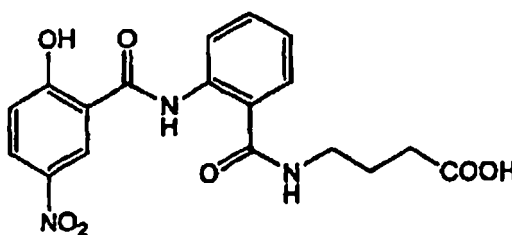
Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

Calculado: % C = 55,81; % H = 4,42; % N = 10,85

Encontrado: % C = 55,79; % H = 4,44; % N = 10,74

### Ejemplo 12

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 12)



(compuesto 12)

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una solución de 0,77 g (38,50 mmoles) de cloruro de 2-hidroxi-5-nitrobenzoílo disueltos en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en dioxano/H<sub>2</sub>O. Ésta proporciona 0,99 g (67%) de ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-nitrobenzoilamino)-benzoilamino]butanoico en forma de un sólido color crema.

P.f.: 239-241°C.

IR (ATR):  $\nu$  3315, 3079, 2626, 1695, 1651, 1631, 1584, 1373, 1334, 1218, 831, 756, 746 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,28 (t, 1H, J = 6,8 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,15 (m, 1H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,53 (m, 1H, aromático), 7,65 (m, 1H, aromático), 7,26 (m, 1H, aromático), 8,45 (m, 1H, aromático), 8,70 (m, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 8,76 (m, 1H, aromático), 12,09 (s, 2H, -OH, -COOH), 12,90 (s, 1H, -NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,2, 31,1, 38,7, 117,9, 119,8, 122,2, 123,5, 124,3, 127,2, 128,1, 128,5, 131,1, 137,3, 139,7, 162,0, 162,3, 167,8, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 369 (M<sup>+</sup>-18, 1), 352 (10), 335 (1), 311 (3), 296 (3), 284 (31), 253 (11), 237 (3), 209 (6), 166 (6), 137 (8), 119 (74), 92 (55), 63 (43), 42 (56), 41 (72), 30 (100).

Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

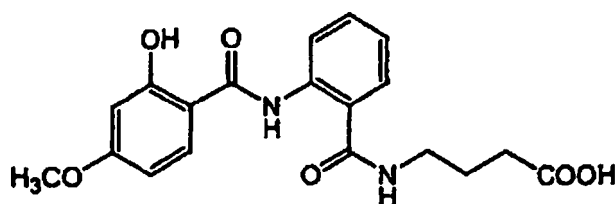
Calculado: % C = 55,81; % H = 4,42; % N = 10,85

Encontrado: % C = 55,89; % H = 4,50; % N = 10,80

## ES 2 289 534 T3

### Ejemplo 13

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 13)



(compuesto 13)

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una solución de 0,71 g (38,50 mmoles) de cloruro de 2-hidroxi-4-metoxibenzoilo disueltos en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 0,54 g (38%) de ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-metoxibenzoilamino)-benzoilamino]butanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 201-203°C.

IR (ATR):  $\nu$  3306, 2939, 1711, 1643, 1622, 1582, 1524, 1508, 1438, 1383, 1244, 1208, 1178, 1144, 964, 830, 751, 671  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,76 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,29 (t, 1H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,29 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 3,78 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6,48 (m, 1H, aromático), 6,58 (m, 1H, aromático), 7,17 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,71 (m, 1H, aromático), 7,76 (m, 1H, aromático), 8,45 (m, 1H, aromático), 8,77 (m, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 12,05 (s, 2H, -OH, -NH), 12,22 (s, 1H, -COOH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,2, 31,1, 38,7, 55,4, 101,3, 106,7, 109,9, 121,5, 122,6, 122,9, 128,1, 129,9, 131,5, 138,1, 160,9, 163,8, 166,0, 168,2, 174,2 ppm.

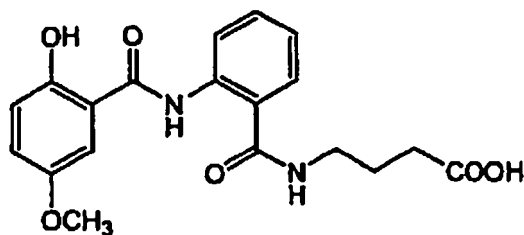
EM m/z (%): 372 (M<sup>+</sup>, 3), 353 (2), 269 (84), 228 (16), 222 (17), 182 (4), 151 (100), 120 (58), 119 (59), 92 (47), 65 (24), 52 (12), 30 (53).

Análisis elemental de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Calculado:	% C = 61,28;	% H = 5,41;	% N = 7,52
Encontrado:	% C = 60,89;	% H = 5,37;	% N = 7,40

### Ejemplo 14

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 14)



(compuesto 14)

## ES 2 289 534 T3

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una solución de 0,71 g (38,5 mmoles) de cloruro de 2-hidroxi-5-metoxibenzoilo disueltos en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 0,791 g (56%) de ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-metoxibenzoilamino)-benzoilamino]butanoico en forma de un sólido color crema.

P.f.: 191-193°C.

IR (ATR):  $\nu$  3330, 2877, 1702, 1593, 1523, 1494, 1473, 1449, 1419, 1356, 1328, 1306, 1266, 1205, 1188, 1174, 1047, 931, 792, 746, 687 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,76 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,28 (t, 1H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 3,73 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6,91 (m, 1H, aromático), 7,04 (m, 1H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,38 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,76 (m, 1H, aromático), 8,46 (m, 1H, aromático), 8,70 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,10 (s, 1H, -OH), 12,03 (s, 1H, -NH), 12,09 (s, 1H, -COOH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,2, 31,1, 38,7, 55,4, 112,8, 118,1, 118,3, 120,5, 121,7, 123,1, 123,8, 128,0, 131,2, 137,7, 151,6, 151,9, 164,8, 168,0, 174,2 ppm.

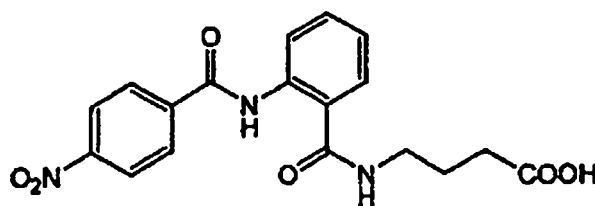
EM m/z (%): 372 (M<sup>+</sup>, 5), 353 (3), 269 (100), 254 (88), 198 (11), 150 (20), 120 (55), 119 (45), 92 (50), 79 (33), 65 (29), 52 (21), 30 (51).

Análisis elemental de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Calculado: % C = 61,28; % H = 5,41; % N = 7,52  
Encontrado: % C = 61,21; % H = 5,40; % N = 7,47

### Ejemplo 15

Ácido 4-[2-(4-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 15)



(compuesto 15)

A una suspensión de 2,14 g (9,63 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se añaden 1,83 g (16,87 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,24 g (12,33 mmoles) de trietilamina y una suspensión de 1,53 g (8,22 mmoles) de cloruro de 4-nitrobenzoilo en 10 ml de acetato de etilo seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en dioxano/H<sub>2</sub>O. Ésta proporciona 1,3 g (43%) de ácido 4-[2-(4-nitrobenzoilamino)-benzoilamino]butanoico en forma de un sólido color crema.

P.f.: 206-208°C.

IR (ATR):  $\nu$  3282, 3090, 1731, 1655, 1626, 1597, 1558, 1517, 1444, 1417, 1399, 1350, 1326, 1297, 1258, 1227, 1166, 854, 836, 766, 715 cm<sup>-1</sup>.

## ES 2 289 534 T3

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,77 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,29 (t, 1H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,31 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,24 (m, 1H, aromático), 7,58 (m, 1H, aromático), 7,85 (m, 1H, aromático), 8,14 (d, 2H, J = 8,7 Hz, aromático), 8,42 (d, 2H, J = 8,7 Hz, aromático), 8,58 (m, 1H, aromático), 8,46 (m, 1H, aromático), 8,91 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 12,06 (s, 1H, -NH), 12,72 (s, 1H, -COOH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,1, 31,0, 38,9, 120,5, 120,8, 123,4, 124,1, 128,2, 128,5, 132,2, 138,8, 140,1, 149,4, 162,7, 168,5, 174,2 ppm.

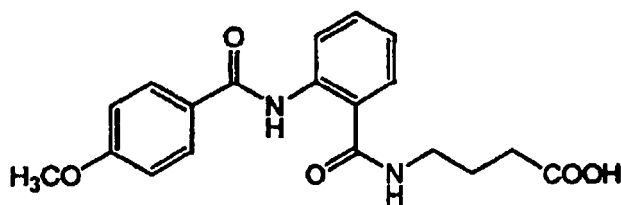
EM m/z (%): 371 (M<sup>+</sup>, 5), 353 (3), 334 (1), 269 (22), 268 (29), 253 (6), 238 (59), 224 (9), 150 (23), 146 (23), 120 (50), 119 (100), 104 (39), 92 (69), 76 (48), 64 (29), 50 (27), 30 (50).

Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Calculado: % C = 58,22; % H = 4,61; % N = 11,32  
Encontrado: % C = 58,15; % H = 4,65; % N = 11,10

### Ejemplo 16

Ácido 4-[2-(4-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 16)



(compuesto 16)

A una suspensión de 2,14 g (9,63 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 8,90 g (82,39 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,25 g (12,36 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,40 g (8,24 mmoles) de cloruro de 4-metoxibenzoílo disueltos en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Esta proporciona 2,32 g (79%) de ácido 4-[2-(4-metoxibenzoilamino)benzoilamino]-butanoico en forma de un sólido color crema.

Pf.: 172-174°C.

IR (ATR):  $\nu$  3320, 2960, 2837, 1720, 1630, 1592, 1532, 1509, 1446, 1301, 1254, 1167, 1096, 1025, 841, 748 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,79 (m, 1H, -CH<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub><sub>1</sub>-CH<sub>2</sub><sub>1</sub>-), 2,31 (t, 0H, J = 7,4 Hz, -CH<sub>2</sub><sub>1</sub>-CO-), 3,33 (m, 1H, -CH<sub>2</sub><sub>1</sub>-N-), 3,83 (s, 2H, -CH<sub>2</sub><sub>2</sub>), 7,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz, aromático), 7,16 (m, 0H, aromático), 7,53 (m, 0H, aromático), 9 (m, 1H, aromático), 7,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz, aromático), 8,65 (m, 1H, aromático), 8,87 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>3</sub><sub>2</sub>-), 12,08 (s, 1H, -NH), 12,49 (s, 1H, -COOH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  24,2, 31,1, 38,7, 55,5, 114,2, 120,0, 120,1, 122,4, 126,7, 128,2, 128,8, 132,1, 139,7, 162,2, 163,9, 168,7, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 356 (M<sup>+</sup>, 4), 338 (9), 319 (3), 253 (19), 252 (18), 238 (5), 209 (5), 135 (100), 119 (35), 107 (7), 92 (22), 74 (28), 64 (11), 50 (7), 41 (10).

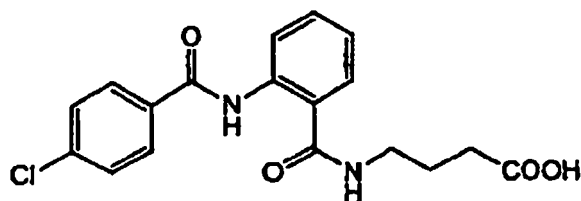
Análisis elemental de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86  
Encontrado: % C = 63,97; % H = 5,63; % N = 7,79

## ES 2 289 534 T3

### Ejemplo 17

Ácido 4-[2-(4-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 17)



(compuesto 17)

A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,35 g (7,70 mmoles) de cloruro de 4-metoxibenzoilo disueltos en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,79 g (65%) de ácido 4-[2-(4-clorobenzoilamino)benzoilamino]-butanoico en forma de un sólido color crema.

P.f.: 182-184°C.

IR (ATR):  $\nu$  3069, 2939, 1692, 1672, 1628, 1592, 1525, 1491, 1444, 1332, 1310, 1284, 1259, 1222, 1180, 1110, 1096, 1011, 902, 845, 756, 745 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,79 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,31 (t, 1H, J = 7,4 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,32 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,54 (m, 1H, aromático), 7,64 (d, 2H, J = 8,5 Hz, aromático), 7,83 (m, 1H, aromático), 7,92 (d, 2H, J = 8,5 Hz, aromático), 8,61 (m, 1H, aromático), 8,89 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 12,07 (s, 1H, -NH), 12,61 (s, 1H, -COOH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,2, 31,1, 38,7, 55,5, 114,2, 120,3, 120,4, 122,9, 128,2, 128,8, 129,0, 132,2, 133,3, 136,9, 139,3, 163,3, 168,6, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 360 (M<sup>+</sup>, 11), 342 (4), 323 (1), 258 (30), 238 (15), 213 (6), 187 (8), 162 (6), 141 (33), 139 (100), 119 (38), 111 (56), 92 (25), 75 (20), 65 (11), 41 (11).

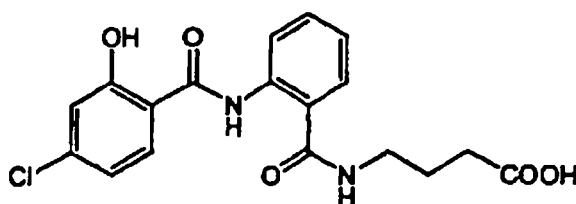
Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; % N = 7,76

Encontrado: % C = 59,71; % H = 4,77; % N = 7,72

### Ejemplo 18

Ácido 4-[2-(4-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 18)



(compuesto 18)

## ES 2 289 534 T3

A una suspensión de 2,00 g (9,00 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se añaden 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,17 g (11,50 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,45 g (7,70 mmoles) de cloruro de 4-cloro-2-hidroxibenzoílo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,35 g (47%) de ácido 4-[2-(4-cloro-2-hidroxibenzoilamino)-benzoilamino]butanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 205-206°C.

IR (ATR):  $\nu$  3319, 3067, 2936, 1688, 1583, 1525, 1494, 1447, 1408, 1350, 1330, 1302, 1261, 1214, 919, 796, 755 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,28 (t, 2H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,01 (m, 2H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,65 (m, 1H, aromático), 7,87 (m, 1H, aromático), 8,46 (m, 1H, aromático), 8,69 (t, 1H, J = 5,12 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 12,07 (Sancho, 3H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO):  $\delta$  24,3, 31,1, 38,6, 116,6, 117,8, 119,3, 121,9, 123,2, 123,9, 128,0, 131,1, 131,7, 137,3, 137,6, 158,4, 163,9, 167,9, 174,2 ppm.

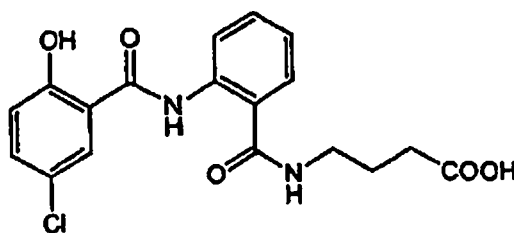
EM m/z (%): 376 (M<sup>+</sup>, 2), 273 (65), 238 (17), 222 (7), 155 (25), 146 (5), 120 (39), 119 (100), 99 (13), 92 (43), 63 (27), 30 (45).

Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado:	% C = 57,38;	% H = 4,59;	% N = 7,43
Encontrado:	% C = 57,19;	% H = 4,57;	% N = 7,41

Ejemplo 19

Ácido 4-[2-(5-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 19)



(compuesto 19)

A una suspensión de 2,30 g (10,4 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se añaden 9,56 g (88,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,34 g (13,30 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,67 g (8,85 mmoles) de cloruro de 5-cloro-2-hidroxibenzoílo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 0,95 g (29%) de ácido 4-[2-(5-cloro-2-hidroxibenzoilamino)-benzoilamino]butanoico en forma de un sólido blanco.

P.f.: 222-223°C.

IR (ATR):  $\nu$  3315, 2958, 1693, 1657, 1594, 1524, 1479, 1447, 1360, 1325, 1303, 1272, 1213, 914, 812, 749 cm<sup>-1</sup>.

## ES 2 289 534 T3

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,28 (t, 2H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,01 (m, 2H, aromático), 7,18 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,50 (m, 1H, aromático), 7,63 (m, 1H, aromático), 7,83 (m, 1H, aromático), 8,43 (m, 1H, aromático), 8,67 (t, 1H, J = 5,5 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,99 (s<sub>ancho</sub>, 3H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,6, 118,9, 120,5, 122,3, 122,8, 123,3, 124,3, 128,0, 129,4, 131,6, 132,9, 137,4, 155,8, 163,1, 167,8, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 376 (M<sup>+</sup>, 3), 273 (100), 238 (22), 155 (18), 120 (40), 119 (80), 99 (13), 92 (46), 63 (26), 30 (35).

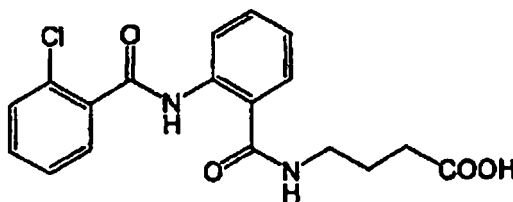
Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Calculado: % C = 57,38; % H = 4,59; % N = 7,43

Encontrado: % C = 57,27; % H = 4,58; % N = 7,41

### Ejemplo 20

Ácido 4-[2-(2-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 20)



(compuesto 20)

A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,35 g (7,70 mmoles) de cloruro de 2-clorobenzoílo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se elimina a presión reducida. El producto en bruto se lava varias veces con éter y finalmente se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,27 g (36%) de ácido 4-[2-(2-clorobenzoilamino)benzoilamino]-butanoico en forma de un sólido marrón.

P.f.: 110-112°C.

IR (ATR): ν 3308, 1730, 1659, 1627, 1598, 1560, 1513, 1445, 1433, 1310, 1287, 1255, 1168 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,26 (t, 2H, J = 7,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,21 (m, 1H, aromático), 7,51 (m, 4H, aromático), 7,65 (m, 1H, aromático), 7,79 (m, 1H, aromático), 8,53 (m, 1H, aromático), 8,82 (s<sub>ancho</sub>, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,89 (s, 1H, -COOH), 12,05 (s, 1H, -NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,1, 38,6, 120,4, 121,1, 123,3, 127,6, 128,2, 128,9, 129,8, 130,2, 131,7, 132,0, 136,3, 138,5, 164,3, 168,2, 174,1 ppm.

EM m/z (%): 360 (M<sup>+</sup>, 1), 342 (7), 289 (9), 269 (8), 257 (50), 213 (57), 178 (16), 139 (97), 120 (22), 119 (100), 111 (60), 85 (67), 75 (81), 63 (32), 50 (63), 30 (76).

Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

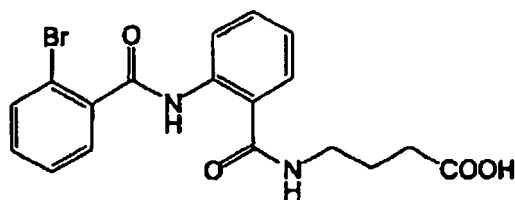
Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; % N = 7,76

Encontrado: % C = 59,95; % H = 4,77; % N = 7,68

## ES 2 289 534 T3

### Ejemplo 21

Ácido 4-[2-(2-bromobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 21)



(compuesto 21)

A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,68 g (7,70 mmoles) de cloruro de 2-bromobenzoilo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado, el sólido resultante se filtra y se lava varias veces con agua y con éter. Finalmente se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 1,95 g (63%) de ácido 4-[2-(2-bromobenzoilamino)benzoilamino]butanoico en forma de un sólido color crema.

Pf.: 117-118°C.

IR (ATR):  $\nu$  3280, 3176, 1731, 1654, 1628, 1598, 1557, 1510, 1444, 1428, 1312, 1286, 1251, 1166, 743, 664 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,74 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,26 (t, 2H, J = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,23 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,21 (m, 1H, aromático), 7,45 (m, 1H, aromático), 7,53 (m, 2H, aromático), 7,61 (m, 1H, aromático), 8,53 (m, 1H, aromático), 8,81 (t, 1H, J = 5,28 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 11,84 (s, 1H, -COOH), 12,03 (s, 1H, -NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  24,1, 31,1, 38,6, 118,6, 120,4, 121,1, 123,3, 128,1, 128,2, 128,7, 131,7, 132,0, 133,2, 138,5, 138,6, 165,2, 168,1, 174,2 ppm.

EM C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>79</sup>Br m/z (%): 404 (M<sup>+</sup>, 1), 303 (32), 257 (20), 238 (20), 221 (22), 185 (100), 178 (12), 157 (31), 143 (26), 119 (60), 90 (31), 76 (41), 63 (32), 50 (39).

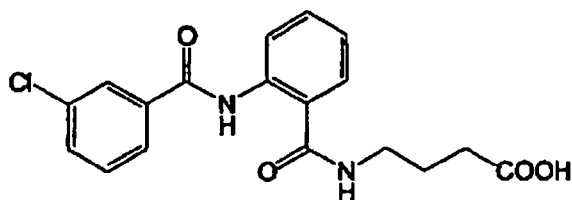
Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: % C = 53,35; % H = 4,23; % N = 6,91

Encontrado: % C = 53,32; % H = 4,26; % N = 6,89

### Ejemplo 22

Ácido 4-[2-(3-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico (compuesto 22)



(compuesto 22)

A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) de ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se añaden 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y la reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después se coloca el matraz en un baño de hielo y se añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,35 g (7,70 mmoles) de cloruro de 3-clorobenzoilo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno seco. La

## ES 2 289 534 T3

reacción se deja agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida, se añaden al producto en bruto 30 ml de NaOH al 10% y la mezcla se sigue agitando hasta que el aceite haya desaparecido por completo. Se acidifica inmediatamente con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se elimina a presión reducida. El producto en bruto se lava varias veces con éter y finalmente se purifica por recristalización (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ésta proporciona 0,83 g (30%) de ácido 4-[2-(3-clorobenzoilamino)benzoilamino]-butanoico en forma de un sólido color crema.

P.f.: 165-166°C

IR (ATR):  $\nu$  3307, 3159, 1741, 1721, 1669, 1626, 1589, 1523, 1447, 1419, 1326, 1308, 1256, 1180, 759 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,78 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,30 (t, 2H, J = 7,0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO-), 3,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 7,21 (m, 1H, aromático), 7,56 (m, 1H, aromático), 7,65 (m, 1H, aromático), 7,71 (m, 1H, aromático), 7,84 (m, 2H, aromático), 7,91 (m, 1H, aromático), 8,57 (m, 1H, aromático), 8,88 (t, 1H, J = 5,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 12,05 (s, 1H, -COOH), 12,57 (s, 1H, -Ph-NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO):  $\delta$  24,1, 31,1, 38,6, 120,4, 121,1, 123,3, 127,6, 128,2, 128,9, 129,8, 130,2, 131,7, 132,0, 136,3, 138,5, 164,3, 168,2, 174,1 ppm.

EM m/z (%): 360 (M<sup>+</sup>, 8), 323 (5), 258 (38), 238 (41), 213 (19), 139 (100), 120 (64), 119 (95), 111 (96), 92 (55), 75 (40), 65 (32), 50 (28), 39 (39).

Análisis elemental de C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; % N = 7,76

Encontrado: % C = 59,87; % H = 4,78; % N = 7,76

La actividad de los compuestos de los ejemplos antes descritos se estudió en animales de acuerdo con el siguiente modelo experimental:

### 1. *Objetivo y fundamento*

Evaluación de la absorción del producto de ensayo cuando se administra a ratas por vía intracolónica en presencia o ausencia de adyuvantes. La concentración en plasma se mide determinando la capacidad de inhibición del factor Xa. Se usa la rata puesto que constituye una de las especies comúnmente usadas en este tipo de ensayo.

### 2. *Descripción del procedimiento de ensayo*

#### 2.1 *Sistema experimental*

- ◆ Descripción: Ratas Wistar macho adquiridas de un proveedor acreditado
- ◆ Peso 200-250 g
- ◆ Edad 9 a 11 semanas

#### 2.2. *Modo de administración*

Una administración intracolónica.

#### 2.3. *Niveles de dosificación y volumen de administración*

- ◆ Nivel de dosificación 30 mg/kg de producto de ensayo + 30 mg/kg de adyuvante
- ◆ Volumen de administración 1 ml/kg

#### 2.4. *Vehículo*

Propilenglicol al 25% (v/v) en agua bidestilada. Después de disolver el producto de ensayo junto con el adyuvante, si procede, se ajusta el pH a aproximadamente 7,4 con NaOH.

## ES 2 289 534 T3

### 2.5. *Diseño experimental*

Los animales permanecen en ayudas durante aproximadamente 18 h con libre acceso a agua.

5 Los animales se distribuyen aleatoriamente en los diferentes grupos experimentales, dejando un animal de reserva por grupo:

10 El día del ensayo se administran los tratamientos por vía intracolónica tras anestesia con cetamina. La administración se realiza usando un catéter de aproximadamente 8 cm conectado a una jeringuilla de 1 ml. El catéter se introduce completamente en el colon a través del ano y el producto de ensayo se administra lentamente en el colon.

Una vez administrado el producto de ensayo se extrae en los tiempos establecidos en la tabla una muestra de sangre citrada (3,8% en una relación de 1:9) mediante punción intracardiaca bajo anestesia con cetamina.

15 Centrifugación de la sangre: 3.000 rpm, 10 minutos, 4°C. El plasma se congela ( $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) hasta que se determine la actividad anti-factor X.

20 Se incluye un grupo control que no recibe tratamiento, únicamente se extrae una muestra de sangre por animal en las mismas condiciones que en el grupo de tratamiento, que se considera el valor inicial de la actividad anti-Xa.

La actividad anti-Xa se ensaya mediante el procedimiento cromogénico (kit de ensayo de la actividad anti-FXa).

### 3. *Evaluación de los resultados*

25 Para cada parámetro se calcula la media, la desviación típica relativa (RSD) y el error típico de la media de cada grupo experimental. Si se considera adecuado se pueden comparar los valores obtenidos en los diferentes grupos experimentales mediante un análisis estadístico.

30

35

40

45

50

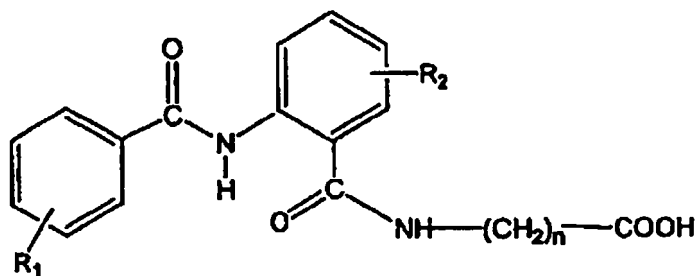
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Diamidas de aminoácidos en posición no  $\alpha$  de fórmula (1)

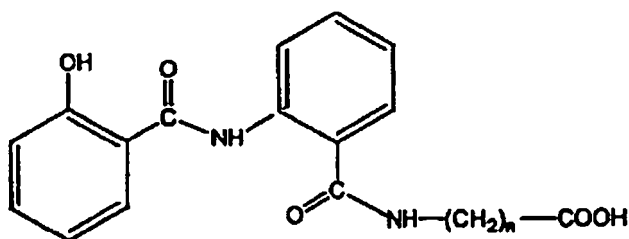


$$n = 2 \text{ a } 8$$

(1)

en la que  $R_1$  se selecciona del grupo constituido por los grupos funcionales halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , bien solos o asociados, y  $R_2$  se selecciona del grupo constituido por los grupos funcionales H, alquilo, halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , que son útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicamente activos.

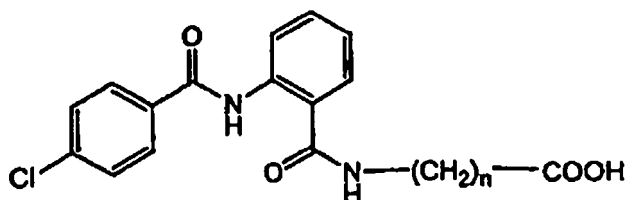
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque presentan la siguiente estructura:



$$n = 2 \text{ a } 8$$

(2)

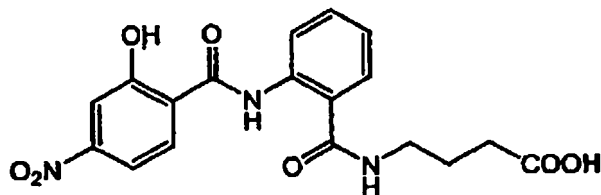
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque presentan la siguiente estructura:



$$n = 2 \text{ a } 8$$

(3)

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque presentan la siguiente estructura:



(4)

15

5. Composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizadas** porque comprenden oligosacáridos de heparina y al menos un compuesto de fórmula (1).

20

6. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizadas** porque comprenden compuestos de fórmula (2) y oligosacáridos de glucosaminoglucanos.

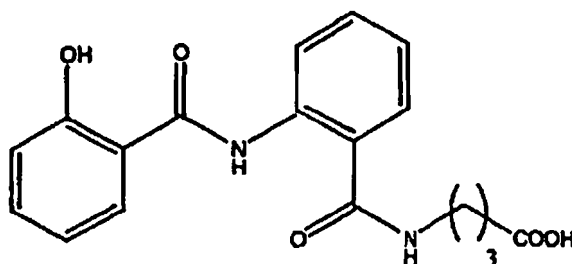
25

7. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizadas** porque comprenden compuestos de fórmula (3) y oligosacáridos de glucosaminoglucanos.

8. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizadas** porque comprenden compuestos de fórmula (4) y oligosacáridos de glucosaminoglucanos.

30

9. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6, **caracterizadas** porque comprenden al menos un compuesto de estructura

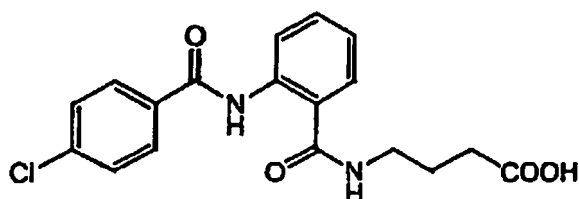


45

y bemiparina.

10. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 7, **caracterizadas** porque comprenden al menos un compuesto de estructura

50



65

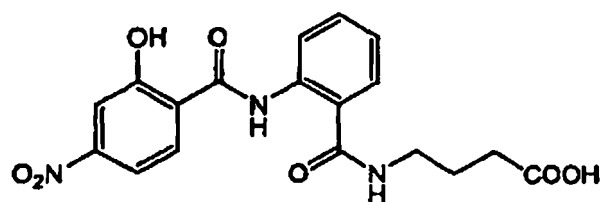
y bemiparina.

65

11. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 8, **caracterizadas** porque comprenden al menos un compuesto de estructura

5

10



y bemiparina.

15

12. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 5 a 11, **caracterizadas** porque comprenden compuestos de fórmula (1) y al menos un agente activo seleccionado del grupo constituido por heparina, dermatán sulfato, condroitín sulfato, heparán sulfato y derivados de oligosacáridos.

20

13. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento antitrombótico.

25

14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo constituido por inflamación, cáncer y alergia.

30

35

40

45

50

55

60

65

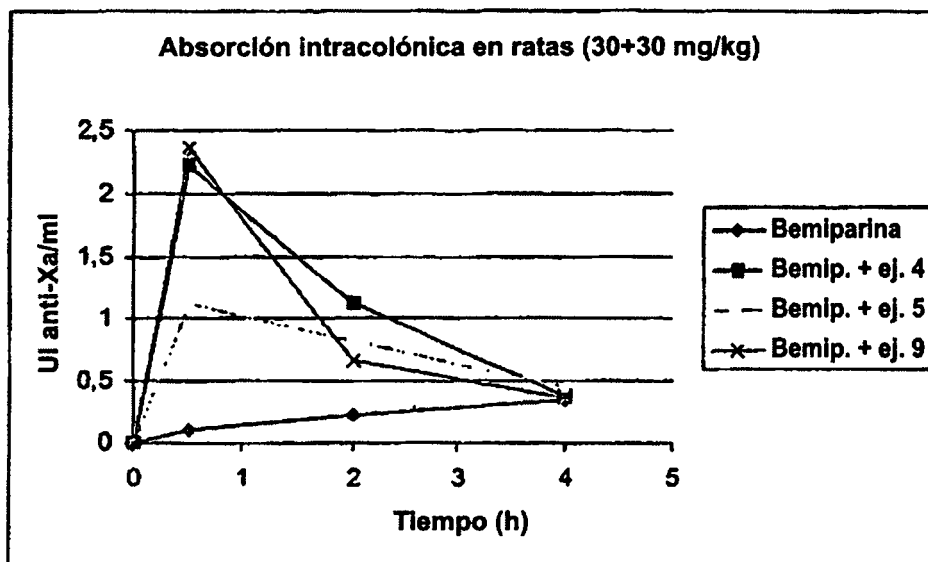


Fig. 1.

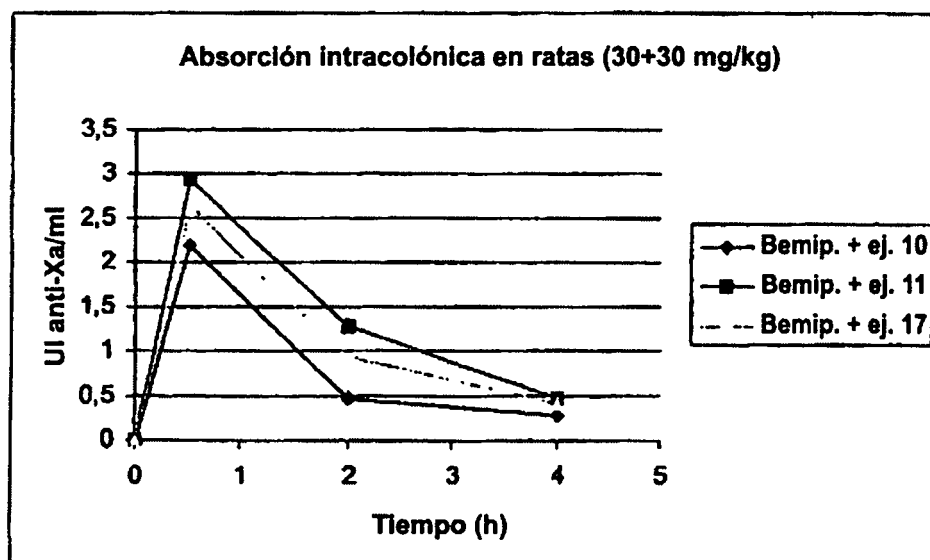


Fig. 2.

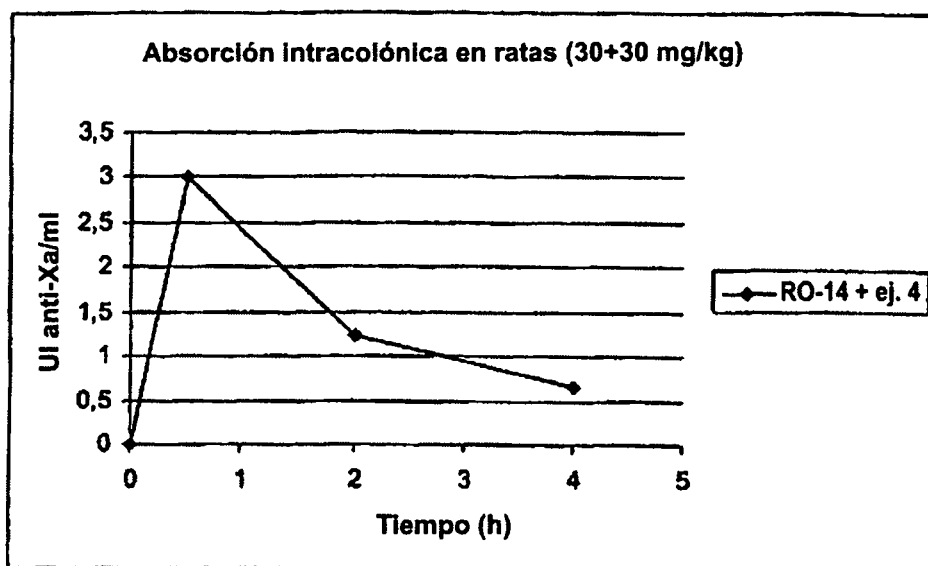


Fig. 3.