



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-6399

54. TÍTULO Diamidas de aminoácidos en posición no
α útiles como adyuvantes para la administración de
agentes biológicos activos.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 233/83, 235/56,
235/64, A61K 47/16, 47/12

71. SOLICITANTE Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.,

DOMICILIO Madrid, España

74. APODERADO Lilia Maria Rodríguez D'Alaman

22. BOGOTÁ, D. C., Enero 24/06

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 142

Radicación: 06006399 00000000

Fecha (ADM): 2006-01-24 17:16:30

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencias: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-02-2006

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2) LICITANTE (71)

Nombre: LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.

Dirección: Calle Julian Camarillo, 35, E-28037 Madrid, España

Nacionalidad o domicilio: Madrid, España

Lugar de constitución: España

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO Cual _____

3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: SARKIS MARDIGUIAN, Jean

Dirección: Calle Julian Camarillo, 35, E-28037 Madrid, España

Nacionalidad o Domicilio: Francés

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/ES2004/000346

Fecha: JULIO 23, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/012230 A1

Fecha: Feb. 10, 2005

6) Título (54) DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICIÓN NO α ÚTILES COMO ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS ACTIVOS

7) Clasificación Internacional: C07C 233/83, 235/56, 235/64, A61K 47/16, 47/12

8) PRIORIDAD

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

España

Julio 28, 2003

P200301781

9) Comprobante de pago N°. 06-3,868 Fecha: Enero 18, 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

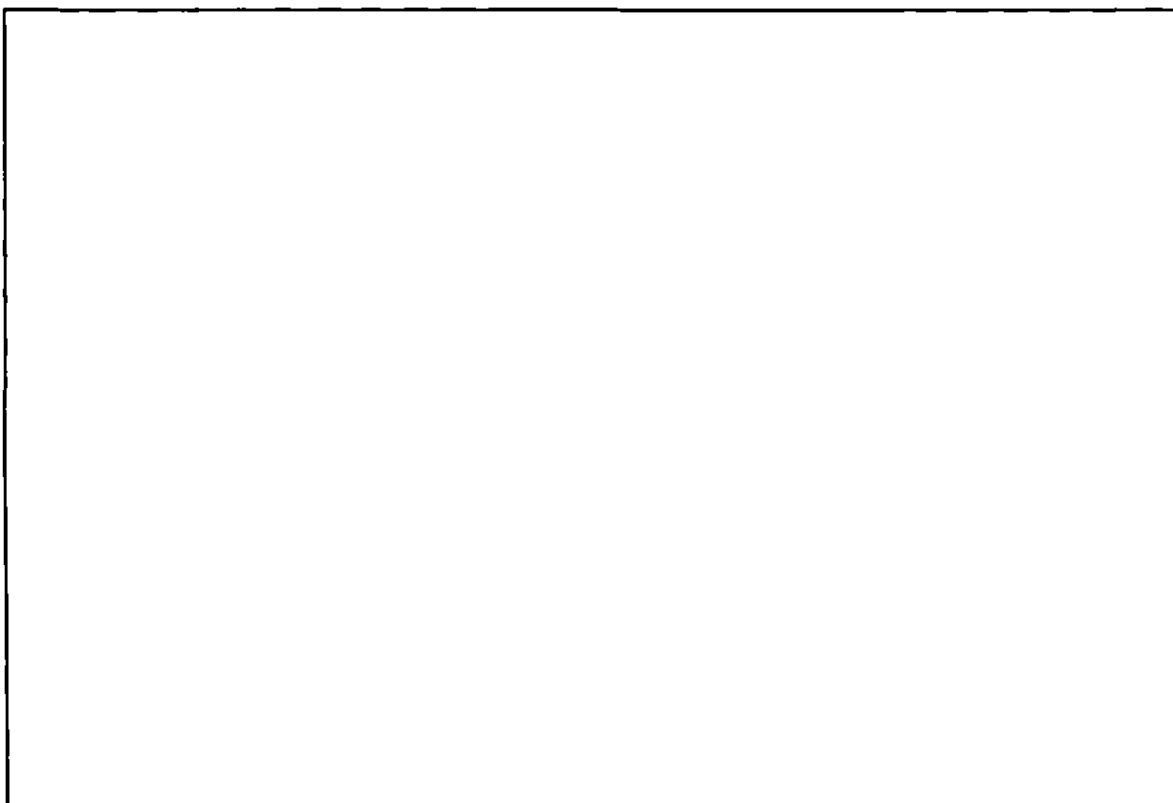
202.

10)

ANEX S

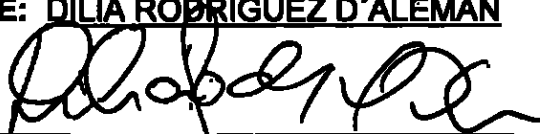
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
1. Reporte internacional de búsqueda
 2. Pettitorio PCT

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

p-587 739 .

202.

D-739
3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 06006299 00000000 Folios: 142
Fecha (MM): 2006-01-24 17:16:30
Tramite : 011 PCT-PATENT JP9 PAGE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

BOLETO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,868
FECHA : ENERO 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50530990	18/01/2006	2,358,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
10 de Febrero de 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/012230 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 233/83, 235/56, 235/64, A61K 47/16

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2004/000346

(22) Fecha de presentación internacional:
23 de Julio de 2004 (23.07.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200301781 28 de Julio de 2003 (28.07.2003) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS FARMACEUTICOS BOVI, S.A.
[ES/ES]; Calle Julian Camarillo, 35, E-28037 Madrid
(ES).

(72) Inventor: e

(73) Inventor/Solicitante (para US solamente): SARKIS
MARDIGUIAN, Jean [FR/US]; Calle Julián Camarillo,
35, E-28037 Madrid (ES).

(74) Mandatarios: CARVAJAL Y URQUILLO, Iñaki; C/O
CLARK, MODET & CO., Goya, 11, 28001 MADRID
(ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, GU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), europea (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: AMINO ACID DIAMIDES IN NON ALPHA POSITION USEFUL AS ADJUVANTS FOR THE ADMINISTRATION
OF ACTIVE BIOLOGICAL AGENTS

(54) Título: DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO α UTILES COMO ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRA-
CION DE AGENTES BIOLOGICOS ACTIVOS

(57) Abstract: The invention relates to amino acid diamides in non- α position of formula (1), wherein R_1 is selected from amongst
the group consisting of functional groups alkyl, halogen, NO_2 , OH, OCH_3 , either alone or associated and R_2 is selected from the group
consisting of functional groups H, alkyl, halogen, NO_2 , OH, OCH_3 , which are useful as adjuvants for the administration of active
biological agents. The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing said diamides of formula (1) and to their
use for the production of a medicament for the treatment of a disease selected from amongst the group consisting of inflammation,
cancer and allergy.

(57) Resumen: Diamidas de aminoácidos en posición no α de fórmula (1), en donde R_1 se selecciona del grupo formado por los
grupos funcionales alquil, halógeno, NO_2 , OH, OCH_3 , solos o asociados y R_2 se selecciona del grupo formado por los grupos funcio-
nales H, alquil, halógeno, NO_2 , OH, OCH_3 , útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos, así como
composiciones farmacéuticas que contienen dichas diamidas de fórmula (1) y el uso de las mismas para la fabricación de medica-
mentos antitumorales y para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que se selecciona del grupo
formado por inflamación, cáncer y alergia.

WO 2005/012230 A1

DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO α UTILES COMO
ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS
ACTIVOS

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas diamidas de aminoácidos en posición no α útiles como adyuvantes para la administración de ingredientes activos biológicos. Los compuestos según la invención facilitan la administración oral, intra-duodenal, intracolónica y pulmonar de heparina, heparinas de bajo peso molecular,
10 heparinas de muy bajo peso molecular y otros glicosaminoglicanos y derivados.

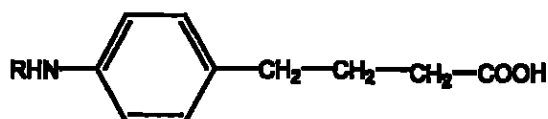
ESTADO DE LA TÉCNICA

La heparina se usa actualmente en administración parenteral para prevención
15 y tratamiento de la trombosis venosa profunda. La heparina y los derivados relacionados resultan ineficaces o se destruyen en el tracto gastro-intestinal por hidrólisis ácida o enzimática. Adicionalmente, el tamaño y la carga iónica de las moléculas podrían impedir la absorción.

Se han empleado varios adyuvantes (por ejemplo, agentes tensoactivos no
20 iónicos) para mejorar la absorción oral de la heparina. Recientemente, se han utilizado aminoácidos modificados para facilitar la administración de varios agentes biológicos, en particular la heparina (WO 98/34632, WO 01/51454, WO 97/38480).

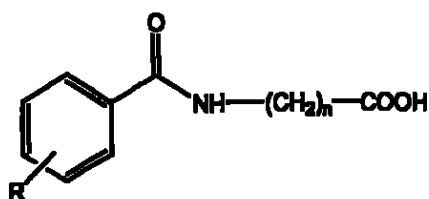
Estos compuestos son esencialmente derivados del ácido 4-amino-fenilbutírico:

25



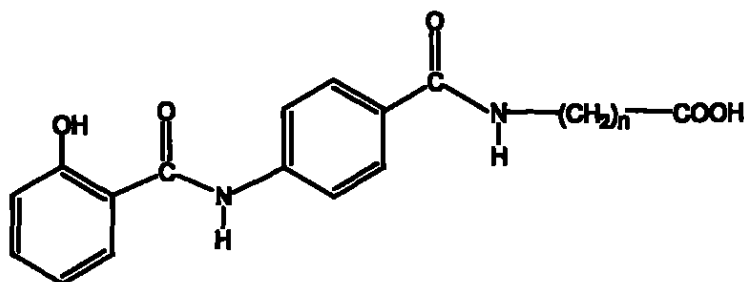
Estructura A

y varias amidas tales como:



Estructura B

En particular los derivados siguientes



Estructura C

- 15 Se reivindican como agentes que facilitan la absorción oral de productos biológicos, fundamentalmente los derivados relativos a $n=2$ y $n=5$ (WO 97/36480)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

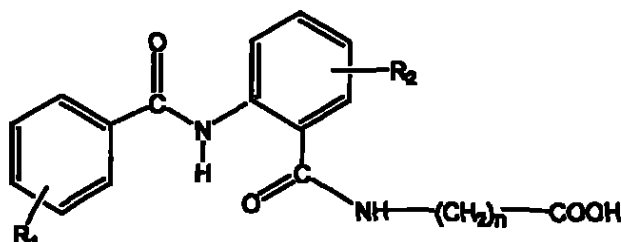
20

En el marco de sus investigaciones sobre la absorción oral de la heparina, la solicitante ha descubierto una nueva familia de productos químicos que facilitan y

aumentan considerablemente la absorción oral de la heparina y de sus derivados de bajo peso molecular, sobre todo por la vía colónica.

Estos productos tienen la estructura siguiente

5

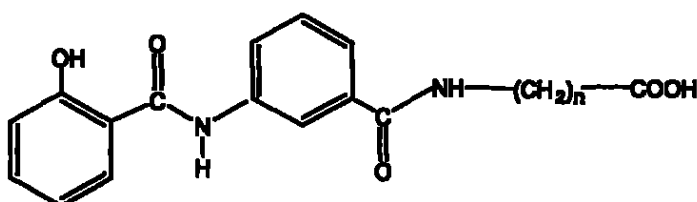


en la cual: $n = 2$ a 8

10

en donde R_1 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales alquil, halógeno, NO_2 , OH , OCH_3 solos o asociados y R_2 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales H, alquil, halógeno, NO_2 , OH , OCH_3 .

- 15 Estos productos son nuevos. Las Investigaciones llevadas a cabo por la solicitante han demostrado la originalidad de la estructura. En efecto, la solicitante ha podido demostrar que los productos precedentemente mencionados, estructura C, $n=3$ (ejemplo 1) y $n=5$ (ejemplo 2), sintetizados por la solicitante no tienen ningún efecto sobre la absorción colónica en la rata de una heparina de bajo peso molecular (bemiparina). Del mismo modo los productos que tienen la estructura D, $n=3$
- 20 (ejemplo 3).



Estructura D

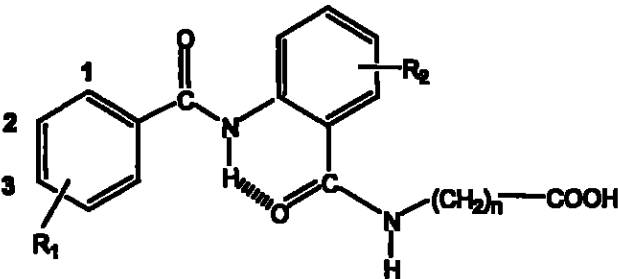
sintetizados por la solicitante no tienen ningún efecto sobre la absorción colónica de bemiparina (ver tabla 1).

En la tabla 1, se muestra la Actividad anti Xa/ml en plasma tras administración intracolónica en rata de Bemiparina y de la asociación de Bemiparina junto con los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3, tal y como se muestra en la misma:

Tratamiento	Vía admón.	Dosis (mg/kg)	Tiempo post-administración (h)		
			0.5	2	4
Bemiparina	Intracolónica	30	0.103	0.222	0.345
Beml. + ej. 1	Intracolónica	30 + 30	0.299	0.196	0.147
Beml. + ej. 2	Intracolónica	30 + 30	0.367	0.193	0.111
Beml. + ej. 3	Intracolónica	30 + 30	0.520	0.316	0.240

(Tabla 1)

Estos resultados tienden a mostrar la importancia de la unión hidrógeno entre los átomos O e H de los productos de la invención.



Otra característica de la invención se refiere a la importancia de la naturaleza y de la posición del sustituyente R₁ así como de la longitud de la cadena (valor de n).

La solicitante ha descubierto también que los derivados que tienen los sustituyentes Cl o NO₂ en posición 3 son por lo menos tan activos como los derivados que tienen un OH en posición 1.

5

Entre los productos de la invención los productos preferidos son los que corresponden a n=3 y a los sustituyentes OH (ejemplo 4), Cl (ejemplo 17), NO₂ (ejemplo 11).

10 Los productos de la invención son utilizables en forma de ácido o en forma de sal soluble, biológicamente aceptable, o bien de una composición farmacéutica conteniendo una heparina o un derivado de heparina (éster, amida, oligosacáridos, etc) así como un adyuvante conocido por su acción favorable (polietilenglicol, alginato, quitosán y derivados, propilenglicol, carbopol, etc).

15

Una de las composiciones preferidas consiste en asociar uno de los productos descritos anteriormente con una heparina de bajo peso molecular como bemiparina para un uso por vía oral en la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa y arterial.

20

Otra aplicación de los productos de la invención consiste en asociarlos a cualquier derivado no anticoagulante de la heparina para una utilización por vía oral en ámbitos tales como la inflamación, la alergia y el cáncer.

25 De un modo general los productos de la invención favorecen la absorción oral, sobre todo por la vía colónica, de glicosaminoglicanos y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

Las propiedades de los productos de la invención han sido estudiadas en un modelo
30 experimental descrito más adelante y que consiste en medir la absorción intracolónica en la rata de una heparina de bajo peso molecular, bemiparina, de

masa molecular media de alrededor de 3.500 daltons y de actividad anti – Xa de alrededor de 100 unidades/mg.

Los resultados obtenidos muestran, en particular para los productos de los ejemplos 4 (ver figura 1), 11 y 17 (ver figura 2), un fuerte aumento de la absorción de bemiparina medida por la actividad plasmática anti – Xa.

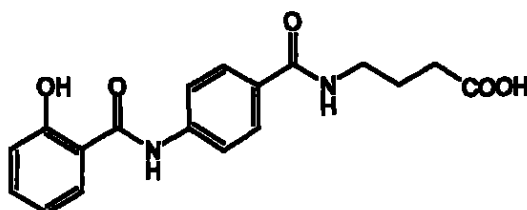
En la Figura 1 se aprecia la absorción intracolónica en rata de bemiparina y de los compuestos de los ejemplos 4, 5 y 9, que se muestran más adelante.

En la Figura 2 se aprecia la absorción intracolónica en rata de los compuestos de los ejemplos 10, 11 y 17, que se muestran más adelante.

Otra ventaja de los productos de la invención y de su interés como agentes que aumentan la absorción oral de oligosacáridos derivados de la heparina ha sido demostrada por el estudio de la absorción intracolónica de una heparina de muy bajo peso molecular, RO-14, (2.500 daltons, 80 a 100 unidades anti – Xa/mg). La composición farmacéutica RO-14 + producto del ejemplo 4 (ver figura 3), muestra una actividad anti – Xa elevada y de larga duración.

En la Figura 3 se muestra la absorción intracolónica en rata de asociación de la composición farmacéutica RO-14 junto con el producto del ejemplo 4.

A continuación se ofrecen una serie de ejemplos con el fin de clarificar la invención, sin carácter limitativo sobre el alcance de la invención. Estos ejemplos describen el procedimiento de preparación de los compuestos 1 a 22 indicados a continuación, así como su efecto potenciador de la absorción intracolónica de la heparina de bajo peso molecular, Bemiparina.

Ejemplo 1.**Ácido 4-[4-(hidroxibenzilamino)benzilamino]butanoico. (compuesto 1).**

5

(compuesto 1)

- A una disolución de 4,41 g (18,69 mmoles) de 4-(4-aminobenzilamino)butanoato de metilo disueltos en 80 ml de acetato de etilo, se le adiciona muy lentamente, 2,49 g (15,97 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzilo disuelto en 10 ml de acetato de etilo. A continuación, se añade 1,61 g (15,97 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido.
- Seguidamente, se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,48 g (27%) de ácido 4-[4-(2-hidroxibenzilamino)benzilamino]butanoico como sólido blanco.

- P. f.: 211-213 °C

IR (KBr): ν 3380, 2970, 2880, 1700, 1685, 1620, 1540, 1510, 855, 770, 750, 695 cm⁻¹

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-), 2.27 (t, 2 H, J = 7,2 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromáticos), 7.43 (m, 1 H, aromáticos), 7.79 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7.85 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7.94 (m, 1 H, aromáticos), 8.39 (t, 1 H, J = 5,3 Hz, -NH-CH₂-), 10.51 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): 24,6, 31,8, 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

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

Análisis elemental de $C_{18}H_{19}N_2O_3$

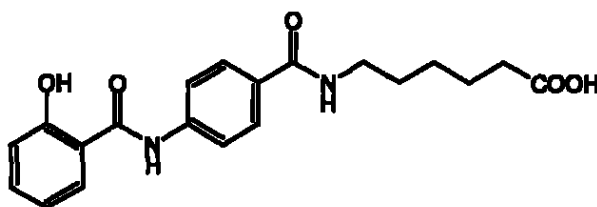
5

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

Encontrado: % C = 63,10; % H = 5,32; % N = 8,04

Ejemplo 2.

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



(compuesto 2)

- 15 A una disolución de 2,81 g (10,64 mmoles) de 6-(4-aminobenzoilamino)hexanoato de metilo disueltos en 50 ml de acetonitrilo, se le adiciona muy lentamente, 1,42 g (8,10 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoilo disuelto en 5 ml de acetonitrilo. A continuación, se añade 0,92 g (9,10 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,11 g (33%) de ácido 6-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico como sólido blanco.
- 20
- 25

P.f.: 201-203 °C

IR (KBr): ν 3330, 3050, 2950, 2880, 2570, 1700, 1675, 1600, 1540, 855, 770, 750 cm^{-1}

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,32 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,51 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,20 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,23 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 1 H, aromáticos), 7,78 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, aromáticos), 7,84 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, aromáticos), 7,93 (m, 1 H, aromáticos), 8,35 (t, 1 H, $J = 5,1$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 10,51 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$), 11,62 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 11,95 (s, 1 H, $-\text{COOH}$) ppm

^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 14,2, 24,5, 25,5, 28,6, 34,1, 60,3, 68,5, 114,3, 125,8, 164,1, 173,5 ppm

EM m/z (%) 283 (M-18, 3), 238 (4), 218 (2), 172 (5), 143 (20), 115 (16), 97 (49), 69 (100), 55 (49), 41 (65)

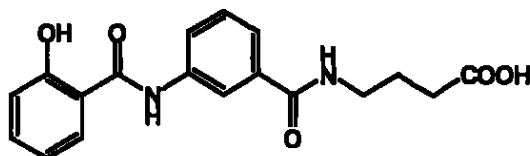
Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

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

Encontrado: % C = 64,51; % H = 5,88; % N = 7,45

Ejemplo 3.

Ácido 4-[3-(2-hidroxibenzamino)benzamino]butanoico. (compuesto 3).



(compuesto 3)

A una disolución de 2,60 g (11,00 mmoles) de 4-(3-aminobenzamino)butanoato de metilo disueltos en 25 ml de acetato de etilo se le adiciona, muy lentamente 1,40 g (10,00 mmoles) de cloruro 2-hidroxibenzílico disuelto en 5 ml de acetato de etilo. A continuación, se añade 1,00 g (10,00 mmoles) de Et_3N (triethylamina) y la mezcla de

reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se le añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava
 5 varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,60 g (48%) de ácido 4-[3-(2-hidroxibenzollamino) benzollamino]butanolco como sólido blanco.

P.f. : 172-174 °C

10 IR(ATR): ν 3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm^{-1}

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,77 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz, -CH₂-), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, -CH₂-CO-), 3,28 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 2 H, aromáticos), 7,59 (m, 1 H, aromáticos), 7,87 (m, 1 H, aromáticos), 7,98 (m, 1 H, aromáticos)
 15 8,12 (m, 1 H, aromáticos), 8,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz, -NH-CH₂-), 10,50 (s, 1 H, -NH-) ppm

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 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⁺-104, 61), 210 (3), 186 (2), 160 (3), 137 (9), 119 (100), 120 (30),
 20 92 (50), 91 (12), 85 (31)

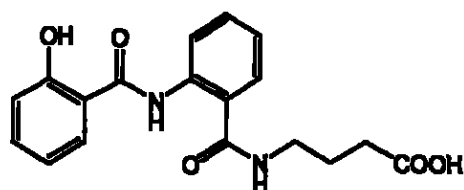
Análisis elemental de C₁₈H₁₈N₂O₃

Calculado: % C = 63,14; % H = 5,31; % N = 8,18
 25 Encontrado: % C = 63,01; % H = 5,23; % N = 8,21

Ejemplo 4.

Ácido 4-[2-(2-hidroxibenzollamino)benzollamino]butanolco. (compuesto 4)

11



(compuesto 4)

5 A una suspensión de 20,36 g (91,71 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 200 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 42,33 g (391,92 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 11,87 g (117,57 mmoles) de trietilamina y una disolución de 15,52 g (78,38

10 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 20 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 200 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 21,66 g (81 %) de ácido 4-[2-(2-hidroxibenzoylamino)benzoylamino]butanoico como sólido blanco.

20 P.f. : 173-174 °C

IR(ATR): ν 3322, 2925, 2852, 1688, 1652, 1633, 1597, 1529, 1448, 1260, 1228, 756 cm^{-1}

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,76 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz, -CH₂-), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, -CH₂-CO-), 3,27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,20 (m, 1 H, aromático), 7,42 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,68 (m, 1 H, aromático), 7,83 (m, 1 H, aromático) 8,48 (m, 1 H, aromático), 8,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz, -NH-CH₂-), 11,62 (s ancho, 1 H, -OH), 12,03 (s ancho, 1 H, -COOH), 12,19 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

25

^{13}C RMN (DMSO, 200 MHz): δ 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^+ , 5), 265 (4), 239 (100), 222 (11), 121 (50), 120 (64), 119 (62), 92 (54), 77 (10), 65 (53), 39 (39)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$

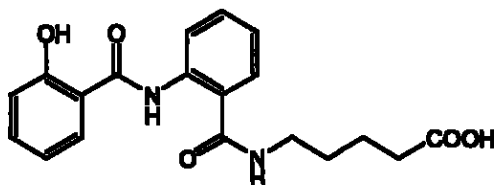
Calculado: % C = 63,15; % H = 5,30; % N = 8,18

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

10

Ejemplo 5.

Ácido 5-[2-(2-hidroxibenzilamino)benzilamino]pentanoico. (compuesto 5).



15

(compuesto 5)

A una suspensión de 1,81 g (6,81 mmoles) del ácido 5-(2-aminobenzilamino)pentanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,41 g (11,94 mmoles) de cloruro de trimetilililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,88 g (8,73 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,15 g (5,82 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 20 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se

filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,26 g (61 %) de ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]pentanoico como sólido blanco.

5 P.f.: 168-170 °C

IR (ATR): ν 3310, 1698, 1648, 1626, 1597, 1521, 1269, 1223, 1139, 746 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,54 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,21 (t, 2 H, J = 7,2 Hz, -CH₂-CO), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,40 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 1 H, aromático), 7,67 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,47 (m, 1 H, aromático), 8,72 (t, 1 H, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 11,62 (s, 1 H, -OH), 11,98 (s, 1 H, -COOH), 12,18 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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

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

Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₅

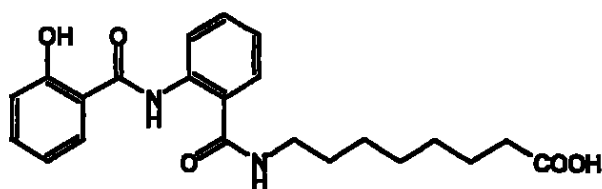
20 Calculado: % C = 64,04; % H = 5,88; % N = 7,88

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

Ejemplo 6.

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

25



30

(compuesto 6)

A una suspensión de 2,00 g (7,20 mmoles) del ácido 8-(2-aminobenzollamino)octanoico en 25 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,36 g (12,60 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,93 g (9,22 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,21 g (6,15 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 20 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,41 g (58 %) de ácido 8-[2-(2-hidroxibenzollamino)benzollamino]octanoico como sólido blanco.

P.f.: 124-125 °C

IR (ATR): ν 3310, 2931, 2855, 1698, 1654, 1627, 1585, 1526, 1495, 1448, 1409, 1361, 1315, 1268, 1222, 1196, 1168 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,25 (m, 6 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,46 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,14 (t, 2 H, J = 7,5 Hz, -CH₂-CO), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,95 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,44 (m, 1 H, aromático), 8,67 (t, 1 H, J = 5,7 Hz, -NH-CH₂-), 11,61 (s, 1 H, -OH), 11,90 (s, 1 H, -COOH), 12,13 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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

EMI m/z (%): 398 (M⁺, 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 $C_{19}H_{23}N_2O_5$

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

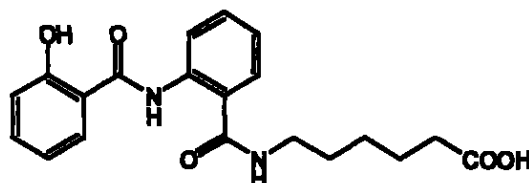
5

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

Ejemplo 7.

Ácido 6-[2-(2-hidroxibenzilamino)benzilamino]hexanoico. (compuesto 7).

10



(compuesto 7)

- 15 A una suspensión de 0,30 g (1,20 mmoles) del ácido 6-(2-aminobenzilamino)hexanoico en 5 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 0,23 g (2,10 mmoles) de cloruro de trimetilasililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,15 g (1,53 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,20 g (2,05 mmoles) del
- 20 cloruro de 2-acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 10 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el
- 25 sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 0,24 g (62 %) de 6-[2-(2-hidroxibenzilamino)benzilamino]hexanoico como sólido blanco.

P.f.: 165-167 °C

IR (ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1380, 1272, 903, 815, 759 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,31 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,51 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,17 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3,24 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,66 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,69 (s ancho, 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,61 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 11,93 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,16 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$) ppm

^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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^+-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)

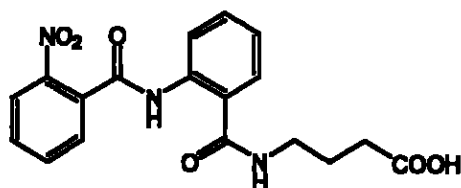
Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

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-nitrobenzollamino)benzollamino]butanoico. (compuesto 8).



(compuesto 8)

A una suspensión de 3,90 g (17,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzollamino)butanico en 40 ml de acetato de etilo seco se le adicionan 3,26 g (17,58 mmoles) de cloruro de 2-nitrobenzollo disuelto 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. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml de NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con HClcc y se extrae el producto con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se reorganiza con éter seco obteniéndose un sólido blanco. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 3,34 g (51%) del ácido 4-[2-(2-nitrobenzollamino)benzollamino]butanico como sólido blanco.

15 P.f.: 142-144 °C

IR (ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,26 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, -CH₂-CO-), 3,24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 7,24 (m, 1 H, aromático), 7,58 (m, 1 H, aromático), 7,80 (m, 4 H, aromáticos), 8,10 (m, 1 H, aromático), 8,38 (m, 1 H, aromático), 8,82 (s_{ancha}, 1 H, -NH-CH₂-), 12,02 (s, 1 H, -COOH), 12,08 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

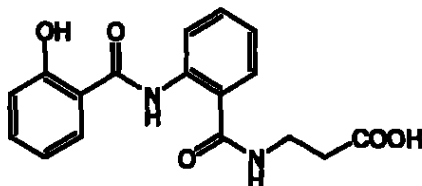
¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,0, 38,6, 120,8, 121,6, 123,6, 124,6, 128,2, 128,3, 131,5, 131,98, 132,02, 134,1, 138,3, 147,1, 163,3, 168,1, 174,1 ppm

25 EM m/z (%): 371 (M⁺, 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)

Análisis elemental de C₁₈H₁₇N₃O₆

30 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-hidroxibenzoylamino)benzoylamino]propanoico. (compuesto 9).**

(compuesto 9)

A una suspensión de 0,5 g (2,40 mmoles) del ácido 3-(2-aminobenzoylamino)propanoico en 10 mL de cloruro de metileno seco se le
 10 adicionan 0,45 g (4,20 mmoles) de cloruro de trimetilсилиlo y se deja la reacción a reflujo y bajo argón durante 2 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,31 g (3,07 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,40 g (2,05 mmoles) del cloruro de 2-acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo
 15 y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,37
 20 g (56 %) de 3-[2-(2-hidroxibenzoylamino)benzoylamino]propanoico como sólido blanco.

P.f.: 200-202 °C

IR (ATR): ν 3331, 3051, 2657, 1718, 1649, 1626, 1593, 1523, 1269, 1225, 904, 853,
 25 749 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 2,52 (t, 2 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,46 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,85 (m, 1 H,

aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,79 (s, 1 H, $\text{-NH-CH}_2\text{-}$), 11,61 (s, 1 H, -OH), 12,15 (s, 1 H, -COOH), 12,25 (s, 1 H, -NH-Ph), ppm

^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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

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

Análisis elemental de $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$

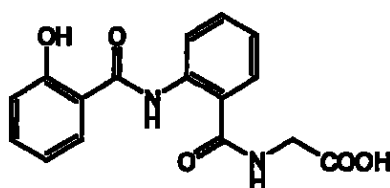
10 Calculado: % C = 62,19; % H = 4,91; % N = 8,53

Encontrado: % C = 61,82; % H = 4,72; % N = 8,39

Ejemplo 10.

Ácido 2-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzollamino]etanolico. (compuesto 10).

15



(compuesto 10)

20

A una suspensión de 4,74 g (24,44 mmoles) del ácido 2-(2-aminobenzollamino)etanolico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 5,05 g (4,28 mmoles) de cloruro de trimetilililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 25 3,16 g (31,32 mmoles) de trietilamina y una disolución de 4,13 g (20,88 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le

añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 3,54 g (54 %) de ácido 2-[2-(2-hidroxibenzollamino) benzollamino]etanolico como sólido blanco.

P.f.: 222-224 °C

IR (ATR): ν 3286, 2978, 1730, 1650, 1627, 1598, 1584, 1528, 1242, 900, 835, 752 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 3,95 (d, 2 H, J = 4,9 Hz, -CH₂-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,55 (m, 1 H, aromático), 7,80 (m, 2 H, aromático), 8,52 (m, 2 H, aromático), 9,07 (s ancho, 1 H, -NH-CH₂-), 11,58 (s, 1 H, -OH), 12,18 (s, 1 H, -COOH), 12,70 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

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

EM m/z (%): 278 (M⁺-36, 16), 239 (37) 234 (17), 195 (14), 107 (9), 119 (100), 92 (38), 77 (22) 65 (28), 50 (19)

Análisis elemental de C₂₂H₂₂N₂O₅

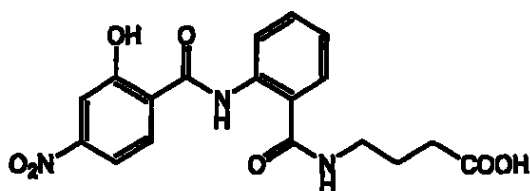
Calculado: % C = 61,14; % H = 4,48; % N = 8,91

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

Ejemplo 11.

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-nitrobenzollamino)benzollamino]butanolico. (compuesto 11).

21



(compuesto 11)

5 A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,77 g (38,50

10 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-4-nitrobenzoylo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,50 g (34 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoico como sólido amarillo.

20 P. f.: 209-211 °C

IR (ATR): ν 3378, 2939, 1702, 1592, 1520, 1449, 1420, 1347, 1326, 1300, 1259, 1232, 1215, 1162, 813, 748, 737 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,20 (m, 1 H, aromático), 7,52 (m, 1 H, aromático), 7,66 (m, 1 H, aromático), 7,74 (m, 2 H, aromáticos), 8,10 (m, 1 H, aromático), 8,49 (m, 1 H, aromático), 8,71 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,12 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12,30 (s, 1 H, -NH) ppm

25

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO): δ 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, 158,8, 162,5, 167,8, 174,2 ppm

EM m/z (%): 284 (M^+ -103, 55), 253 (4), 238 (16), 222 (1), 211 (2), 182 (8), 154 (9), 148 (13), 119 (90), 92 (47), 83 (48), 53 (21), 30 (100)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$

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

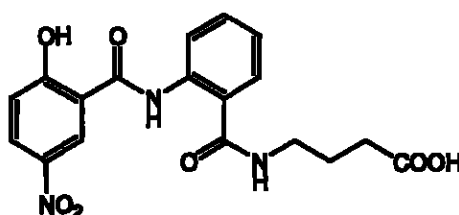
Encontrado: % C = 55,79; % H = 4,44; % N = 10,74

10

Ejemplo 12.

Ácido 4-[2-(2-hidroxil-5-nitrobenzollamino)benzollamino]butanolco. (compuesto 12).

15



(compuesto 12)

20

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzollamino)butanolco en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,77 g (38,50 mmoles) del cloruro de 2-hidroxil-5-nitrobenzollilo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y

25

24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en Dioxano / H₂O. Se obtienen 0,99 g (67 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-nitrobenzoylamino) benzoylamino]butanolco como sólido color crema.

P. f.: 239-241 °C

IR (ATR): ν 3315, 3079, 2826, 1695, 1651, 1631, 1584, 1373, 1334, 1218, 831, 756, 746 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, J = 6,8 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,15 (m, 1 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,26 (m, 1 H, aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,70 (m, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 8,76 (m, 1 H, aromático), 12,09 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12,90 (s, 1 H, -NH) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺-18, 1), 352 (10), 335 (1), 311 (3), 298 (3), 284 (31), 253 (11), 237 (3), 209 (6), 166 (8), 137 (8), 119 (74), 92 (55), 63 (43), 42 (56), 41 (72), 30 (100)

Análisis elemental de C₁₈H₁₇N₃O₇

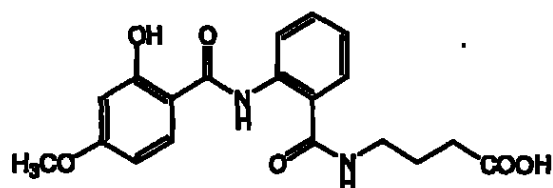
Calculado: % C = 55,81; % H = 4,42; % N = 10,85

Encontrado: % C = 55,88; % H = 4,50; % N = 10,80

Ejemplo 13.

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-metoxibenzoylamino)benzoylamino]butanolco.

(compuesto 13).



(compuesto 13)

5

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,71 g (38,5 mmoles) del cloruro de 2-hidrox-4-metoxibenzoylo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,54 g (38 %) del ácido 4-[2-(2-hidrox-4-metoxibenzoylamino)benzoylamino]butanoico como sólido blanco.

20

P. f.: 201-203 °C

IR (ATR): ν 3306, 2939, 1711, 1643, 1622, 1582, 1524, 1508, 1438, 1383, 1244, 1208, 1178, 1144, 964, 830, 751, 671 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,29 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,29 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,78 (s, 3 H, -CH₃), 6,48 (m, 1 H, aromático), 6,58 (m, 1 H, aromático), 7,17 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,71 (m, 1 H, aromático), 7,78 (m, 1 H, aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,77 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,05 (s, 2 H, -OH, -NH), 12,22 (s, 1 H, -COOH) ppm

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO): δ 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^+ , 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)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado: % C = 61,28; % H = 5,41; % N = 7,52

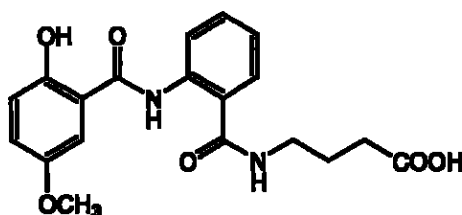
Encontrado: % C = 60,89; % H = 5,37; % N = 7,40

10

Ejemplo 14.

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-metoxibenzamino)benzamino]butanoico.
 (compuesto 14).

15



(compuesto 14)

20

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,71 g (38,5 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-5-metoxibenzolito disuelto en 10 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y

25

24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,791g (56%) del ácido 4-[2-(2-hidrox-5-metoxibenzollamino)benzollamino]butanolco como sólido color crema.

P. f.: 191-193 °C

IR (ATR): ν 3330, 2877, 1702, 1593, 1523, 1494, 1473, 1449, 1419, 1356, 1328, 1306, 1266, 1205, 1188, 1174, 1047, 931, 792, 746, 687 cm⁻¹
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,73 (s, 3 H, -CH₃), 6,91 (m, 1 H, aromático), 7,04 (m, 1 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,38 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,76 (m, 1 H, aromático), 8,48 (m, 1 H, aromático), 8,70 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 11,10 (s, 1 H, -OH), 12,03 (s, 1 H, -NH), 12,09 (s, 1 H, -COOH) ppm
¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺, 5), 353 (3), 289 (100), 254 (88), 198 (11), 150 (20), 120 (55), 119 (45), 92 (50), 79 (33), 65 (29), 52 (21), 30 (51)

Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₆

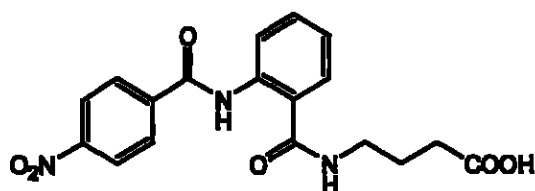
Calculado: % C = 61,28; % H = 5,41; % N = 7,52

Encontrado: % C = 61,21; % H = 5,40; % N = 7,47

Ejemplo 15.

Ácido 4-[2-(4-nitrobenzollamino)benzollamino]butanolco. (compuesto 15).

27



(compuesto 15)

- 5 A una suspensión de 2,14 g (9,63 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,83 g (16,87 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,24 g (12,33 mmoles) de trietilamina y una suspensión de 1,53 g (8,22
- 10 mmoles) del cloruro de 4-nitrobenzoylo en 10 ml de acetato de etilo seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el
- 15 sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en Dioxano / H₂O. Se obtienen 1,33 g (43 %) del ácido 4-[2-(4-nitrobenzoylamino) benzoylamino] butanoico como sólido color crema.

P. f.: 206-208 °C

- 20 IR (ATR): ν 3282, 3090, 1731, 1655, 1626, 1597, 1558, 1517, 1444, 1417, 1399, 1350, 1326, 1297, 1258, 1227, 1166, 854, 836, 766, 715 cm⁻¹
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,77 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,29 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,31 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,24 (m, 1 H, aromático), 7,58 (m, 1 H, aromático), 7,85 (m, 1 H, aromático), 8,14 (d, 2 H, J = 8,7 Hz, aromático), 8,42 (d, 2
- 25 H, J = 8,7 Hz, , aromático), 8,58 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,91 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,06 (s, 1 H, -NH), 12,72 (s, 1 H, -COOH) ppm

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO): δ 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^+ , 5), 353 (3), 334 (1), 289 (22), 268 (29), 253 (6), 238 (59), 224 (9), 150 (23), 146 (23), 120 (50), 118 (100), 104 (39), 92 (69), 76 (48), 64 (29), 50

5 (27), 30 (50)

Análisis elemental de $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$

Calculado: % C = 58,22; % H = 4,61; % N = 11,32

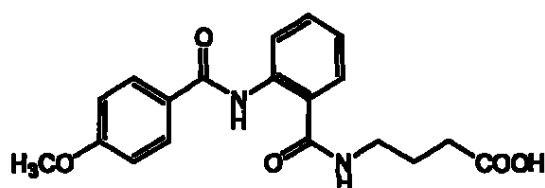
Encontrado: % C = 58,15; % H = 4,65; % N = 11,10

10

Ejemplo 16.

Ácido 4-[2-(4-metoxibenzilamino)benzilamino]butanoico. (compuesto 16).

15



(compuesto 16)

20

A una suspensión de 2,14 g (9,63 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,90 g (82,39 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,25 g (12,36 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,40 g (8,24 mmoles) del cloruro de 4-metoxibenzilo disueltos 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de

25

reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en EtOH / H₂O. Se obtienen 2,32 g (79 %) del ácido 4-[2-(4-metoxibenzollamino) benzollamino]butanoico como sólido color crema.

P. f.: 172-174 °C

IR (ATR): ν 3320, 2960, 2837, 1720, 1630, 1562, 1532, 1509, 1446, 1301, 1254,

1167, 1096, 1025, 841, 748 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,31 (t, 1 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,33 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,83 (s, 3 H, -CH₃), 7,11 (d, 2 H, J = 8,8 Hz aromáticos), 7,16 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 1 H, aromático), 7,82 (m, 1 H, aromático), 7,89 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, aromáticos), 8,65 (m, 1 H, aromático), 8,87 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,08 (s, 1 H, -NH), 12,49 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO): δ 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⁺, 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 C₁₉H₂₀N₂O₃

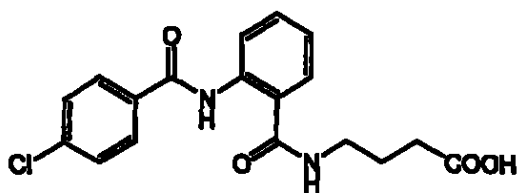
Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86

Encontrado: % C = 63,97; % H = 5,63; % N = 7,79

Ejemplo 17.

Ácido 4-[2-(4-clorobenzollamino)benzollamino]butanoico. (compuesto 17).

30



(compuesto 17)

- 5 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilalilo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70
- 10 mmoles) del cloruro de 4-metoxibenzoylo disueltos 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se
- 15 filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 1,79 g (85 %) del ácido 4-[2-(4-clorobenzoylamino) benzoylamino]butanoico como sólido color crema.
- 20 P. f.: 182-184 °C
- IR (ATR): ν 3069, 2939, 1692, 1672, 1628, 1592, 1525, 1491, 1444, 1332, 1310, 1284, 1259, 1222, 1180, 1110, 1098, 1011, 902, 845, 756, 745 cm⁻¹
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,31 (t, 1 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,32 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,54 (m, 1 H, aromático), 7,64 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,83 (m, 1 H, aromático), 7,92 (d, 2
- 25 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 8,61 (m, 1 H, aromático), 8,89 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,07 (s, 1 H, -NH), 12,61 (s, 1 H, -COOH) ppm

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO): δ 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^+ , 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)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

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

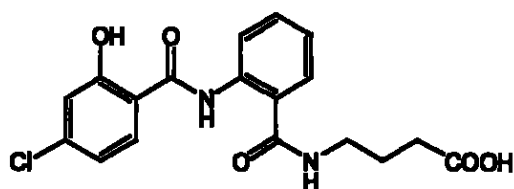
Encontrado: % C = 59,71; % H = 4,77; % N = 7,72

10

Ejemplo 18.

Ácido 4-[2-(4-cloro-2-hidroxibenzilamino)benzilamino]butanoico.
(compuesto 18).

15



(compuesto 18)

20

A una suspensión de 2,00 g (9,00 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzilamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,38 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,50 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,45 g (7,70 mmoles) del cloruro de 4-cloro-2-hidroxibenzililo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al

25

crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 1,35 g (47 %) de ácido 4-[2-(4-cloro-2-hidroxi-benzilamino)benzilamino]butanoico como sólido blanco.

P.f.: 205-208 °C

IR (ATR): ν 3319, 3067, 2936, 1688, 1583, 1525, 1494, 1447, 1408, 1350, 1330, 1302, 1261, 1214, 919, 796, 755 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,01 (m, 2 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,87 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,69 (t, 1 H, J = 5,12 Hz, -NH-CH₂-), 12,07 (s_{ancho}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺, 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 C₁₈H₁₇ClN₂O₃

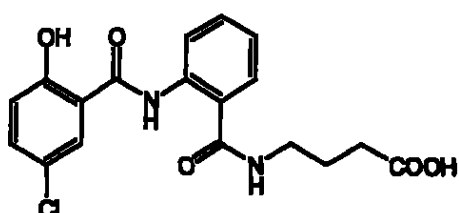
Calculado: % C = 57,38; % H = 4,59; % N = 7,43

Encontrado: % C = 57,19; % H = 4,57; % N = 7,41

Ejemplo 19.

Ácido 4-[2-(5-cloro-2-hidroxi-benzilamino)benzilamino]butanoico.
(compuesto 19).

33



(compuesto 19)

5 A una suspensión de 2,30 g (10,4 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 9,56 g (88,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,34 g (13,30 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,67 g (8,85

10 mmoles) del cloruro de 5-cloro-2-hidroxibenzoato disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,95 g (29 %) de ácido 4-[2-(5-cloro-2-hidroxibenzoylamino)benzoylamino]butanoico como sólido blanco.

20 P.f.: 222-223 °C

IR (ATR): ν 3315, 2958, 1693, 1657, 1594, 1524, 1479, 1447, 1360, 1325, 1303, 1272, 1213, 914, 812, 749 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,01 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,63 (m, 1 H, aromático), 7,83 (m, 1 H, aromático), 8,43 (m, 1 H, aromático), 8,67 (t, 1 H, J = 5,5

25

Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,99 ($\text{a}_{\text{NH-Ph}}$, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,8, 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^+ , 3), 273 (100), 238 (22), 155 (18), 120 (40), 119 (80), 99 (13),
5 92 (46), 63 (26), 30 (35)

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$

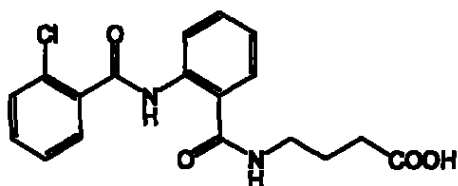
Calculado: % C = 57,38; % H = 4,58; % N = 7,43

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

Ejemplo 20.

Ácido 4-[2-(2-clorobenzamino)benzamino]butanoico. (compuesto 20).

15



(compuesto 20)

20 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70
25 mmoles) del cloruro de 2-clorobenzofilo disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación

hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se lava varias veces con éter y finalmente, se purifica por recristalización ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). Se obtienen 1,27 g (36 %) de ácido 4-[2-(2-clorobenzollamino)benzollamino]butanolco como sólido marrón.

P.f.: 110-112 °C

IR (ATR): ν 3308, 1730, 1659, 1627, 1598, 1560, 1513, 1445, 1433, 1310, 1287, 1255, 1168 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,26 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,24 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 4 H, aromáticos), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,79 (m, 1 H, aromático), 8,53 (m, 1 H, aromático), 8,82 (s_{ancho} , 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,89 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,05 (s, 1H, $-\text{NH}$) ppm

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,1, 38,6, 120,4, 121,1, 123,3, 127,8, 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^+ , 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

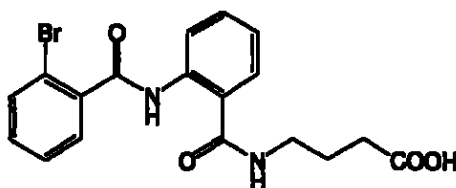
Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; N = 7,76

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

Ejemplo 21.

Ácido 4-[2-(2-bromobenzollamino)benzollamino]butanolco. (compuesto 21).

36



(compuesto 21)

- 5 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilalilo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,68 g (7,70
- 10 mmoles) del cloruro de 2-bromobenzoylo disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl
- 15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. Finalmente, se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,95 g (63 %) de ácido 4-[2-(2-bromobenzoylamino)benzoylamino]butanoico como sólido crema.

P.f.: 117-118 °C

- 20 IR (ATR): ν 3280, 3176, 1731, 1654, 1628, 1598, 1557, 1510, 1444, 1428, 1312, 1286, 1251, 1166, 743, 684 cm⁻¹
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,74 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,26 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,45 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 2 H, aromáticos), 7,81 (m, 1 H, aromático), 8,53 (m, 1 H, aromático), 8,81 (t,
- 25 1 H, J = 5,28 Hz, -NH-CH₂-), 11,84 (s, 1 H, -COOH), 12,03 (s, 1H, -NH) ppm
- ¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ 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 C₁₈H₁₇N₂O₄⁷⁹Br m/z (%): 404 (M⁺, 1), 303 (32), 257 (20), 238 (20), 221 (22), 185

(100), 178 (12), 157 (31) 143 (26), 119 (60), 90 (31), 76 (41), 50 (39)

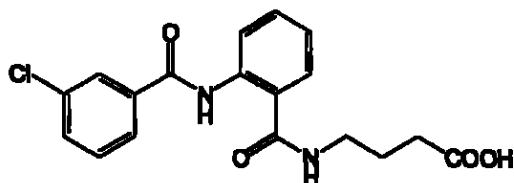
Análisis elemental de $C_{18}H_{17}BrN_2O_4$

5 Calculado: % C = 53,35; % H = 4,23; N = 6,91
 Encontrado: % C = 53,32; % H = 4,28; % N = 6,89

Ejemplo 22.

Ácido 4-[2-(3-clorobenzilamino)benzilamino]butanoico. (compuesto 22).

10



(compuesto 22)

15

A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzilamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilalilo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70 mmoles) del cloruro de 3-clorobenzil disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se lava varias veces con éter y finalmente, se purifica por recristalización ($EtOH/H_2O$). Se

20

25

obtienen 0,83 g (30 %) de ácido 4-[2-(3-clorobenzolamino)benzolamino]butanoico como sólido crema.

P.f.: 165-168 °C

5 IR (ATR): ν 3307, 3159, 1741, 1721, 1669, 1626, 1589, 1523, 1447, 1419, 1326, 1308, 1256, 1180, 759 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 81,78 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,30 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,30 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,56 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,71 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 2 H, aromáticos), 7,91
10 (m, 1 H, aromático), 8,57 (m, 1 H, aromático), 8,88 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 12,05 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,57 (s, 1H, $-\text{Ph}-\text{NH}$) ppm

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): 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^+ , 8), 323 (5), 258 (38), 238 (41), 213 (19), 139 (100) 120 (64),
15 119 (95), 111 (96), 92 (55), 75 (40), 65 (32), 50 (28), 39 (39)

Análisis elemental de $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; N = 7,76
20 Encontrado: % C = 59,87; % H = 4,78; % N = 7,76

La actividad de todos compuestos de los ejemplos anteriormente descritos ha sido estudiada en animales conforme al siguiente modelo experimental:

25 **1. Objeto y justificación**

Evaluar la absorción del producto de ensayo, cuando se administra por vía intracolónica en la rata en presencia o no de adyuvantes. La determinación de la concentración plasmática se realiza valorando la capacidad de inhibición del factor
30 Xa. Se utiliza la rata porque es una de las especies comúnmente empleada en este tipo de ensayo.

2. Descripción del método de ensayo

2.1. Sistema experimental

- 5 ♦ Descripción: Ratas Wistar macho, procedentes de un proveedor acreditado.
- ♦ Peso 200-250 g
- ♦ Edad 9 a 11 semanas

2.2. Método de administración

10

Una administración única intracolónica.

2.3. Niveles de dosis y volumen de administración

- 15 ♦ Nivel de dosis. 30 mg/kg de producto de ensayo + 30 mg/kg de adyuvante
- ♦ Volumen de administración 1 ml/kg

2.4. Vehículo

20

Propilenglicol 25% (v/v) en agua bidestilada. Una vez disuelto el producto de ensayo junto al adyuvante el procede, se ajustará el pH aproximadamente a 7,4 con NaOH.

3.5. Diseño experimental

25

Los animales estarán en ayunas aproximadamente 18 h con agua *ad libitum*

Los animales se distribuirán al azar en los diferentes grupos experimentales, quedando un animal en reserva por grupo:

30

El día del ensayo los tratamientos se administrarán por vía intracolónica, previa anestesia con ketamina. La administración se llevará a cabo mediante un catéter de aproximadamente 8 cm, unido a una jeringa de 1 ml. El catéter se introducirá en su totalidad en el colon a través del ano y se administrará lentamente dentro del colon el producto de ensayo.

Tras la administración del producto de ensayo, en los tiempos establecidos en la tabla, se extraerá una muestra de sangre citrada (3,8% en proporción 1:9) mediante punción intracardíaca bajo anestesia con ketamina.

Centrifugación de la sangre: 3000 ppm, 10 minutos, 4°C. Congelación del plasma ($-20 \pm 5^\circ\text{C}$) hasta la determinación de la actividad anti factor Xa.

Se incluirá un grupo control que no recibirá tratamiento alguno. Únicamente se extraerá una muestra de sangre por animal en las mismas condiciones que el grupo tratado, considerándose éste como el valor basal de actividad anti Xa.

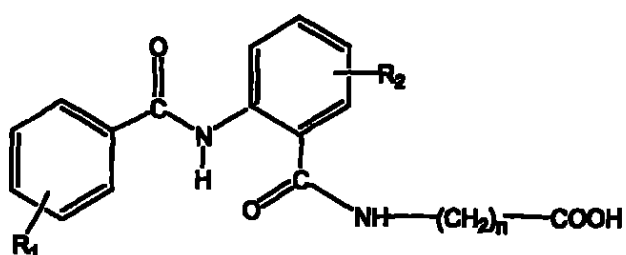
La actividad anti Xa se valorará mediante método cromogénico (Kit valoración actividad anti FXa).

3. Evaluación de los resultados

Para cada parámetro se calculará la media, la desviación estándar (D.E.M.) y el error estándar de la media (E.E.M.) de cada grupo experimental. Si se considera adecuado, se compararán los valores obtenidos en los diferentes grupos experimentales mediante un análisis estadístico.

REIVINDICACIONES

- 1) Diamidas de aminoácidos en posición no α de fórmula (1)

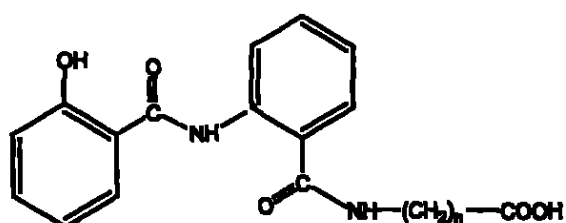


$n = 2 \text{ a } 8$

(1)

en donde R_1 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales alquil, halógeno, NO_2 , OH, OCH_3 solos o asociados y R_2 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales H, alquil, halógeno, NO_2 , OH, OCH_3 , útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos.

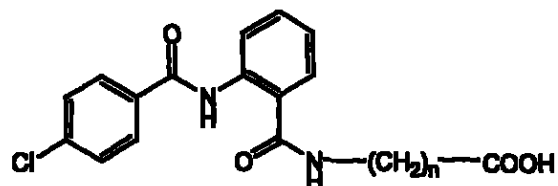
- 2) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:



$n = 2 \text{ a } 8$

(2)

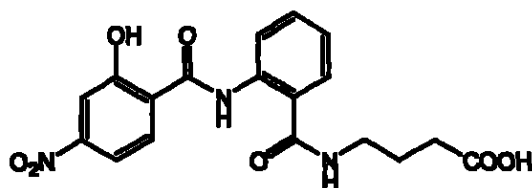
- 3) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:



$n = 2$ a 8

(3)

- 4) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:



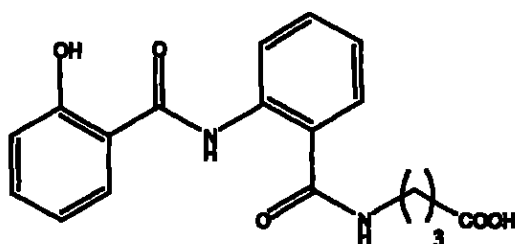
$n = 2$ a 8

(4)

- 5) Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizadas porque comprenden oligosacáridos de heparina y al menos un compuesto de fórmula (1).

- 6) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (2) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.
- 5 7) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (3) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.
- 8) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque
10 comprenden compuestos según la fórmula (4) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.
- 9) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 6 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura

15

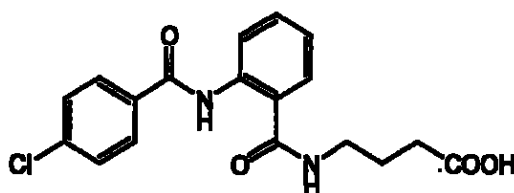


y Bemiparina.

20

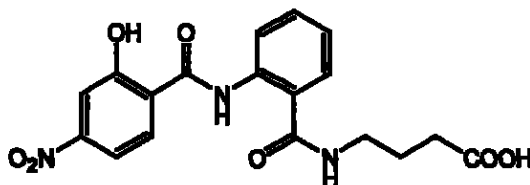
- 10) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 7 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura

44



y Bemiparina.

- 5 11) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 6 y 8 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura



10

y Bemiparina.

- 12) Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (1) y al menos un agente activo seleccionado del grupo formado por heparina, dermatan sulfato, condroitín sulfato, heparan sulfato y oligosacáridos derivados.
- 13) Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento antitrombótico.
- 14) Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que se selecciona del grupo formado por inflamación, cáncer y alergia.

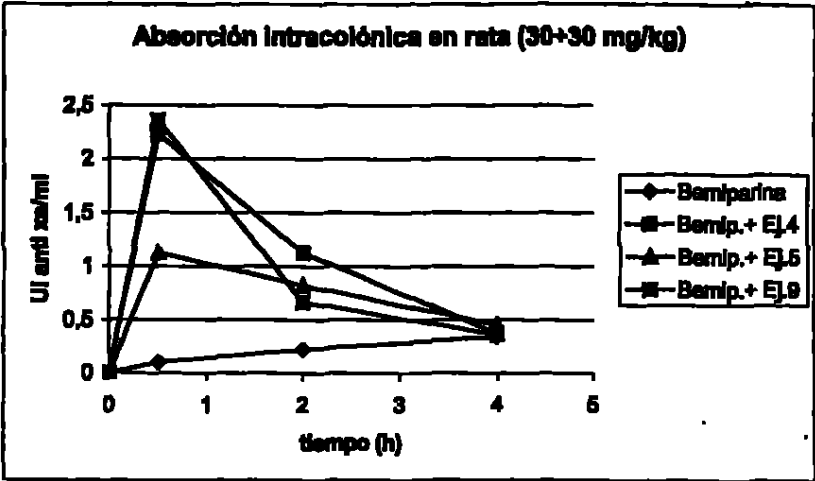


Fig 1.

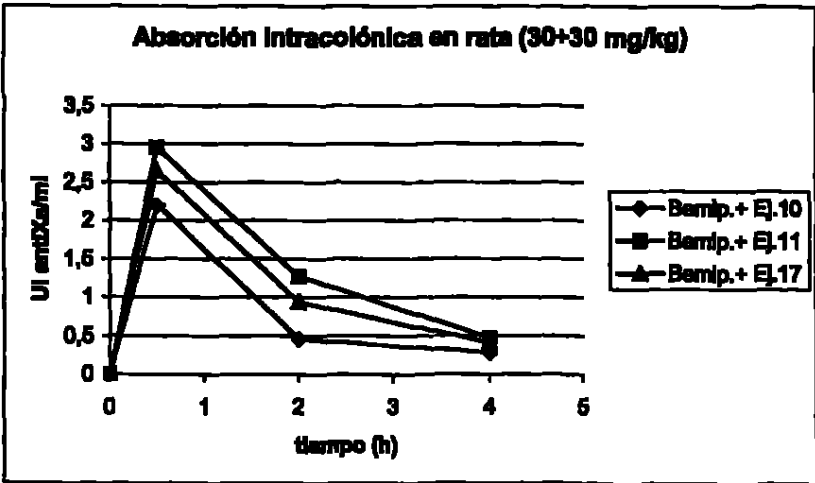


Fig 2.

2/2

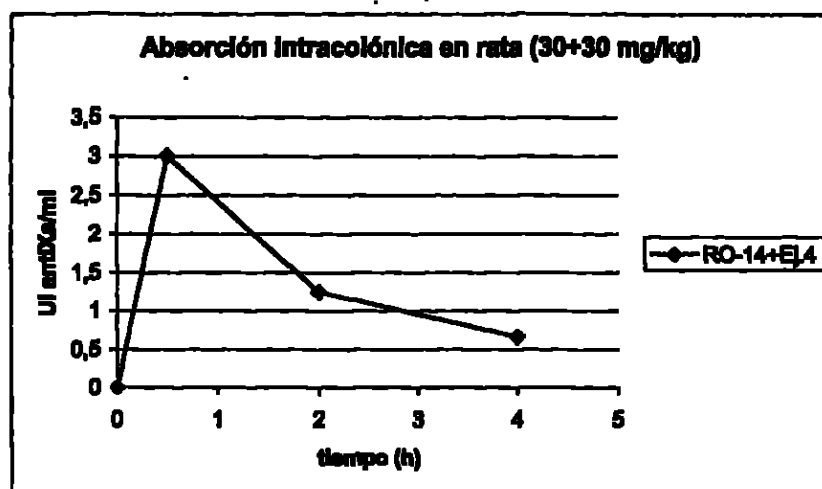


Fig. 3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PXWO00365/2004	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/ES2004/000346	International filing date (day/month/year) 23.07.2004	Priority date (day/month/year) 28.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C233/63		
Applicant LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A. et al.		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 34 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☐ Box No. VIII Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 23.07.2004	Date of completion of this report 06.12.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bertrand, F Telephone No. +49 89 2399-8808 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/ES2004/000346

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

2-29 received on 02.11.2005 with letter of 28.10.2005

Claims, Numbers

1-14 received on 02.11.2005 with letter of 28.10.2005

Drawings, Sheets

1, 2 received on 02.11.2005 with letter of 28.10.2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/ES2004/000346

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The documents mentioned herein are numbered in accordance with the order they appear in the International Search Report.

The amendments filed by the Applicant with the letter dated 28.10.2005 do not introduce any subject-matter which extends beyond the application as originally filed. They are thus admissible under Art.34(2)(b) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The present invention relates to carrier compounds facilitating the delivery of pharmacologically active substances. None of the cited documents disclose the claimed compounds and the present application fulfills the criteria of Article 33(2) PCT, because the claimed subject-matter is new with respect to the prior art as defined in Rule 64(1) to (3) PCT.

D3 represents the closest prior art. D3 discloses compounds for the same use with some structural analogy with the claimed compounds. Due to this structural similitude, the skilled artisan would have expected at least qualitative analogous properties.

D3 discloses as well ortho as meta and para diamides. However, the ortho diamides were not tested and can thus be considered as not being preferred, although D3 intrinsically teaches that these ortho diamides are suitable.

The present comparative examples 1-3 (as compared to examples 4 and following) show that the meta and para relative position of the 2 amide groups provides for a lower heparin intracolonic absorption. This was not expectable.

The present application thus fulfills the criteria of Article 33(3) PCT, because the claimed subject-matter involves an inventive step (Rule 65(1) and (2) PCT).

**AMINO ACID DIAMIDES IN NON α POSITION WHICH ARE USEFUL AS
ADJUVANTS FOR ADMINISTRATION OF BIOLOGICAL ACTIVE AGENTS**

FIELD OF THE INVENTION

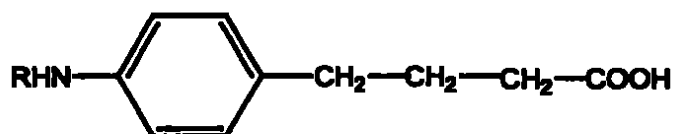
The present invention relates to new amino acid diamides in non α position which are useful as adjuvants for administration of biological active ingredients. The compounds under the invention facilitate the oral, intraduodenal, intracolonic and pulmonary administration of heparin, low-molecular-weight heparins, very-low-molecular-weight heparins, and other glycosaminoglycans and derivatives.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Heparin is currently used in parenteral administration for the prevention and treatment of deep venous thrombosis. Heparin and related derivatives are ineffective or are destroyed in the gastrointestinal tract by acid or enzymatic hydrolysis. In addition, the size and ionic charge of the molecules could prevent absorption.

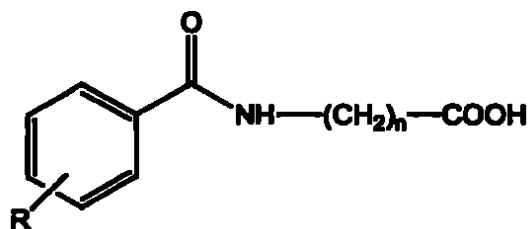
Various adjuvants (for example, non-ionic surfactants) have been used to improve the oral absorption of heparin. Recently, modified amino acids have been used to facilitate the administration of various biological agents, in particular heparin (WO 98/34632, WO 01/51454, WO 97/36480).

These compounds are essentially derived from 4-amino-phenylbutyric acid:



Structure A

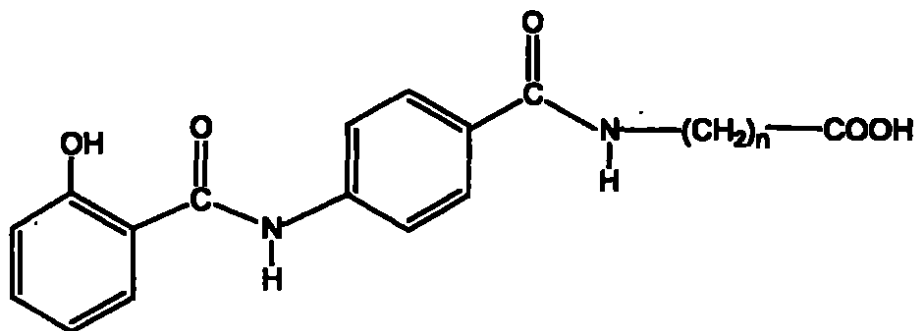
and various amides such as:



Structure B

In particular, the following derivatives

3



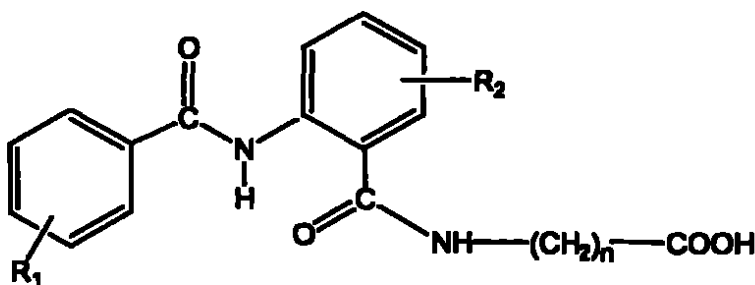
Structure C

Primarily those derivatives relative to $n=2$ and $n=5$ (WO 97/36480) are claimed as agents that facilitate the oral absorption of biological products.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

In the framework of its research on the oral absorption of heparin, the applicant has discovered a new family of chemical products that facilitate and considerably increase the oral absorption of heparin and its low-molecular-weight derivatives, particularly by colonic administration.

These products have the following structure



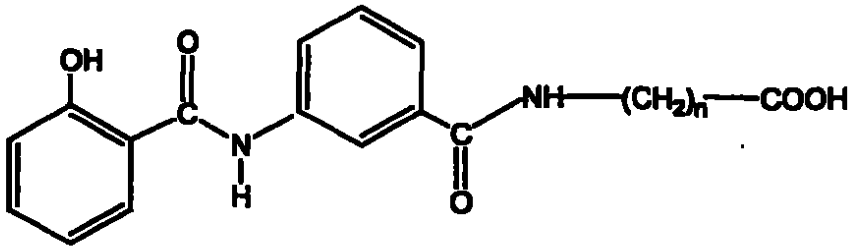
where: $n = 2$ to 8

wherein R_1 is selected from amongst the group consisting of functional groups alkyl, halogen, NO_2 , OH , OCH_3 either alone or associated and R_2 is selected from the group consisting of functional groups H, alkyl, halogen, NO_2 , OH , OCH_3 .

These products are new. The research conducted by the applicant has demonstrated the originality of structure. In effect, the applicant has been able to show that the above mentioned products, structure C, $n=3$ (example 1) and $n=5$ (example 2), synthesised by the applicant have no effect on colonic absorption of a low-molecular-weight heparin (bemiparin) in the rat. Likewise, the products that have the structure D, $n=3$ (example 3)

AMENDED SHEET

4



Structure D

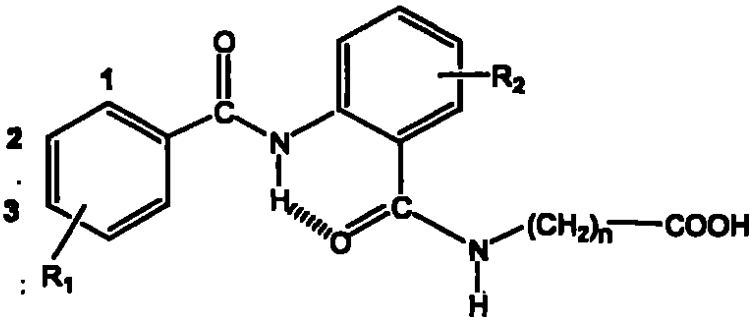
synthesised by the applicant have no effect on the colonic absorption of bemiparin (see Table 1).

Table 1 shows the anti-Xa activity/ml in plasma after Intracolonic administration in rat of Bemiparin and of the association of Bemiparin along with compounds from the examples 1, 2 and 3, as shown therein:

Treatment	Admin. route	Dosage (mg/kg)	Post-administration time (h)		
			0.5	2	4
Bemiparin	Intracolonic	30	0.103	0.222	0.345
Bemi. + ex. 1	Intracolonic	30 + 30	0.299	0.198	0.147
Bemi. + ex. 2	Intracolonic	30 + 30	0.367	0.193	0.111
Bemi. + ex. 3	Intracolonic	30 + 30	0.520	0.316	0.240

(Table 1)

These results tend to show the importance of the hydrogen bond between the O and H atoms of the invention products.



Another characteristic of the invention relates to the importance of the nature and position of the R₁ substituent as well as the chain length (n-value).

2
58

The applicant has also discovered that the derivatives that have the Cl or NO₂ substituents in position 3 are at least as active as the derivatives that have an OH in position 1.

- 5 Among the invention products, the preferred compounds are those that correspond to n=3 and to the OH (example 4), Cl (example 17), NO₂ (example 11) substituents.

10 The invention products are usable in the form of an acid or in the form of a soluble salt, biologically acceptable, or of a pharmaceutical composition containing a heparin or a heparin derivative (ester, amide, oligosaccharides, etc.) as well as an adjuvant known for its favourable action (polyethylene glycol, alginate, chitosan and derivatives, propylene glycol, carbopol, etc.).

15 One of the preferred compositions consists of associating one of the products described above with a low-molecular-weight heparin such as bemiparin for an oral use in the prevention and treatment of venous and arterial thrombosis.

20 Another application of the invention products consists of associating them with any non-anticoagulant derivative of heparin for an oral utilization in conditions such as inflammation, allergy and cancer.

In general, the invention products enhance the oral absorption, particularly by the colonic route, of glycosaminoglycans and glycosaminoglycan oligosaccharides.

25 The properties of the invention products have been investigated in an experimental model described below that consists of measuring the intracolonic absorption in the rat of a low-molecular-weight heparin, bemiparin, with a mean molecular mass of around 3,500 daltons and an anti-Xa activity of around 100 units/mg.

30 The results obtained show, in particular for the products of examples 4 (see Figure 1), 11 and 17 (see Figure 2), a strong increase in the absorption of bemiparin measured by the plasma anti-Xa activity.

35 Figure 1 shows the intracolonic absorption in the rat of bemiparin and of the compounds of examples 4, 5 and 9, which are shown below.

Figure 2 shows the intracolonic absorption in the rat of the compounds of examples 10, 11 and 17, which are shown below.

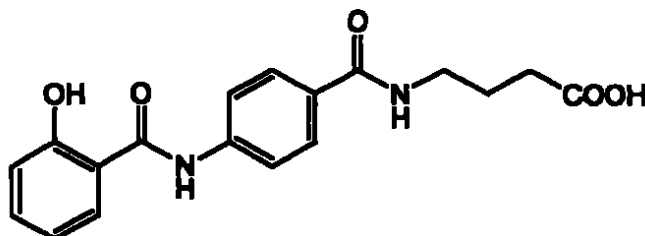
40 Another advantage of the invention products and of their interest as agents that increase the oral absorption of oligosaccharides derived from heparin has been demonstrated by the study of the intracolonic absorption of a very-low-molecular-weight heparin, RO-14, (2,500 daltons, 80 to 100 units anti-Xa/mg). The pharmaceutical composition RO-14 + product of example 4 (see Figure 3) shows a
45 high, long-lasting anti-Xa activity.

Figure 3 shows the intracolonic absorption in the rat of the association of: the pharmaceutical composition RO-14 with the product of example 4.

A series of examples is provided below in order to clarify the invention, without limiting the scope of the invention. These examples describe the procedure for the preparation of compounds 1 to 22 indicated below, as well as their intracolonic absorption-enhancing effect of the low-molecular-weight heparin, Bemiparin.

Example 1.

4-[4-(hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 1).



(compound 1)

To a solution of 4.41 g (18.69 mmol) of methyl 4-(4-aminobenzoylamino)butanoate dissolved in 80 ml of ethyl acetate, very slowly add 2.49 g (15.97 mmol) of 2-hydroxybenzoyl chloride dissolved in 10 ml of ethyl acetate. Then add 1.61 g (15.97 mmol) of triethylamine and keep the reaction mixture at room temperature for 24 hours. Eliminate the solvent at low pressure, add 40 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the solid has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated hydrochloric acid, filter the resulting solid and wash several times with water. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.48 g (27%) of 4-[4-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a white solid.

M.P.: 211-213 °C

IR (KBr): ν 3360, 2970, 2680, 1700, 1665, 1620, 1540, 1510, 855, 770, 750, 695 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-), 2.27 (t, 2 H, J = 7.2 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.43 (m, 1 H, aromatic), 7.79 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.85 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.94 (m, 1 H, aromatic), 8.39 (t, 1 H, J = 5.3 Hz, -NH-CH₂-), 10.51 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (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

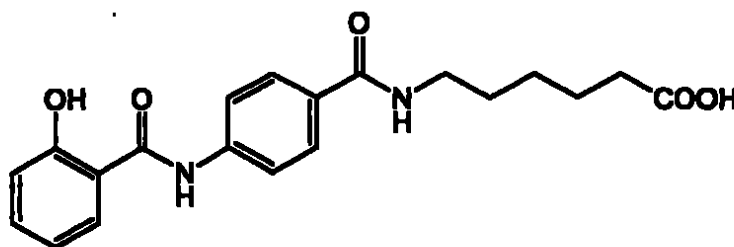
MS m/z (%): 342 (M⁺, 4), 324 (5), 239 (19), 204 (18), 168 (21), 120 (100), 92 (19), 65 (33)

Elemental analysis of C₁₈H₁₈N₂O₆

Calculated: % C = 63.15; % H = 5.30; % N = 8.18

Found: % C = 63.10; % H = 5.32; % N = 8.04

AMENDED SHEET

Example 2.**6-[4-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]hexanoic acid. (compound 2).**

(compound 2)

To a solution of 2.81 g (10.64 mmol) of methyl 6-(4-aminobenzoylamino)hexanoate dissolved in 50 ml of acetonitrile, very slowly add 1.42 g (9.10 mmol) of 2-hydroxybenzoyl chloride dissolved in 5 ml of acetonitrile. Then add 0.92 g (9.10 mmol) of triethylamine and keep the reaction mixture at room temperature for 24 hours. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the solid has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated hydrochloric acid, filter the resulting solid and wash several times with water. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.11 g (33%) of 6-[4-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]hexanoic acid as a white solid.

M.P.: 201-203 °C**IR(KBr):** ν 3330, 3050, 2950, 2680, 2570, 1700, 1675, 1600, 1540, 855, 770, 750 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 1.32 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.51 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.20 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.43 (m, 1 H, aromatic), 7.78 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, aromatic), 7.84 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, aromatic), 7.93 (m, 1 H, aromatic), 8.35 (t, 1 H, *J* = 5.1 Hz, -NH-CH₂-), 10.51 (s, 1 H, -NH-Ph), 11.62 (s, 1 H, -OH), 11.95 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C NMR (DMSO, 100 MHz): δ 14.2, 24.5, 25.5, 28.6, 34.1, 60.3, 68.5, 114.3, 125.9, 164.1, 173.5 ppm

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

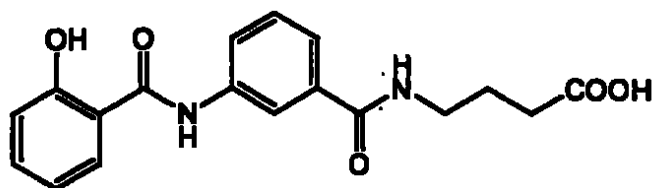
Elemental analysis of C₂₀H₂₂N₂O₅

Calculated: % C = 64.85; % H = 5.99; % N = 7.56

Found: % C = 64.51; % H = 5.86; % N = 7.45

Example 3.**4-[3-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 3).**

8



(compound 3)

5 To a solution of 2.60 g (11.00 mmol) of methyl 4-(3-aminobenzoylamino)butanoate dissolved in 25 ml of ethyl acetate, very slowly add 1.40 g (10.00 mmol) of 2-hydroxybenzoyl chloride dissolved in 5 ml of ethyl acetate. Then add 1.00 g (10.00 mmol) of Et₃N (triethylamine) and keep the reaction mixture at room temperature for 24 hours. Eliminate the solvent at low pressure, add 40 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared.

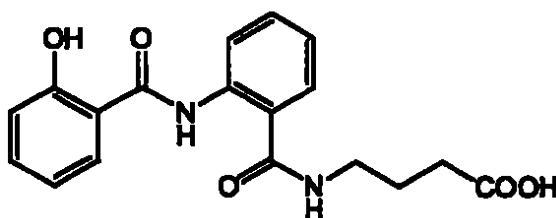
10 Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.60 g (48%) of 4-[3-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a white solid.

15 **M.P.:** 172-174 °C
IR(ATR): ν 3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm⁻¹
¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 1.77 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, -CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.28 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.43 (m, 2 H, aromatic), 7.59 (m, 1 H, aromatic), 7.87 (m, 1 H, aromatic), 7.98 (m, 1 H, aromatic), 8.12 (m, 1 H, aromatic), 8.50 (t, 1 H, J = 5.0 Hz, -NH-CH₂-), 10.50 (s, 1 H, -NH-) ppm
¹³C NMR (DMSO, 100 MHz): δ 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
MS m/z (%): 238 (M⁺-104, 61), 210 (3), 186 (2), 160 (3), 137 (9), 119 (100), 120 (30), 92 (50), 91 (12), 65 (31)

Elemental analysis of C₁₈H₁₈N₂O₅

30 **Calculated:** % C = 63.14; % H = 5.31; % N = 8.18
Found: % C = 63.01; % H = 5.23; % N = 8.21

Example 4.
 35 **4-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 4)**



AMENDED SHEET

(compound 4)

To a suspension of 20.36 g (91.71 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 200 ml of dry methylene chloride, add 42.33 g (391.92 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 11.87 g (117.57 mmol) of triethylamine and a solution of 15.52 g (78.38 mmol) of acetylsalicyloyl chloride dissolved in 20 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 200 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 21.66 g (81%) of 4-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a white solid.

M.P.: 173-174 °C

IR(ATR): ν 3322, 2925, 2852, 1688, 1652, 1633, 1597, 1529, 1448, 1260, 1228, 756 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 1.76 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, -CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.96 (m, 2 H, aromatic), 7.20 (m, 1 H, aromatic), 7.42 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.68 (m, 1 H, aromatic), 7.83 (m, 1 H, aromatic), 8.48 (m, 1 H, aromatic), 8.50 (t, 1 H, J = 5.0 Hz, -NH-CH₂-), 11.62 (s, 1 H, -OH), 12.03 (s, 1 H, -COOH), 12.19 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (DMSO, 200 MHz): δ 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

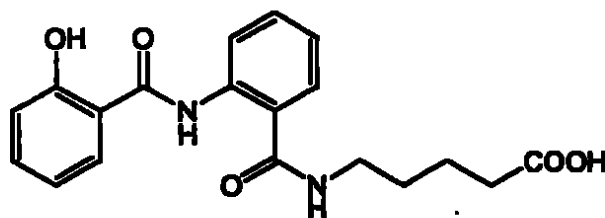
MS m/z (%): 342 (M⁺, 5), 265 (4), 239 (100), 222 (11), 121 (50), 120 (64), 119 (62), 92 (54), 77 (10), 65 (53), 39 (39)

Elemental analysis of C₁₈H₁₈N₂O₅

Calculated:	% C = 63.15; % H = 5.30; % N = 8.18
Found:	% C = 63.15; % H = 5.38; % N = 8.15

Example 5.

5-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]pentanoic acid. (compound 5).



(compound 5)

To a suspension of 1.61 g (6.81 mmol) of 5-(2-aminobenzoylamino)pentanoic acid in 20 ml of dry methylene chloride, add 1.41 g (11.94 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 0.88 g (8.73 mmol) of triethylamine and a solution of 1.15 g (5.82 mmol) of acetylsalicyloyl chloride dissolved in 5 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 20 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.26 g (61%) of 5-[2-(2-hydroxybenzoylamino) benzoylamino]pentanoic acid as a white solid.

M.P.: 168-170 °C

IR(ATR): ν 3310, 1698, 1648, 1626, 1597, 1521, 1269, 1223; 1139, 746 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.54 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-); 2.21 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz, -CH₂-CO), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.40 (m, 1 H, aromatic), 7.51 (m, 1 H, aromatic), 7.67 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 1 H, aromatic), 8.47 (m, 1 H, aromatic), 8.72 (t, 1 H, *J* = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 11.62 (s, 1 H, -OH), 11.98 (s, 1 H, -COOH), 12.18 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

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

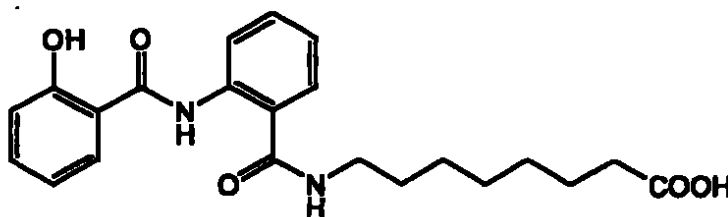
Elemental analysis of C₁₉H₂₀N₂O₅

Calculated: % C = 64.04; % H = 5.66; % N = 7.86

Found: % C = 63.90; % H = 5.69; % N = 7.75

Example 6.

8-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]octanoic acid. (compound 6).



(compound 6)

To a suspension of 2.00 g (7.20 mmol) of 8-(2-aminobenzoylamino)octanoic acid in 25 ml of dry methylene chloride, add 1.36 g (12.60 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 0.93 g (9.22 mmol) of triethylamine and a solution of 1.21 g (6.15 mmol) of acetylsalicyloyl chloride dissolved in 5 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 20 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.41 g (58%) of 8-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]octanoic acid as a white solid.

M.P.: 124-125 °C

IR(ATR): ν 3310, 2931, 2855, 1698, 1654, 1627, 1585, 1526, 1495, 1448, 1409, 1361, 1315, 1268, 1222, 1196, 1168 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.25 (m, 6 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1.46 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.14 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, -CH₂-CO), 3.23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.95 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 1 H, aromatic), 8.44 (m, 1 H, aromatic), 8.67 (t, 1 H, J = 5.7 Hz, -NH-CH₂-), 11.61 (s, 1 H, -OH), 11.90 (s, 1 H, -COOH), 12.13 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 398 (M⁺, 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)

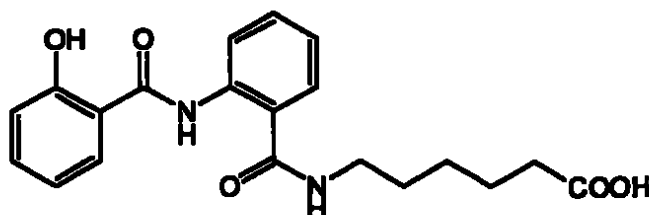
Elemental analysis of C₁₉H₂₀N₂O₅

Calculated: % C = 66.32; % H = 6.58, % N = 7.03

Found: % C = 66.03; % H = 6.47; % N = 7.05

Example 7.

6-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]hexanoic acid. (compound 7).



(compound 7)

To a suspension of 0.30 g (1.20 mmol) of 6-(2-aminobenzoylamino)hexanoic acid in 5 ml of dry methylene chloride, add 0.23 g (2.10 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 0.15 g (1.53 mmol) of triethylamine and a solution of 0.20 g (2.05 mmol) of 2-acetylsalicyloyl chloride dissolved in 5 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 10 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 0.24 g (62%) of 6-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]hexanoic as a white solid.

M.P.: 165-167 °C

IR(ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.31 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.51 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.17 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6.96 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.66 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.69 (s_{broad}, 1 H, -NH-CH₂-), 11.61 (s, 1 H, -OH), 11.93 (s, 1 H, -COOH), 12.16 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 352 (M⁺-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)

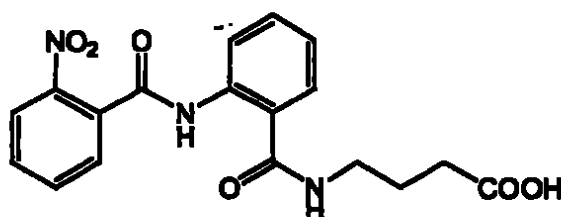
Elemental analysis of C₂₀H₂₂N₂O₅

Calculated: % C = 64.85; % H = 5.99; % N = 7.56

Found: % C = 64.57; % H = 5.93; % N = 7.57

Example 8.

4-[2-(2-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 8).



(compound 8)

To a suspension of 3.90 g (17.50 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 40 ml of dry ethyl acetate, add 3.26 g (17.56 mmol) of 2-nitrobenzoyl chloride dissolved in 5 ml of dry ethyl acetate and 1.76 g of triethylamine. Allow the reaction mixture to stir for 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the solid has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl and extract the product with ethyl acetate. Eliminate the solvent at low pressure and recombine the crude product with dry ether, obtaining a white solid. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 3.34 g (51%) of 4-[2-(2-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a white solid.

M.P.: 142-144 °C

IR(ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.73 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.26 (t, 2 H, J = 7.0 Hz, -CH₂-CO-), 3.24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 7.24 (m, 1 H, aromatic), 7.56 (m, 1 H, aromatic), 7.80 (m, 4 H, aromatic), 8.10 (m, 1 H, aromatic), 8.38 (m, 1 H, aromatic), 8.82 (s_{broad}, 1 H, -NH-CH₂-), 12.02 (s, 1 H, -COOH), 12.06 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 371 (M⁺, 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)

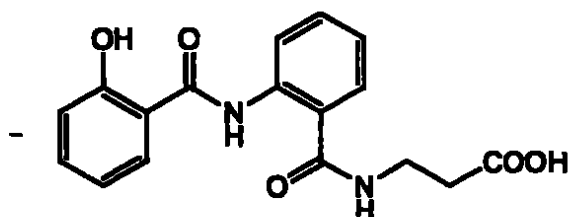
Elemental analysis of C₁₈H₁₇N₃O₆

Calculated: % C = 58.22; % H = 4.61; % N = 11.32

Found: % C = 58.15; % H = 4.55; % N = 11.35

Example 9.

3-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]propanoic acid. (compound 9).



(compound 9)

To a suspension of 0.5 g (2.40 mmol) of 3-(2-aminobenzoylamino)propanoic acid in 10 mL of dry methylene chloride, add 0.45 g (4.20 mmol) of trimethylsilyl chloride and

allow the reaction to reflux under argon during 2 hours. Then place the flask in an ice bath and add 0.31 g (3.07 mmol) of triethylamine and a solution of 0.40 g (2.05 mmol) of 2-acetylsalicyloyl chloride dissolved in 5 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 0.37 g (56%) of 3-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]propanoic acid as a white solid.

M.P.: 200-202 °C

IR(ATR): ν 3331, 3051, 2657, 1718, 1649, 1626, 1593, 1523, 1269, 1225, 904, 853, 749 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 2.52 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.46 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.51 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.85 (m, 1 H, aromatic), 8.45 (m, 1 H, aromatic), 8.79 (s, broad, 1 H, -NH-CH₂-), 11.61 (s, 1 H, -OH), 12.15 (s, 1 H, -COOH), 12.25 (s, 1 H, -NH-Ph), ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

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

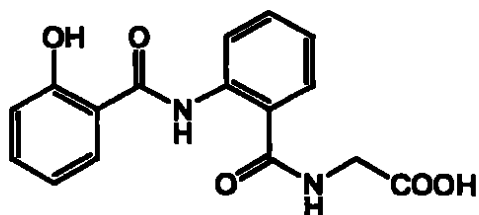
Elemental analysis of C₁₇H₁₆N₂O₅

Calculated: % C = 62.19; % H = 4.91; % N = 8.53

Found: % C = 61.82; % H = 4.72; % N = 8.39

Example 10.

2-[2-(2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]ethanoic acid (compound 10).



(compound 10)

To a suspension of 4.74 g (24.44 mmol) of 2-(2-aminobenzoylamino)ethanoic acid in 40 ml of dry methylene chloride, add 5.05 g (4.28 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add

3.16 g (31.32 mmol) of triethylamine and a solution of 4.13 g (20.88 mmol) of acetylsalicyloyl chloride dissolved in 10 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 40 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 3.54 g (54%) of 2-[2-(2-hydroxybenzoylamino) benzoylamino]ethanoic acid as a white solid.

M.P.: 222-224 °C

IR(ATR): ν 3286, 2978, 1730, 1650, 1627, 1598, 1584, 1526, 1242, 900, 835, 752 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3.95 (d, 2 H, J = 4.9 Hz, -CH₂-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.55 (m, 1 H, aromatic), 7.80 (m, 2 H, aromatic), 8.52 (m, 2 H, aromatic), 9.07 (s_{broad}, 1 H, -NH-CH₂-), 11.58 (s, 1 H, -OH), 12.18 (s, 1 H, -COOH), 12.70 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): δ 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.

MS m/z (%): 278 (M⁺-36, 18), 239 (37), 234 (17), 195 (14), 107 (9), 119 (100), 92 (36), 77 (22), 65 (28), 50 (19)

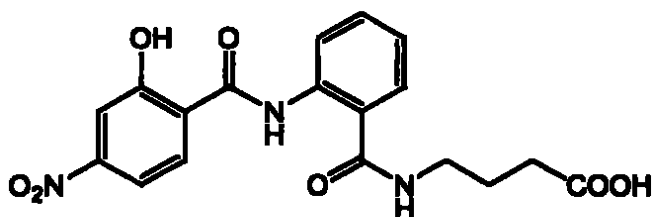
Elemental analysis of C₂₀H₂₂N₂O₆

Calculated: % C = 61.14; % H = 4.49; % N = 8.91

Found: % C = 60.90; % H = 4.42; % N = 8.98

Example 11.

4-[2-(2-hydroxy-4-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 11).



(compound 11)

To a suspension of 1.00 g (4.50 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 ml of dry methylene chloride, add 4.50 g (38.50 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 0.58 g (5.70 mmol) of triethylamine and a solution of 0.77 g (38.50 mmol) of 2-

hydroxy-4-nitrobenzoyl chloride dissolved in 10 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 0.50 g (34%) of 4-[2-(2-hydroxy-4-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a yellow solid.

10 M.P.: 209-211 °C

IR(ATR): ν 3378, 2939, 1702, 1592, 1520, 1449, 1420, 1347, 1326, 1300, 1259, 1232, 1215, 1162, 813; 748, 737 cm⁻¹

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.20 (m, 1 H, aromatic), 7.52 (m, 1 H, aromatic), 7.66 (m, 1 H, aromatic), 7.74 (m, 2 H, aromatic), 8.10 (m, 1 H, aromatic), 8.49 (m, 1 H, aromatic), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.12 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12.30 (s, 1 H, -NH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): δ 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, 158.8, 162.5, 167.8, 174.2 ppm

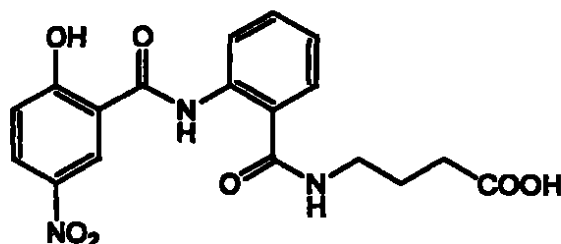
20 MS m/z (%): 284 (M⁺-103, 55), 253 (4), 238 (16), 222 (1), 211 (2), 182 (8), 154 (9), 146 (13), 119 (90), 92 (47), 63 (48), 53 (21), 30 (100)

Elemental analysis of C₁₈H₁₇N₃O₇

25 Calculated: % C = 55.81; % H = 4.42; % N = 10.85
Found: % C = 55.79; % H = 4.44; % N = 10.74

Example 12.

30 4-[2-(2-hydroxy-5-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 12).



35 (compound 12)

To a suspension of 1.00 g (4.50 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 ml of dry methylene chloride, add 4.50 g (38.50 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and

40

add 0.58 g (5.70 mmol) of triethylamine and a solution of 0.77 g (38.50 mmol) of 2-hydroxy-5-nitrobenzoyl chloride dissolved in 10 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization in dioxane/H₂O. This yields 0.99 g (67%) of 4-[2-(2-hydroxy-5-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a cream-coloured solid.

M.P.: 239-241 °C

IR(ATR): ν 3315, 3079, 2626, 1695, 1651, 1631, 1584, 1373, 1334, 1218, 831, 756, 746 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 1 H, J = 6.8 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.15 (m, 1 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.53 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.26 (m, 1 H, aromatic), 8.45 (m, 1 H, aromatic), 8.70 (m, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 8.76 (m, 1 H, aromatic), 12.09 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12.90 (s, 1 H, -NH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 369 (M⁺-18, 1), 352 (10), 335 (1), 311 (3), 298 (3), 284 (31), 253 (11), 237 (3), 209 (6), 188 (6), 137 (8), 119 (74), 92 (55), 63 (43), 42 (56), 41 (72), 30 (100)

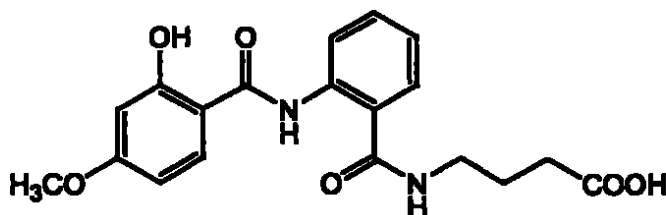
Elemental analysis of C₁₈H₁₇N₃O₇

Calculated: % C = 55.81; % H = 4.42; % N = 10.85

Found: % C = 55.89; % H = 4.50; % N = 10.80

Example 13.

4-[2-(2-hydroxy-4-methoxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid.
(compound 13).



(compound 13)

To a suspension of 1.00 g (4.50 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 ml of dry methylene chloride, add 4.50 g (38.50 mmol) of trimethylsilyl chloride

and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 0.58 g (5.70 mmol) of triethylamine and a solution of 0.71 g (38.5 mmol) of 2-hydroxy-4-methoxybenzoyl chloride dissolved in 10 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 0.54 g (38%) of 4-[2-(2-hydroxy-4-methoxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a white solid.

M.P.: 201-203 °C

IR(ATR): ν 3306, 2939, 1711, 1643, 1622, 1582, 1524, 1508, 1438, 1383, 1244, 1208, 1178, 1144, 964, 830, 751, 671 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.29 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.29 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3.78 (s, 3 H, -CH₃), 6.48 (m, 1 H, aromatic), 6.58 (m, 1 H, aromatic), 7.17 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.71 (m, 1 H, aromatic), 7.76 (m, 1 H, aromatic), 8.45 (m, 1 H, aromatic), 8.77 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.05 (s, 2 H, -OH, -NH), 12.22 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 372 (M⁺, 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)

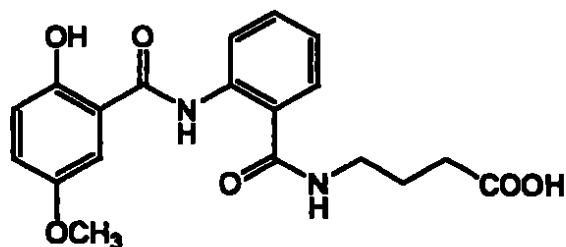
Elemental analysis of C₁₉H₂₀N₂O₆

Calculated: % C = 61.28; % H = 5.41; % N = 7.52

Found: % C = 60.89; % H = 5.37; % N = 7.40

Example 14.

4-[2-(2-hydroxy-5-methoxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid.
(compound 14).



(compound 14)

To a suspension of 1.00 g (4.50 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 ml of dry methylene chloride, add 4.50 g (38.50 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 0.58 g (5.70 mmol) of triethylamine and a solution of 0.71 g (38.5 mmol) of 2-hydroxy-5-methoxybenzoyl chloride dissolved in 10 mL of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 0.791g (56%) of 4-[2-(2-hydroxy-5-methoxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a cream-coloured solid.

M.P.: 191-193 °C

IR(ATR): ν 3330, 2877, 1702, 1593, 1523, 1494, 1473, 1449, 1419, 1356, 1328, 1306, 1266, 1205, 1188, 1174, 1047, 931, 792, 746, 687 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3.73 (s, 3 H, -CH₃), 6.91 (m, 1 H, aromatic), 7.04 (m, 1 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.38 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.76 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.70 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 11.10 (s, 1 H, -OH), 12.03 (s, 1 H, -NH), 12.09 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 372 (M⁺, 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)

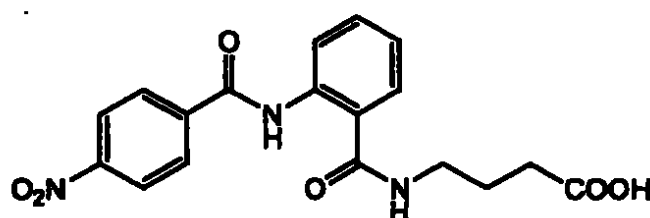
Elemental analysis of C₁₉H₂₀N₂O₆

Calculated: % C = 61.28; % H = 5.41; % N = 7.52

Found: % C = 61.21; % H = 5.40; % N = 7.47

Example 15.

4-[2-(4-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 15).



(compound 15)

To a suspension of 2.14 g (9.63 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 40 ml of dry methylene chloride, add 1.83 g (16.87 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 1.24 g (12.33 mmol) of triethylamine and a suspension of 1.53 g (8.22 mmol) of 4-nitrobenzoyl chloride in 10 ml of dry ethyl acetate. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization in dioxane/H₂O. This yields 1.33 g (43%) of 4-[2-(4-nitrobenzoylamino) benzoylamino] butanoic acid as a cream-coloured solid.

M.P.: 206-208 °C

IR(ATR): ν 3282, 3090, 1731, 1655, 1626, 1597, 1558, 1517, 1444, 1417, 1399, 1350, 1326, 1297, 1258, 1227, 1166, 854, 836, 766, 715 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.77 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.29 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.31 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.24 (m, 1 H, aromatic), 7.58 (m, 1 H, aromatic), 7.85 (m, 1 H, aromatic), 8.14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, aromatic), 8.42 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, aromatic), 8.58 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.91 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.06 (s, 1 H, -NH), 12.72 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 371 (M⁺, 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)

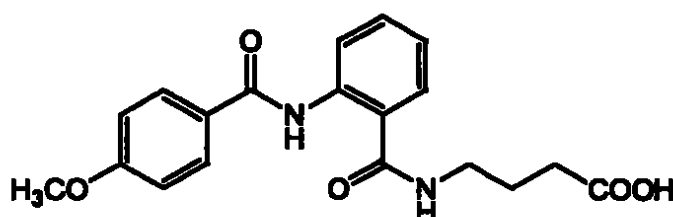
Elemental analysis of C₁₉H₁₇N₃O₆

Calculated: % C = 58.22; % H = 4.61; % N = 11.32

Found: % C = 58.15; % H = 4.65; % N = 11.10

Example 16.

4-[2-(4-methoxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 16).



(compound 16)

To a suspension of 2.14 g (9.63 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 ml of dry methylene chloride, add 8.90 g (82.39 mmol) of trimethylsilyl chloride and place the reaction at reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 1.25 g (12.36 mmol) of triethylamine and a solution of 1.40 g (8.24 mmol) of 4-methoxybenzoyl chloride dissolved in 10 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 2.32 g (79%) of 4-[2-(4-methoxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a cream-coloured solid.

M.P.: 172-174 °C

IR(ATR): ν 3320, 2960, 2837, 1720, 1630, 1592, 1532, 1509, 1446, 1301, 1254, 1167, 1096, 1025, 841, 748 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.79 (m, 1 H, -CH₁-CH₂₁-CH₂₁-), 2.31 (t, 0 H, J = 7.4 Hz, -CH₂₁-CO-), 3.33 (m, 1 H, -CH₂₁-N-), 3.83 (s, 2 H, -CH₂₂), 7.11 (d, 1 H, J = 8.8 Hz aromatic), 7.16 (m, 0 H, aromatic), 7.53 (m, 0 H, aromatic), 9 (m, 1 H, aromatic), 7.89 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, aromatic), 8.65 (m, 1 H, aromatic), 8.87 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₃₂-), 12.08 (s, 1 H, -NH), 12.49 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 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

MS m/z (%): 356 (M⁺, 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)

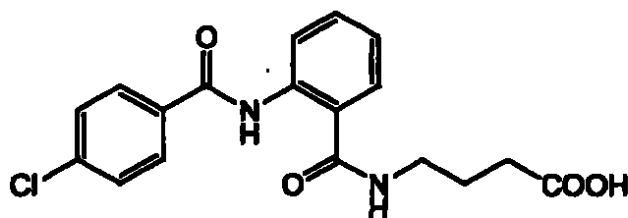
Elemental analysis of C₁₉H₂₀N₂O₅

Calculated: % C = 64.04; % H = 5.66; % N = 7.86

Found: % C = 63.97; % H = 5.63; % N = 7.79

Example 17.

4-[2-(4-chlorobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 17).



(compound 17)

To a suspension of 2.00 g (9.01 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 ml of dry methylene chloride, add 8.36 g (77.00 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 1.17 g (11.55 mmol) of triethylamine and a solution of 1.35 g (7.70 mmol) of 4-methoxybenzoyl chloride dissolved in 10 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.79 g (65%) of 4-[2-(4-chlorobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a cream-coloured solid.

M.P.: 182-184 °C

IR(ATR): ν 3069, 2939, 1692, 1672, 1628, 1592, 1525, 1491, 1444, 1332, 1310, 1284, 1259, 1222, 1180, 1110, 1096, 1011, 902, 845, 756, 745 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.31 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.32 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.54 (m, 1 H, aromatic), 7.64 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, aromatic), 7.83 (m, 1 H, aromatic), 7.92 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, aromatic), 8.61 (m, 1 H, aromatic), 8.89 (t, *J* = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.07 (s, 1 H, -NH), 12.61 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): δ 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

MS *m/z* (%): 360 (M⁺, 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)

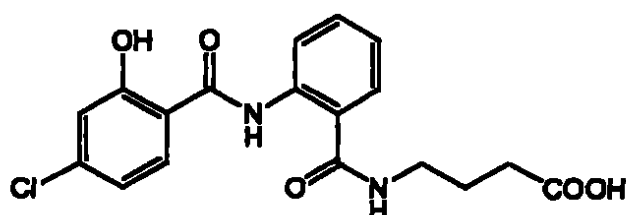
Elemental analysis of C₁₈H₁₇ClN₂O₄

Calculated: % C = 59.92; % H = 4.75; % N = 7.76

Found: % C = 59.71; % H = 4.77; % N = 7.72

Example 18.

4-[2-(4-chloro-2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid.
(compound 18).



(compound 18)

To a suspension of 2.00 g (9.00 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 40 ml of dry methylene chloride, add 8.36 g (77.00 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 1.17 g (11.50 mmol) of triethylamine and a solution of 1.45 g (7.70 mmol) of 4-chloro-2-hydroxybenzoyl chloride dissolved in 5 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.35 g (47%) of 4-[2-(4-chloro-2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a white solid.

M.P.: 205-206 °C

IR(ATR): ν 3319, 3067, 2936, 1688, 1583, 1525, 1494, 1447, 1408, 1350, 1330, 1302, 1261, 1214, 919, 796, 755 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.01 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.87 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.69 (t, 1 H, J = 5.12 Hz, -NH-CH₂-), 12.07 (s_{broad}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): δ 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.

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

Elemental analysis of C₁₈H₁₇ClN₂O₅

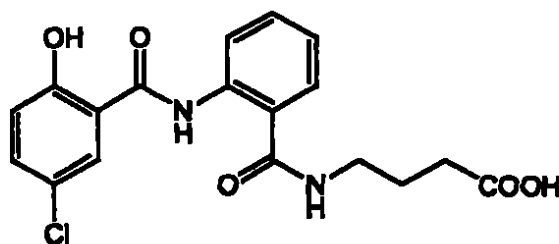
Calculated: % C = 57.38; % H = 4.59; % N = 7.43

Found: % C = 57.19; % H = 4.57; % N = 7.41

Example 19.

4-[2-(5-chloro-2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid.

(compound 19).



(compound 19)

To a suspension of 2.30 g (10.4 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 40 ml of dry methylene chloride, add 9.56 g (88.50 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 1.34 g (13.30 mmol) of triethylamine and a solution of 1.67 g (8.85 mmol) of 5-chloro-2-hydroxybenzoyl chloride dissolved in 5 ml of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Purify the reaction product by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 0.95 g (29%) of 4-[2-(5-chloro-2-hydroxybenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a white solid.

M.P.: 222-223 °C

IR(ATR): ν 3315, 2958, 1693, 1657, 1594, 1524, 1479, 1447, 1360, 1325, 1303, 1272, 1213, 914, 812, 749 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.01 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.63 (m, 1 H, aromatic), 7.83 (m, 1 H, aromatic), 8.43 (m, 1 H, aromatic), 8.67 (t, 1 H, J = 5.5 Hz, -NH-CH₂-), 11.99 (s_{broad}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (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.

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

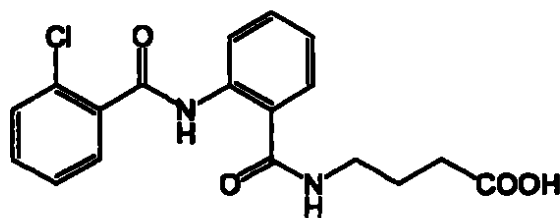
Elemental analysis of C₁₈H₁₇ClN₂O₅

Calculated: % C = 57.38; % H = 4.59; % N = 7.43

Found: % C = 57.27; % H = 4.58; % N = 7.41

Example 20.

4-[2-(2-chlorobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 20).



(compound 20)

To a suspension of 2.00 g (9.01 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 mL of dry methylene chloride, add 8.36 g (77.00 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 1.17 g (11.55 mmol) of triethylamine and a solution of 1.35 g (7.70 mmol) of 2-chlorobenzoyl chloride dissolved in 5 mL of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl and extract several times with ethyl acetate. Dry the organic phase with MgSO_4 anhydrous and eliminate at low pressure. Wash the crude product several times with ether and finally, purify by recrystallization ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). This yields 1.27 g (36%) of 4-[2-(2-chlorobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid as a brown solid.

M.P.: 110-112 °C

IR(ATR): ν 3308, 1730, 1659, 1627, 1598, 1560, 1513, 1445, 1433, 1310, 1287, 1255, 1168 cm^{-1}

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.73 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.26 (t, 2 H, J = 7.0 Hz, -CH₂-CO-), 3.24 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.51 (m, 4 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.79 (m, 1 H, aromatic), 8.53 (m, 1 H, aromatic), 8.82 (s_{broad}, 1 H, -NH-CH₂-), 11.89 (s, 1 H, -COOH), 12.05 (s, 1H, -NH) ppm.

¹³C NMR (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.

MS m/z (%): 360 (M^+ , 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)

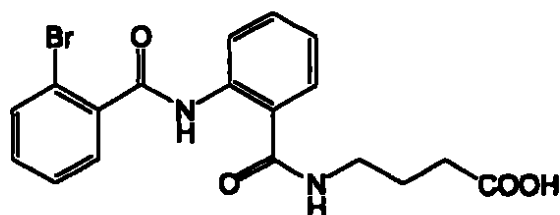
Elemental analysis of $C_{18}H_{17}ClN_2O_4$

Calculated: % C = 59.92; % H = 4.75; N = 7.76

Found: % C = 59.95; % H = 4.77; % N = 7.68

Example 21.

4-[2-(2-bromobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 21).



(compound 21)

To a suspension of 2.00 g (9.01 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 mL of dry methylene chloride, add 8.36 g (77.00 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and add 1.17 g (11.55 mmol) of triethylamine and a solution of 1.68 g (7.70 mmol) of 2-bromobenzoyl chloride dissolved in 5 mL of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl, filter the resulting solid and wash several times with water and with ether. Finally, purify by recrystallization (EtOH/H₂O). This yields 1.95 g (63%) of 4-[2-(2-bromobenzoylamino)benzoylamino] butanoic acid as a cream-coloured solid.

M.P.: 117-118 °C

IR(ATR): ν 3280, 3176, 1731, 1654, 1628, 1598, 1557, 1510, 1444, 1428, 1312, 1286, 1251, 1166, 743, 664 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.74 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.26 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.45 (m, 1 H, aromatic), 7.53 (m, 2 H, aromatic), 7.61 (m, 1 H, aromatic), 8.53 (m, 1 H, aromatic), 8.81 (t, 1 H, J = 5.28 Hz, -NH-CH₂-), 11.84 (s, 1 H, -COOH), 12.03 (s, 1H, -NH) ppm

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 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.

MS C₁₈H₁₇N₂O₄⁷⁹Br m/z (%): 404 (M⁺, 1), 303 (32), 257 (20), 238 (20), 221 (22), 185 (100), 178 (12), 157 (31) 143 (26), 119 (60), 90 (31), 76 (41), 50 (39)

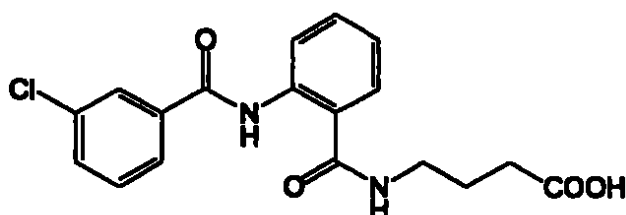
Elemental analysis of C₁₈H₁₇BrN₂O₄

Calculated: % C = 53.35; % H = 4.23; N = 6.91

Found: % C = 53.32; % H = 4.26; % N = 6.89

Example 22,

4-[2-(3-chlorobenzoylamino)benzoylamino]butanoic acid. (compound 22).



(compound 22)

To a suspension of 2.00 g (9.01 mmol) of 4-(2-aminobenzoylamino)butanoic acid in 20 mL of dry methylene chloride, add 8.36 g (77.00 mmol) of trimethylsilyl chloride and allow the reaction to reflux for 5 hours. Then place the flask in an ice bath and

add 1.17 g (11.55 mmol) of triethylamine and a solution of 1.35 g (7.70 mmol) of 3-chlorobenzoyl chloride dissolved in 5 mL of dry methylene chloride. Allow the reaction to stir for 30 minutes in an ice bath and 24 hours at room temperature. Eliminate the solvent at low pressure, add 30 ml of 10% NaOH to the crude product and continue stirring the mixture until the oil has completely disappeared. Immediately acidify with concentrated HCl and extract several times with ethyl acetate. Dry the organic phase with MgSO_4 anhydrous and eliminate at low pressure. Wash the crude product several times with ether and finally, purify by recrystallization ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). This yields 0.83 g (30%) of 4-[2-(3-chlorobenzoylamino) benzoylamino]butanoic acid as a cream-coloured solid.

M.P.: 165-166 °C

IR(ATR): ν 3307, 3159, 1741, 1721, 1669, 1626, 1589, 1523, 1447, 1419, 1326, 1308, 1256, 1180, 759 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 1.78 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.30 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.30 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.56 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.71 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 2 H, aromatic), 7.91 (m, 1 H, aromatic), 8.57 (m, 1 H, aromatic), 8.88 (t, 1 H, $J = 5.3$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 12.05 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12.57 (s, 1H, $-\text{Ph-NH}$) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (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.

MS m/z (%): 360 (M^+ , 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)

Elemental analysis of $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

Calculated: % C = 59.92; % H = 4.75; % N = 7.78

Found: % C = 59.87; % H = 4.78; % N = 7.78

The activity of all compounds of the examples described above was studied in animals according to the following experimental model:

1. Purpose and rationale

Evaluate the absorption of the test product when administered by intracolonic route to rats, whether or not in the presence of adjuvants. The plasma concentration is measured by assaying the Factor Xa-inhibition capacity. The rat is used because it is one of the species commonly used in this type of test.

2. Description of the test method

2.1. Experimental system

- ◆ Description: Wistar male rats, acquired from an accredited supplier.
- ◆ Weight 200-250 g
- ◆ Age 9 to 11 weeks

2.2. Mode of administration

One intracolonic administration.

5 2.3. Dosage levels and administration volume

- ◆ Dosage level 30 mg/kg of test product + 30 mg/kg of adjuvant
- ◆ Administration volume 1 ml/kg

10 2.4. Vehicle

25% (v/v) propylene glycol in bidistilled water. After dissolving the test product along with the adjuvant if applicable, adjust the pH to approximately 7.4 with NaOH.

15 3.5. Experimental design

The animals will be in fasted state for approximately 18 h with free access to water.

20 The animals will be randomized to the various experimental groups, with one remaining animal as a reserve per group:

On the day of the test, the treatments will be administered by intracolonic route, following anaesthesia with ketamine. Administration will be done using a catheter of approximately 8 cm, connected to a 1-ml syringe. The catheter will be introduced in its entirety into the colon through the anus and the test product will be administered slowly into the colon.

Following the administration of the test product, within the times established in the table, a citrated blood sample (3.8% at a ratio of 1:9) will be drawn by intracardiac puncture under anaesthesia with ketamine.

Blood centrifugation: 3000 rpm, 10 minutes, 4° C. Plasma freezing (-20 ± 5° C) until determining the anti-Factor Xa activity.

35 A control group that will receive no treatment will be included, simply that one blood sample will be drawn per animal under the same conditions as the treatment group, with considered to be the baseline value of anti-Xa activity.

40 The anti-Xa activity will be assayed by the chromogenic method (anti-FXa activity assay kit).

3. Evaluation of the results

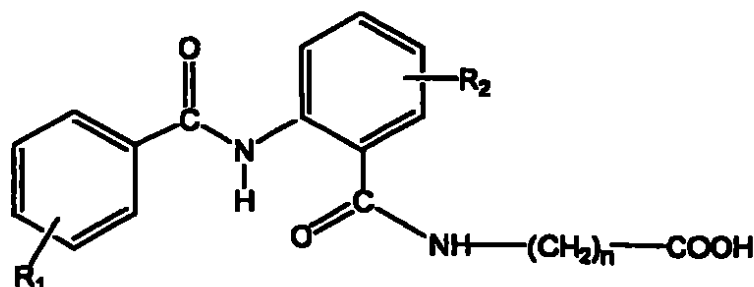
45 The mean, the standard deviation (RSD) and the standard error of the mean of each experimental group will be calculated for each parameter. If considered adequate,

gr

the values obtained in the different experimental groups will be compared by a statistical analysis.

CLAIMS

- 1) Amino acid diamides in non α position of formula (1)

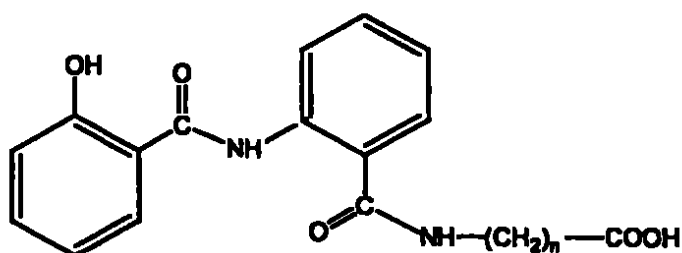


$n = 2 \text{ to } 8$

(1)

wherein R_1 is selected from amongst the group consisting of functional groups alkyl, halogen, NO_2 , OH, OCH_3 either alone or associated and R_2 is selected from the group consisting of functional groups H, alkyl, halogen, NO_2 , OH, OCH_3 , which are useful as adjuvants for the administration of biological active agents.

- 2) Compounds according to claim 1, characterised in that they they present the following structure:



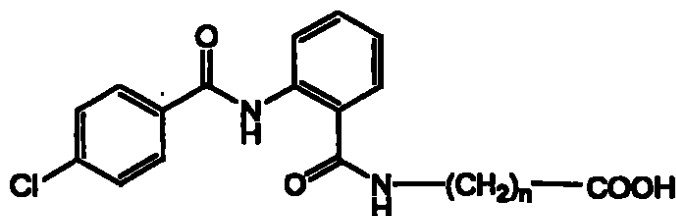
$n = 2 \text{ to } 8$

(2)

31

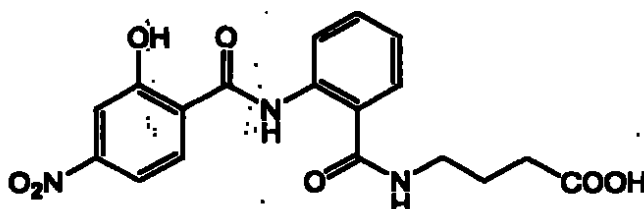
31

- 3) Compounds according to claim 1, characterised in that they present the following structure:



$n = 2 \text{ to } 8$
(3)

- 4) Compounds according to claim 1, characterised in that they present the following structure:

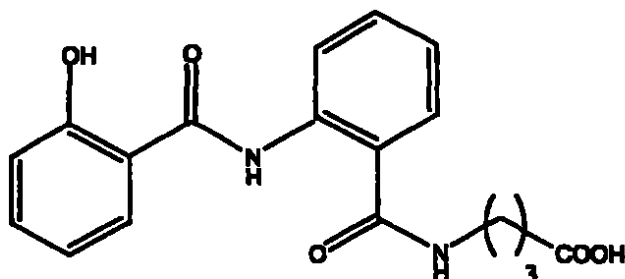


$n = 2 \text{ to } 8$
(4)

- 5) Pharmaceutical compositions according to claims 1 to 4, characterised in that they comprise heparin oligosaccharides and at least one compound from formula (1)
- 6) Pharmaceutical compositions according to claim 5, characterised in that they comprise compounds according to formula (2) and glycosaminoglycan oligosaccharides.
- 7) Pharmaceutical compositions according to claim 5, characterised in that they comprise compounds according to formula (3) and glycosaminoglycan oligosaccharides.
- 8) Pharmaceutical compositions according to claim 5, characterised in that they comprise compounds according to formula (4) and glycosaminoglycan oligosaccharides.
- 9) Pharmaceutical compositions according to claims 5 and 8, characterised in that they comprise at least one compound of structure

AMENDED SHEET

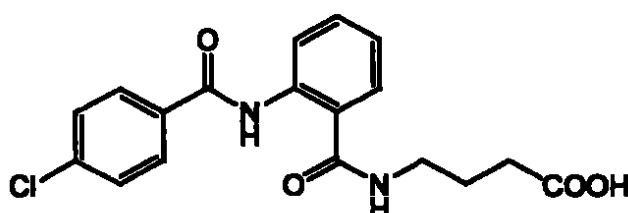
32



5 and Bemiparin.

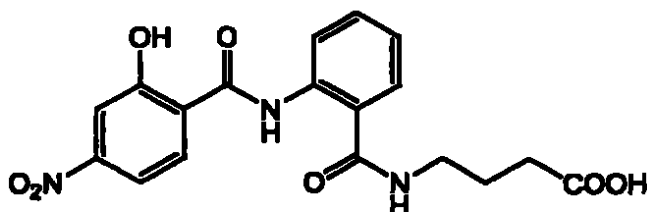
- 10) Pharmaceutical compositions according to claims 5 and 7, characterised in that they comprise at least one compound of structure

10



and Bemiparin.

- 15 11) Pharmaceutical compositions according to claims 5 and 8, characterised in that they comprise at least one compound of structure



20

and Bemiparin.

- 12) Pharmaceutical compositions according to any of the preceding claims, characterised in that they comprise compounds according to formula (1) and at least one active agent selected from the group composed of heparin, dermatan sulphate, chondroitin sulphate, heparan sulphate and oligosaccharide derivatives.
- 13) Use of a compound according to any of the claims 1 to 4 for the manufacture of an antithrombotic medication.

30

AMENDED SHEET

- 14) Use of a compound according to any of the claims 1 to 4 for the manufacture of a medication for the treatment of a disease selected from the group composed of inflammation, cancer and allergy.

5

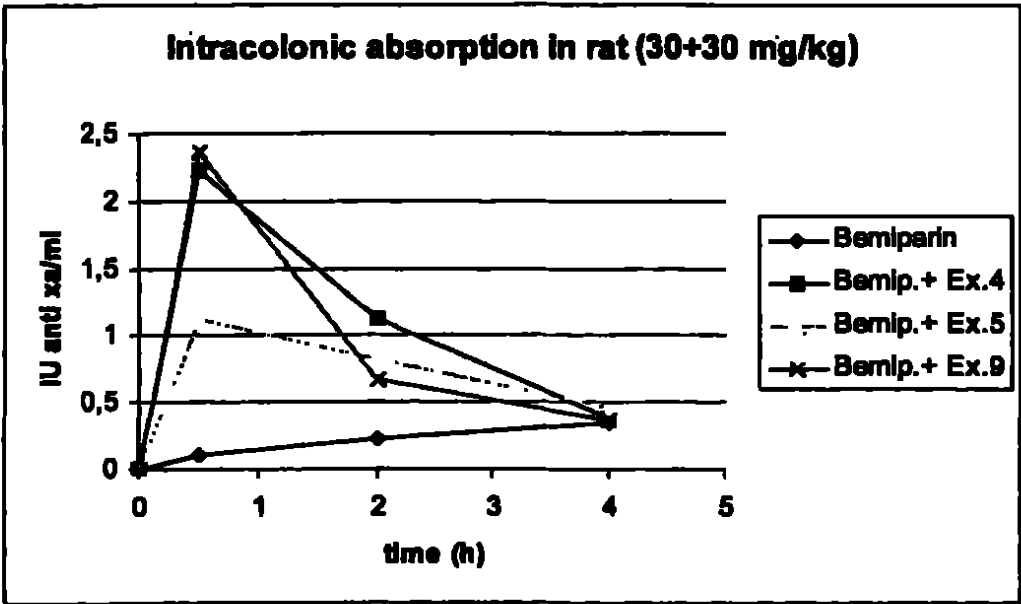


Fig. 1.

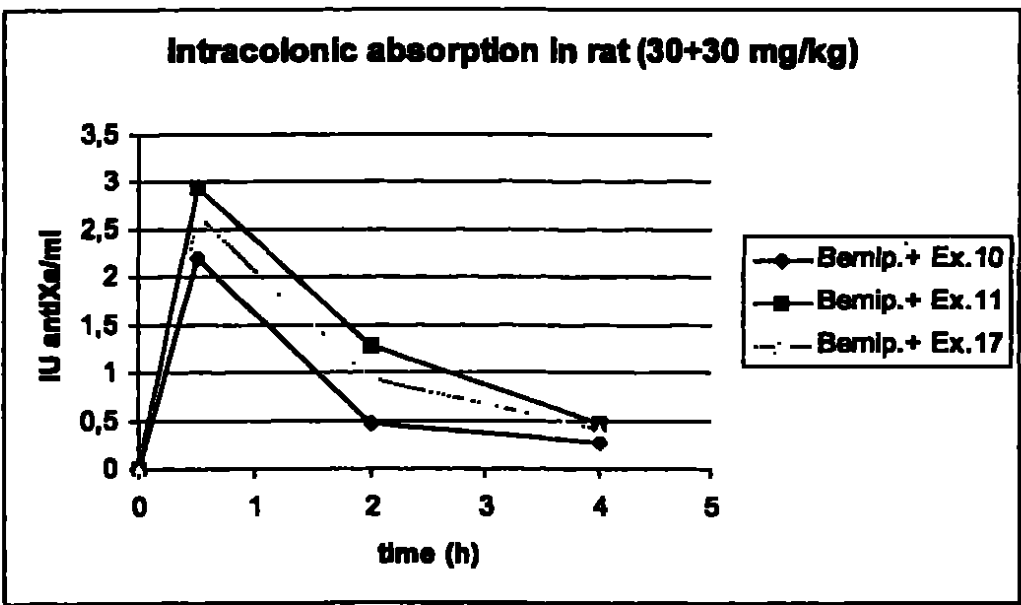


Fig. 2.

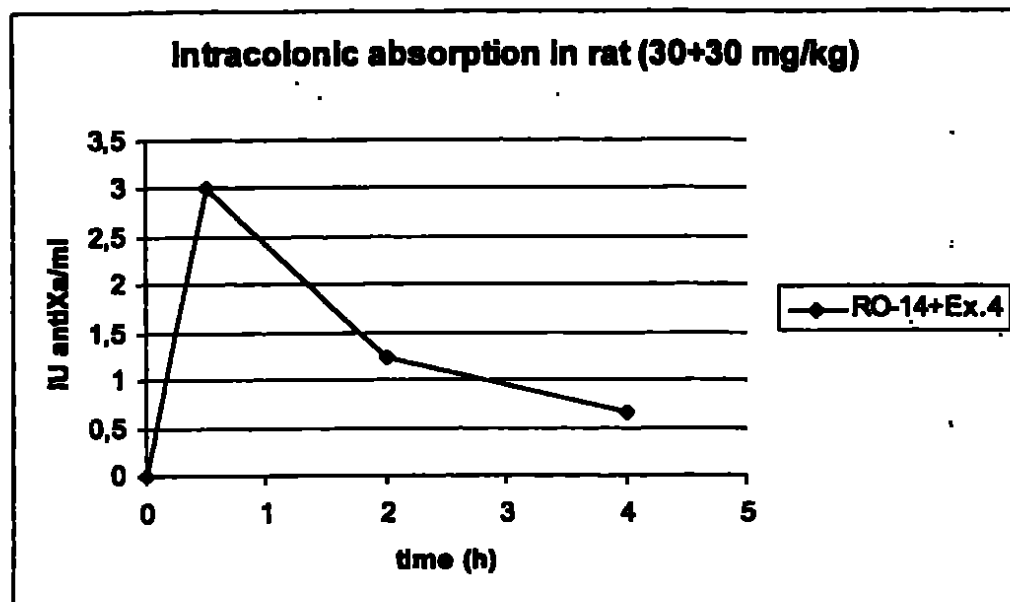


Fig. 3.

DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO α UTILES COMO
ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS
ACTIVOS

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas diamidas de aminoácidos en posición no α útiles como adyuvantes para la administración de ingredientes activos biológicos. Los compuestos según la invención facilitan la administración oral, intra-duodenal, intracolónica y pulmonar de heparina, heparinas de bajo peso molecular, 10 heparinas de muy bajo peso molecular y otros glicosaminoglicanos y derivados.

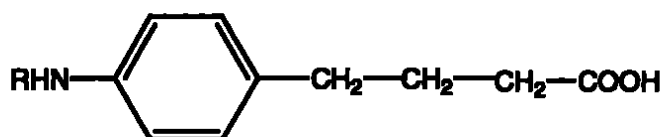
ESTADO DE LA TÉCNICA

La heparina se usa actualmente en administración parenteral para prevención 15 y tratamiento de la trombosis venosa profunda. La heparina y los derivados relacionados resultan ineficaces o se destruyen en el tracto gastro-intestinal por hidrólisis ácida o enzimática. Adicionalmente, el tamaño y la carga iónica de las moléculas podrían impedir la absorción.

Se han empleado varios adyuvantes (por ejemplo, agentes tensoactivos no 20 iónicos) para mejorar la absorción oral de la heparina. Recientemente, se han utilizado aminoácidos modificados para facilitar la administración de varios agentes biológicos, en particular la heparina (WO 98/34632, WO 01/51454, WO 97/36480).

Estos compuestos son esencialmente derivados del ácido 4-amino-fenilbutírico:

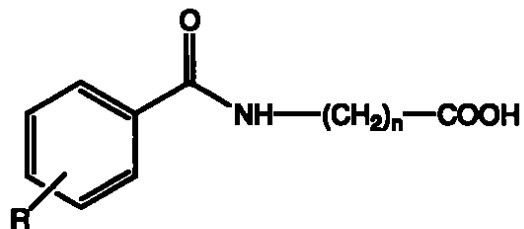
25



Estructura A

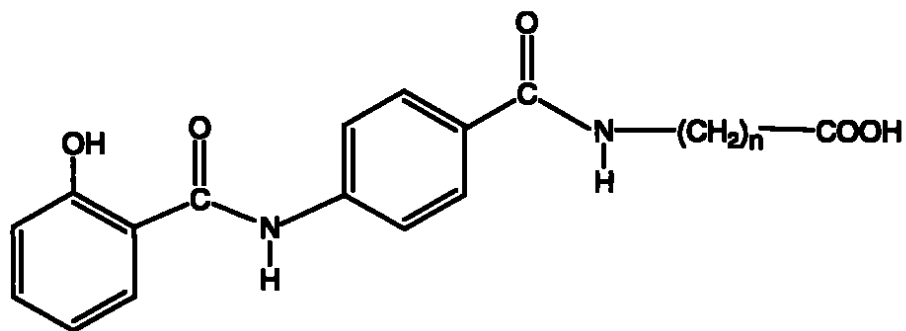
T. EN MENUDO

y varias amidas tales como:



Estructura B

En particular los derivados siguientes



Estructura C

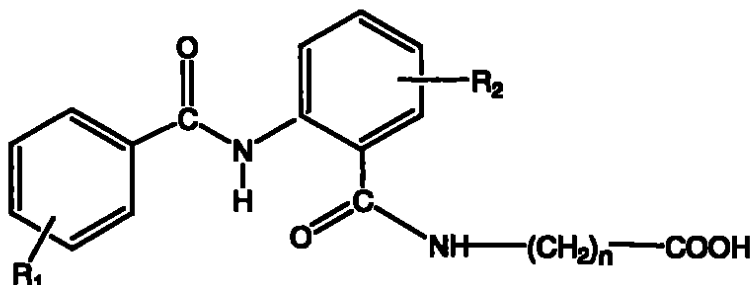
Se reivindican como agentes que facilitan la absorción oral de productos biológicos, fundamentalmente los derivados relativos a $n=2$ y $n=5$ (WO 97/36480)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En el marco de sus investigaciones sobre la absorción oral de la heparina, la solicitante ha descubierto una nueva familia de productos químicos que facilitan y

aumentan considerablemente la absorción oral de la heparina y de sus derivados de bajo peso molecular, sobre todo por la vía colónica.

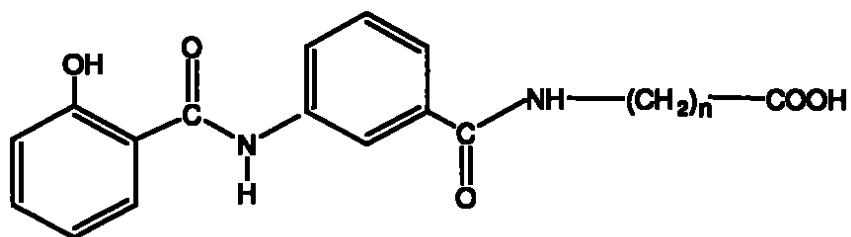
Estos productos tienen la estructura siguiente



en la cual: $n = 2$ a 8

en donde R_1 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales alquil, halógeno, NO_2 , OH , OCH_3 solos o asociados y R_2 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales H , alquil, halógeno, NO_2 , OH , OCH_3 .

Estos productos son nuevos. Las investigaciones llevadas a cabo por la solicitante han demostrado la originalidad de la estructura. En efecto, la solicitante ha podido demostrar que los productos precedentemente mencionados, estructura C, $n=3$ (ejemplo 1) y $n=5$ (ejemplo 2), sintetizados por la solicitante no tienen ningún efecto sobre la absorción colónica en la rata de una heparina de bajo peso molecular (bemiparina). Del mismo modo los productos que tienen la estructura D, $n=3$ (ejemplo 3).



Estructura D

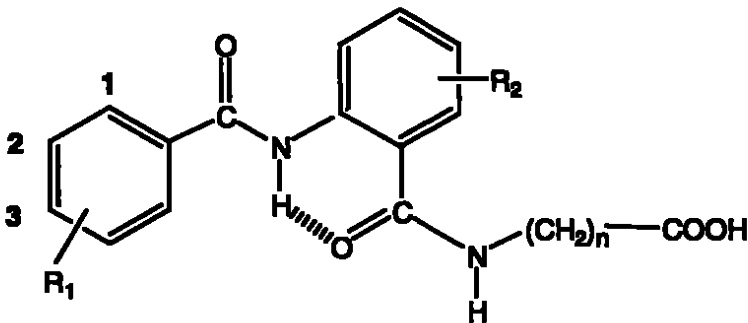
sintetizados por la solicitante no tienen ningún efecto sobre la absorción colónica de bemiparina (ver tabla1).

En la tabla 1, se muestra la Actividad anti Xa/ml en plasma tras administración intracolónica en rata de Bemiparina y de la asociación de Bemiparina junto con los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3, tal y como se muestra en la misma:

Tratamiento	Vía admón.	Dosis (mg/kg)	Tiempo post-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

(Tabla 1)

Estos resultados tienden a mostrar la importancia de la unión hidrógeno entre los átomos O e H de los productos de la invención.



Otra característica de la invención se refiere a la importancia de la naturaleza y de la posición del sustituyente R₁ así como de la longitud de la cadena (valor de n).

La solicitante ha descubierto también que los derivados que tienen los sustituyentes Cl o NO₂ en posición 3 son por lo menos tan activos como los derivados que tienen un OH en posición 1.

5

Entre los productos de la invención los productos preferidos son los que corresponden a n=3 y a los sustituyentes OH (ejemplo 4), Cl (ejemplo 17), NO₂ (ejemplo 11).

10 Los productos de la invención son utilizables en forma de ácido o en forma de sal soluble, biológicamente aceptable, o bien de una composición farmacéutica conteniendo una heparina o un derivado de heparina (éster, amida, oligosacáridos, etc) así como un adyuvante conocido por su acción favorable (polietilenglicol, alginato, chitosán y derivados, propilenglicol, carbopol, etc).

15

Una de las composiciones preferidas consiste en asociar uno de los productos descritos anteriormente con una heparina de bajo peso molecular como bemiparina para un uso por vía oral en la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa y arterial.

20

Otra aplicación de los productos de la invención consiste en asociarlos a cualquier derivado no anticoagulante de la heparina para una utilización por vía oral en ámbitos tales como la inflamación, la alergia y el cáncer.

25 De un modo general los productos de la invención favorecen la absorción oral, sobre todo por la vía colónica, de glicosaminoglicanos y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

30 Las propiedades de los productos de la invención han sido estudiadas en un modelo experimental descrito más adelante y que consiste en medir la absorción intracolónica en la rata de una heparina de bajo peso molecular, bemiparina, de

masa molecular media de alrededor de 3.500 daltons y de actividad anti – Xa de alrededor de 100 unidades/mg.

Los resultados obtenidos muestran, en particular para los productos de los ejemplos 4 (ver figura 1), 11 y 17 (ver figura 2), un fuerte aumento de la absorción de bemiparina medida por la actividad plasmática anti – Xa.

En la Figura 1 se aprecia la absorción intracolónica en rata de bemiparina y de los compuestos de los ejemplos 4, 5 y 9, que se muestran más adelante.

En la Figura 2 se aprecia la absorción intracolónica en rata de los compuestos de los ejemplos 10, 11 y 17, que se muestran más adelante.

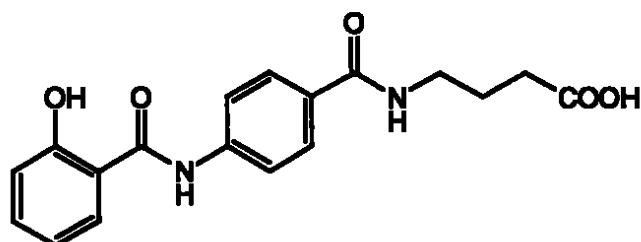
Otra ventaja de los productos de la invención y de su interés como agentes que aumentan la absorción oral de oligosacáridos derivados de la heparina ha sido demostrada por el estudio de la absorción intracolónica de una heparina de muy bajo peso molecular, RO-14, (2.500 daltons, 80 a 100 unidades anti – Xa/mg). La composición farmacéutica RO-14 + producto del ejemplo 4 (ver figura 3), muestra una actividad anti – Xa elevada y de larga duración.

En la Figura 3 se muestra la absorción intracolónica en rata de asociación de la composición farmacéutica RO-14 junto con el producto del ejemplo 4.

A continuación se ofrecen una serie de ejemplos con el fin de clarificar la invención, sin carácter limitativo sobre el alcance de la invención. Estos ejemplos describen el procedimiento de preparación de los compuestos 1 a 22 indicados a continuación, así como su efecto potenciador de la absorción intracolónica de la heparina de bajo peso molecular, Bemiparina.

Ejemplo 1.

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



(compuesto 1)

A una disolución de 4,41 g (18,69 mmoles) de 4-(4-aminobenzoylamino)butanoato de metilo disueltos en 80 ml de acetato de etilo, se le adiciona muy lentamente, 2,49 g (15,97 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoilo disuelto en 10 ml de acetato de etilo. A continuación, se añade 1,61 g (15,97 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,48 g (27%) de ácido 4-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P. f.: 211-213 °C

IR (KBr): ν 3360, 2970, 2680, 1700, 1665, 1620, 1540, 1510, 855, 770, 750, 695 cm⁻¹

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-), 2.27 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromáticos), 7.43 (m, 1 H, aromáticos), 7.79 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz, aromáticos), 7.85 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz, aromáticos), 7.94 (m, 1 H, aromáticos), 8.39 (t, 1 H, *J* = 5,3 Hz, -NH-CH₂-), 10.51 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (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

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

Análisis elemental de $C_{18}H_{18}N_2O_5$

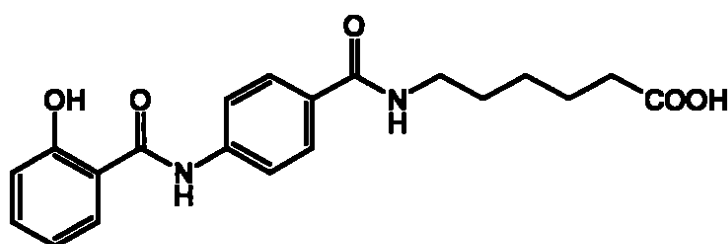
5

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

Encontrado: % C = 63,10; % H = 5,32; % N = 8,04

Ejemplo 2.

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



(compuesto 2)

15 A una disolución de 2,81 g (10,64 mmoles) de 6-(4-aminobenzoilamino)hexanoato de metilo disueltos en 50 ml de acetonitrilo, se le adiciona muy lentamente, 1,42 g (9,10 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoilo disuelto en 5 ml de acetonitrilo. A continuación, se añade 0,92 g (9,10 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,11 g (33%) de ácido 6-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico como sólido blanco.

20

25

P.f.: 201-203 °C

IR (KBr): ν 3330, 3050, 2950, 2680, 2570, 1700, 1675, 1600, 1540, 855, 770, 750 cm^{-1}

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,32 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,51 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,20 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,23 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 1 H, aromáticos), 7,78 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, aromáticos), 7,84 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, aromáticos), 7,93 (m, 1 H, aromáticos), 8,35 (t, 1 H, $J = 5,1$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 10,51 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$), 11,62 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 11,95 (s, 1 H, $-\text{COOH}$) ppm

^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 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)

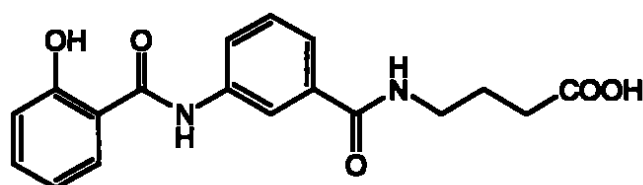
Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

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

Encontrado: % C = 64,51; % H = 5,86; % N = 7,45

Ejemplo 3.

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



(compuesto 3)

A una disolución de 2,60 g (11,00 mmoles) de 4-(3-aminobenzoylamino)butanoato de metilo disueltos en 25 ml de acetato de etilo se le adiciona, muy lentamente 1,40 g (10,00 mmoles) de cloruro 2-hidroxibenzoílo disuelto en 5 ml de acetato de etilo. A continuación, se añade 1,00 g (10,00 mmoles) de Et_3N (triethylamina) y la mezcla de

reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava
5 varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,60 g (48%) de ácido 4-[3-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P.f. : 172-174 °C

10 **IR(ATR):** ν 3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm⁻¹

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,77 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz, -CH₂-), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, -CH₂-CO-), 3,28 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 2 H, aromáticos), 7,59 (m, 1 H, aromáticos), 7,87 (m, 1 H, aromáticos), 7,98 (m, 1 H, aromáticos)
15 aromáticos) 8,12 (m, 1 H, aromáticos), 8,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz, -NH-CH₂-), 10,50 (s, 1 H, -NH-) ppm

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 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⁺-104, 61), 210 (3), 186 (2), 160 (3), 137 (9), 119 (100), 120 (30),
20 92 (50), 91 (12), 65 (31)

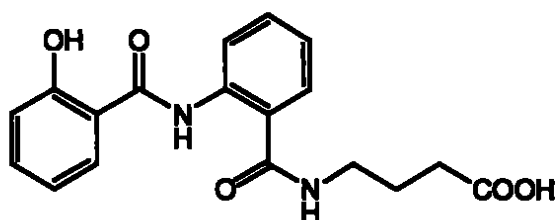
Análisis elemental de C₁₈H₁₈N₂O₅

25 **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)

11



(compuesto 4)

5 A una suspensión de 20,36 g (91,71 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 200 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 42,33 g (391,92 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 11,87 g (117,57 mmoles) de trietilamina y una disolución de 15,52 g (78,38

10 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 20 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 200 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 21,66 g (81 %) de ácido 4-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

20 P.f. : 173-174 °C

IR(ATR): ν 3322, 2925, 2852, 1688, 1652, 1633, 1597, 1529, 1448, 1260, 1228, 756 cm⁻¹

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,76 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz, -CH₂-), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, -CH₂-CO-), 3,27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,20 (m, 1 H, aromático), 7,42 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,68 (m, 1 H, aromático), 7,83 (m, 1 H, aromático) 8,48 (m, 1 H, aromático), 8,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz, -NH-CH₂-), 11,62 (s_{ancho}, 1 H, -OH), 12,03 (s_{ancho}, 1 H, -COOH), 12,19 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

^{13}C RMN (DMSO, 200 MHz): δ 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^+ , 5), 265 (4), 239 (100), 222 (11), 121 (50), 120 (64), 119 (62), 92 (54), 77 (10), 65 (53), 39 (39)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$

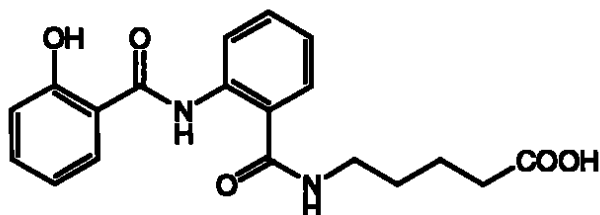
Calculado: % C = 63,15; % H = 5,30; % N = 8,18

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

10

Ejemplo 5.

Ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoylamino]pentanoico. (compuesto 5).



15

(compuesto 5)

A una suspensión de 1,61 g (6,81 mmoles) del ácido 5-(2-aminobenzoylamino)pentanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,41 g (11,94 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,88 g (8,73 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,15 g (5,82 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 20 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se

20

25

filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,26 g (61 %) de ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino) benzoilamino]pentanoico como sólido blanco.

5 P.f.: 168-170 °C

IR (ATR): ν 3310, 1698, 1648, 1626, 1597, 1521, 1269, 1223, 1139, 746 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,54 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,21 (t, 2 H, *J*=7,2 Hz, -CH₂-CO), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,40 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 1 H, aromático), 7,67 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,47 (m, 1 H, aromático), 8,72 (t, 1 H, *J* = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 11,62 (s, 1 H, -OH), 11,98 (s, 1 H, -COOH), 12,18 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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

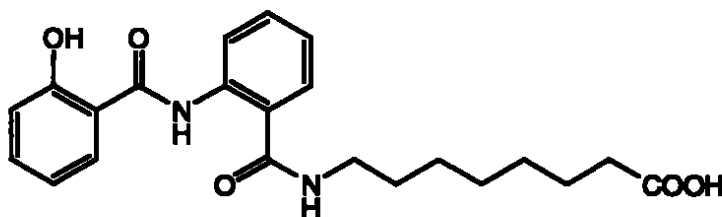
15 EM *m/z* (%): 356 (M⁺, 1), 337 (9), 239 (72), 119 (100), 99 (18), 92 (59), 77 (15), 65 (48), 41 (25)

Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₅

20 Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86
Encontrado: % C = 63,90; % H = 5,69; % N = 7,75

Ejemplo 6.

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



(compuesto 6)

A una suspensión de 2,00 g (7,20 mmoles) del ácido 8-(2-aminobenzoilamino)octanoico en 25 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,36 g (12,60 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,93 g (9,22 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,21 g (6,15 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 20 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,41 g (58 %) de ácido 8-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]octanoico como sólido blanco.

P.f.: 124-125 °C

IR (ATR): ν 3310, 2931, 2855, 1698, 1654, 1627, 1585, 1526, 1495, 1448, 1409, 1361, 1315, 1268, 1222, 1196, 1168 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,25 (m, 6 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,46 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,14 (t, 2 H, J = 7,5 Hz, -CH₂-CO), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,95 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,44 (m, 1 H, aromático), 8,67 (t, 1 H, J = 5,7 Hz, -NH-CH₂-), 11,61 (s, 1 H, -OH), 11,90 (s, 1 H, -COOH), 12,13 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺, 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)

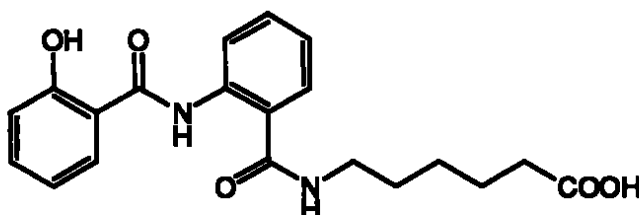
Análisis elemental de $C_{19}H_{20}N_2O_5$

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-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico. (compuesto 7).



(compuesto 7)

- 15 A una suspensión de 0,30 g (1,20 mmoles) del ácido 6-(2-aminobenzoilamino)hexanoico en 5 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 0,23 g (2,10 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,15 g (1,53 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,20 g (2,05 mmoles) del cloruro de 2-acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 10 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 0,24 g (62 %) de 6-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico como sólido blanco.

P.f.: 165-167 °C

IR (ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,31 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,51 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,17 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,24 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,66 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,69 (s ancho, 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,61 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 11,93 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,16 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$) ppm

^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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 ($\text{M}^+ - 18$, 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)

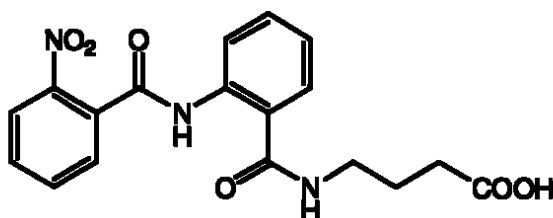
Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

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-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoico. (compuesto 8).



(compuesto 8)

A una suspensión de 3,90 g (17,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 ml de acetato de etilo seco se le adicionan 3,26 g (17,56 mmoles) de cloruro de 2-nitrobenzoílo disuelto 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. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml de NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con HClcc y se extrae el producto con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se reorganiza con éter seco obteniéndose un sólido blanco. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 3,34 g (51%) del ácido 4-[2-(2-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P.f.: 142-144 °C

IR (ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,26 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, -CH₂-CO-), 3,24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 7,24 (m, 1 H, aromático), 7,56 (m, 1 H, aromático), 7,80 (m, 4 H, aromáticos), 8,10 (m, 1 H, aromático), 8,38 (m, 1 H, aromático), 8,82 (s_{ancho}, 1 H, -NH-CH₂-), 12,02 (s, 1 H, -COOH), 12,06 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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

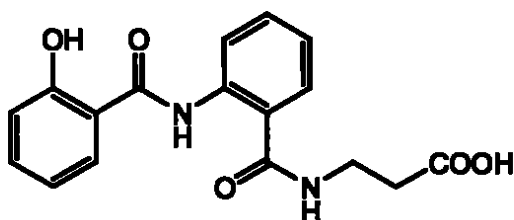
EM m/z (%): 371 (M⁺, 4), 353 (6), 268 (26), 236 (49), 208 (36), 150 (54), 134 (100), 120 (55), 119 (55), 104 (39), 90 (47), 76 (57), 44 (58)

Análisis elemental de C₁₈H₁₇N₃O₆

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)

5 A una suspensión de 0,5 g (2,40 mmoles) del ácido 3-(2-aminobenzoilamino)propanoico en 10 mL de cloruro de metileno seco se le
10 adicionan 0,45 g (4,20 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y bajo argón durante 2 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,31 g (3,07 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,40 g (2,05 mmoles) del cloruro de 2-acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo
15 y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,37
20 g (56 %) de 3-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]propanoico como sólido blanco.

P.f.: 200-202 °C

25 **IR (ATR): ν 3331, 3051, 2657, 1718, 1649, 1626, 1593, 1523, 1269, 1225, 904, 853, 749 cm⁻¹**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 2,52 (t, 2 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,46 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,85 (m, 1 H,

aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,79 (*s*_{ancho}, 1 H, -NH-CH₂-), 11,61 (s, 1H, -OH), 12,15 (s, 1 H, -COOH), 12,25 (s, 1 H, -NH-Ph), ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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

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

Análisis elemental de C₁₇H₁₆N₂O₅

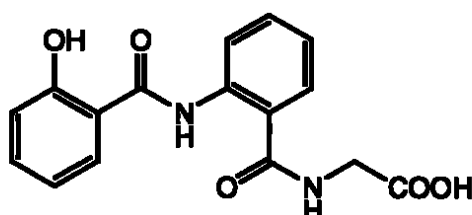
10 Calculado: % C = 62,19; % H = 4,91; % N = 8,53

Encontrado: % C = 61,82; % H = 4,72; % N = 8,39

Ejemplo 10.

Ácido 2-[2-(2-hidroxibenzilamino)benzilamino]etanoico. (compuesto 10).

15



(compuesto 10)

20

A una suspensión de 4,74 g (24,44 mmoles) del ácido 2-(2-aminobenzilamino)etanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 5,05 g (4,28 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 3,16 g (31,32 mmoles) de trietilamina y una disolución de 4,13 g (20,88 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le

25

68-7

añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 3,54 g (54 %) de ácido 2-[2-(2-hidroxibenzoilamino) benzoilamino]etanoico como sólido blanco.

P.f.: 222-224 °C

IR (ATR): ν 3286, 2978, 1730, 1650, 1627, 1598, 1584, 1526, 1242, 900, 835, 752 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 3,95 (d, 2 H, J = 4,9 Hz, -CH₂-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,55 (m, 1 H, aromático), 7,80 (m, 2 H, aromático), 8,52 (m, 2 H, aromático), 9,07 (s ancho, 1 H, -NH-CH₂-), 11,58 (s, 1 H, -OH), 12,18 (s, 1 H, -COOH), 12,70 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺-36, 16), 239 (37) 234 (17), 195 (14), 107 (9), 119 (100), 92 (36), 77 (22) 65 (28), 50 (19)

Análisis elemental de C₂₀H₂₂N₂O₅

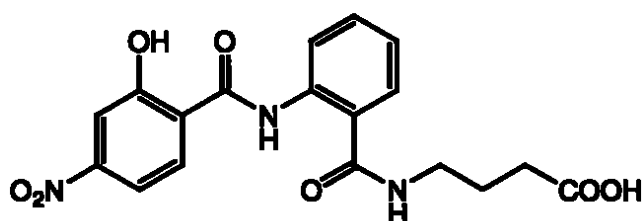
Calculado: % C = 61,14; % H = 4,49; % N = 8,91

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

Ejemplo 11.

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

21



(compuesto 11)

5 A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,77 g (38,50

10 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-4-nitrobenzoylo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,50 g (34 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoico como sólido amarillo.

20 P. f.: 209-211 °C

IR (ATR): ν 3378, 2939, 1702, 1592, 1520, 1449, 1420, 1347, 1326, 1300, 1259, 1232, 1215, 1162, 813, 748, 737 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,20 (m, 1 H, aromático), 7,52 (m, 1 H, aromático), 7,66 (m, 1 H, aromático), 7,74 (m, 2 H, aromáticos), 8,10 (m, 1 H, aromático), 8,49 (m, 1 H, aromático), 8,71 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,12 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12,30 (s, 1 H, -NH) ppm

25

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO): δ 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^+ -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)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$

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

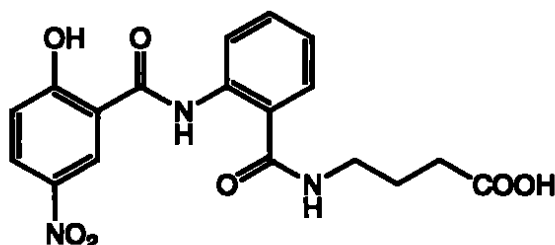
Encontrado: % C = 55,79; % H = 4,44; % N = 10,74

10

Ejemplo 12.

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-nitrobenzoylamino)benzoylamino]butanoico. (compuesto 12).

15



(compuesto 12)

20

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,77 g (38,50 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-5-nitrobenzoylo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y

25

24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en Dioxano / H₂O. Se obtienen 0,99 g (67 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-nitrobenzoilamino) benzoilamino]butanoico como sólido color crema.

P. f.: 239-241 °C

IR (ATR): ν 3315, 3079, 2626, 1695, 1651, 1631, 1584, 1373, 1334, 1218, 831, 756, 746 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, *J* = 6,8 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,15 (m, 1 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,26 (m, 1 H, aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,70 (m, *J* = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 8,76 (m, 1 H, aromático), 12,09 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12,90 (s, 1 H, -NH) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺-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 C₁₈H₁₇N₃O₇

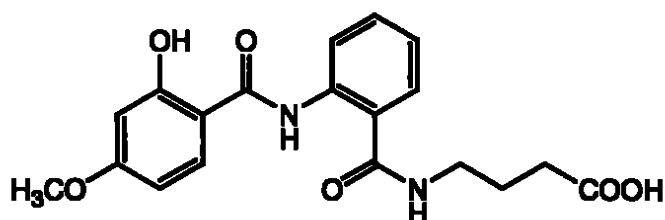
Calculado: % C = 55,81; % H = 4,42; % N = 10,85

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

Ejemplo 13.

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

(compuesto 13).



(compuesto 13)

5

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,71 g (38,5 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-4-metoxibenzoylo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,54 g (38 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-metoxibenzoylamino)benzoylamino]butanoico como sólido blanco.

20

P. f.: 201-203 °C

IR (ATR): ν 3306, 2939, 1711, 1643, 1622, 1582, 1524, 1508, 1438, 1383, 1244, 1208, 1178, 1144, 964, 830, 751, 671 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,29 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,29 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,78 (s, 3 H, -CH₃), 6,48 (m, 1 H, aromático), 6,58 (m, 1 H, aromático), 7,17 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,71 (m, 1 H, aromático), 7,76 (m, 1 H, aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,77 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,05 (s, 2 H, -OH, -NH), 12,22 (s, 1 H, -COOH) ppm

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO): δ 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^+ , 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)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$

Calculado: % C = 61,28; % H = 5,41; % N = 7,52

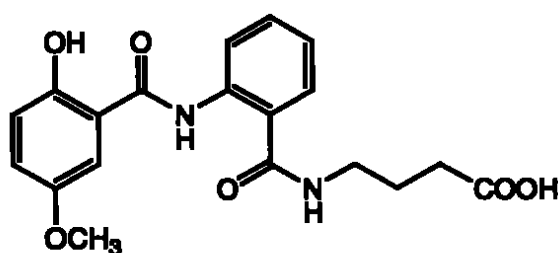
Encontrado: % C = 60,89; % H = 5,37; % N = 7,40

10

Ejemplo 14.

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

15



(compuesto 14)

20

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,71 g (38,5 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-5-metoxibenzoylo disuelto en 10 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y

25

24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,791g (56%) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido color crema.

P. f.: 191-193 °C

- 10 IR (ATR): ν 3330, 2877, 1702, 1593, 1523, 1494, 1473, 1449, 1419, 1356, 1328, 1306, 1266, 1205, 1188, 1174, 1047, 931, 792, 746, 687 cm⁻¹
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,73 (s, 3 H, -CH₃), 6,91 (m, 1 H, aromático), 7,04 (m, 1 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,38 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,76 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,70 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 11,10 (s, 1 H, -OH), 12,03 (s, 1 H, -NH), 12,09 (s, 1 H, -COOH) ppm
- 15 ¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺, 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)
- 20

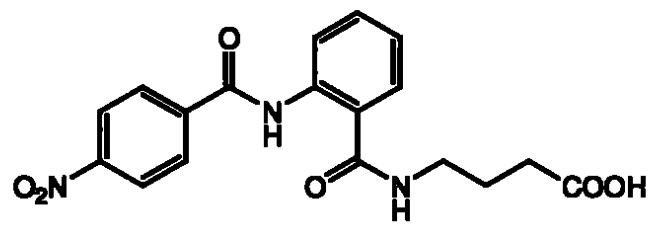
Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₆

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

Ejemplo 15.

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

27



(compuesto 15)

5 A una suspensión de 2,14 g (9,63 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,83 g (16,87 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,24 g (12,33 mmoles) de trietilamina y una suspensión de 1,53 g (8,22

10 mmoles) del cloruro de 4-nitrobenzoylo en 10 ml de acetato de etilo seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el

15 sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en Dioxano / H₂O. Se obtienen 1,33 g (43 %) del ácido 4-[2-(4-nitrobenzoylamino) benzoylamino] butanoico como sólido color crema.

P. f.: 206-208 °C

20 IR (ATR): ν 3282, 3090, 1731, 1655, 1626, 1597, 1558, 1517, 1444, 1417, 1399, 1350, 1326, 1297, 1258, 1227, 1166, 854, 836, 766, 715 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,77 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,29 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,31 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,24 (m, 1 H, aromático), 7,58 (m, 1 H, aromático), 7,85 (m, 1 H, aromático), 8,14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, aromático), 8,42 (d, 2

25 H, J = 8,7 Hz, , aromático), 8,58 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,91 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,06 (s, 1 H, -NH), 12,72 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺, 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)

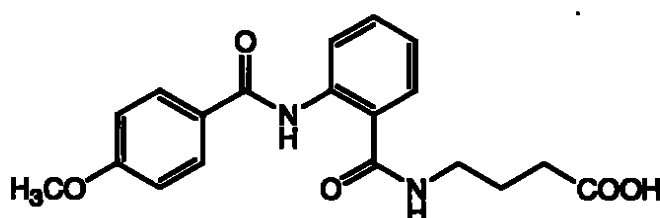
Análisis elemental de C₁₈H₁₇N₃O₆

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) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,90 g (82,39 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,25 g (12,36 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,40 g (8,24 mmoles) del cloruro de 4-metoxibenzoylo disueltos 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de

reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en EtOH / H₂O. Se obtienen 2,32 g (79 %) del ácido 4-[2-(4-metoxibenzoilamino) benzoilamino]butanoico como sólido color crema.

P. f.: 172-174 °C

IR (ATR): ν 3320, 2960, 2837, 1720, 1630, 1592, 1532, 1509, 1446, 1301, 1254, 1167, 1096, 1025, 841, 748 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,31 (t, 1 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,33 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,83 (s, 3 H, -CH₃), 7,11 (d, 2 H, J = 8,8 Hz aromáticos), 7,16 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 1 H, aromático), 7,82 (m, 1 H, aromático), 7,89 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, , aromáticos), 8,65 (m, 1 H, aromático), 8,87 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,08 (s, 1 H, -NH), 12,49 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO): δ 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⁺, 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 C₁₉H₂₀N₂O₅

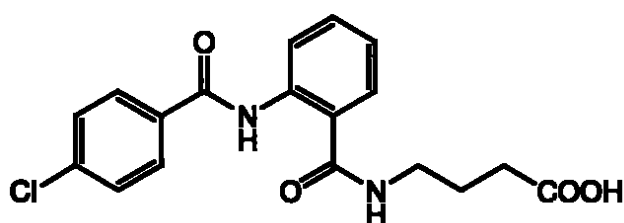
Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86

Encontrado: % C = 63,97; % H = 5,63; % N = 7,79

Ejemplo 17.

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

30



(compuesto 17)

5 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70

10 mmoles) del cloruro de 4-metoxibenzoilo disueltos 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se

15 filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 1,79 g (65 %) del ácido 4-[2-(4-clorobenzoylamino) benzoylamino]butanoico como sólido color crema.

20 P. f.: 182-184 °C

IR (ATR): ν 3069, 2939, 1692, 1672, 1628, 1592, 1525, 1491, 1444, 1332, 1310, 1284, 1259, 1222, 1180, 1110, 1096, 1011, 902, 845, 756, 745 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,31 (t, 1 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,32 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,54 (m, 1 H, aromático), 7,64 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,83 (m, 1 H, aromático), 7,92 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 8,61 (m, 1 H, aromático), 8,89 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,07 (s, 1 H, -NH), 12,61 (s, 1 H, -COOH) ppm

25

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO): δ 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^+ , 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)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

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

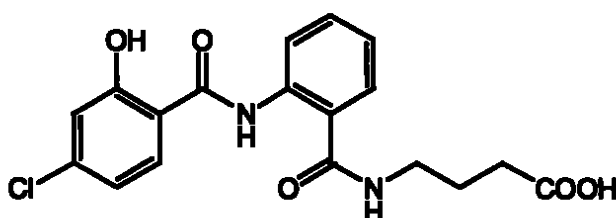
Encontrado: % C = 59,71; % H = 4,77; % N = 7,72

10

Ejemplo 18.

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

15



(compuesto 18)

20

A una suspensión de 2,00 g (9,00 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,50 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,45 g (7,70 mmoles) del cloruro de 4-cloro-2-hidroxibenzoylo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al

25

crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 1,35 g (47 %) de ácido 4-[2-(4-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P.f.: 205-206 °C

IR (ATR): ν 3319, 3067, 2936, 1688, 1583, 1525, 1494, 1447, 1408, 1350, 1330, 1302, 1261, 1214, 919, 796, 755 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,01 (m, 2 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,87 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,69 (t, 1 H, J = 5,12 Hz, -NH-CH₂-), 12,07 (s ancho, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 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⁺, 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 C₁₈H₁₇ClN₂O₅

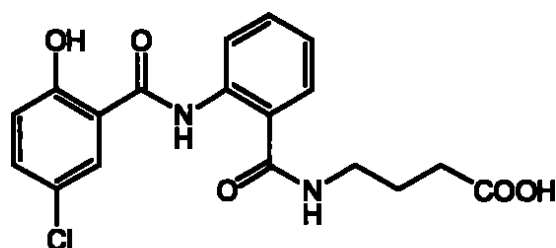
Calculado: % C = 57,38; % H = 4,59; % N = 7,43

Encontrado: % C = 57,19; % H = 4,57; % N = 7,41

Ejemplo 19.

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

33



(compuesto 19)

5 A una suspensión de 2,30 g (10,4 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 9,56 g (88,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,34 g (13,30 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,67 g (8,85

10 mmoles) del cloruro de 5-cloro-2-hidroxibenzoato disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,95 g (29 %) de ácido 4-[2-(5-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

20 P.f.: 222-223 °C

IR (ATR): ν 3315, 2958, 1693, 1657, 1594, 1524, 1479, 1447, 1360, 1325, 1303, 1272, 1213, 914, 812, 749 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,01 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,63 (m, 1 H, aromático), 7,83 (m, 1 H, aromático), 8,43 (m, 1 H, aromático), 8,67 (t, 1 H, J = 5,5

25

Hz, -NH-CH₂-), 11,99 (s_{ancho}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (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⁺, 3), 273 (100), 238 (22), 155 (18), 120 (40), 119 (80), 99 (13),

5 92 (46), 63 (26), 30 (35)

Análisis elemental de C₁₈H₁₇ClN₂O₃

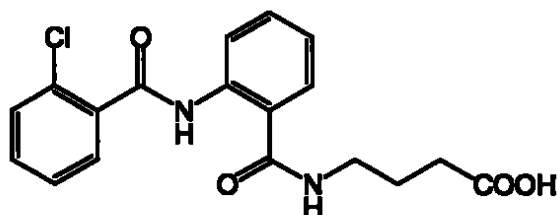
Calculado: % C = 57,38; % H = 4,59; % N = 7,43

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

Ejemplo 20.

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

15



(compuesto 20)

20 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanolco en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70

25 mmoles) del cloruro de 2-clorobenzoflo disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación

hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se lava varias veces con éter y finalmente, se purifica por recristalización ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). Se obtienen 1,27 g (36 %) de ácido 4-[2-(2-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido marrón.

P.f.: 110-112 °C

IR (ATR): ν 3308, 1730, 1659, 1627, 1598, 1560, 1513, 1445, 1433, 1310, 1287, 1255, 1168 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,26 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,24 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 4 H, aromáticos), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,79 (m, 1 H, aromático), 8,53 (m, 1 H, aromático), 8,82 (s ancho, 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,89 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,05 (s, 1H, $-\text{NH}$) ppm

^{13}C RMN (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^+ , 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

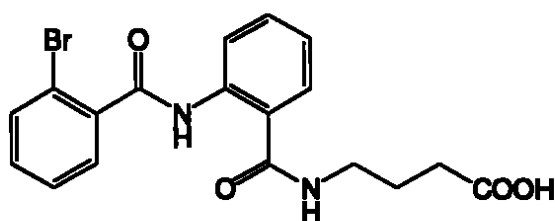
Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; N = 7,76

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

Ejemplo 21.

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

36



(compuesto 21)

5 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,68 g (7,70

10 mmoles) del cloruro de 2-bromobenzoilo disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. Finalmente, se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,95 g (63 %) de ácido 4-[2-(2-bromobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido crema.

P.f.: 117-118 °C

20 IR (ATR): ν 3280, 3176, 1731, 1654, 1628, 1598, 1557, 1510, 1444, 1428, 1312, 1286, 1251, 1166, 743, 664 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,74 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,26 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,45 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 2 H, aromáticos), 7,61 (m, 1 H, aromático), 8,53 (m, 1 H, aromático), 8,81 (t,

25 1 H, J = 5,28 Hz, -NH-CH₂-), 11,84 (s, 1 H, -COOH), 12,03 (s, 1H, -NH) ppm

¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ 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 C₁₈H₁₇N₂O₄⁷⁹Br m/z (%): 404 (M⁺, 1), 303 (32), 257 (20), 238 (20), 221 (22), 185

(100), 178 (12), 157 (31) 143 (26), 119 (60), 90 (31), 76 (41), 50 (39)

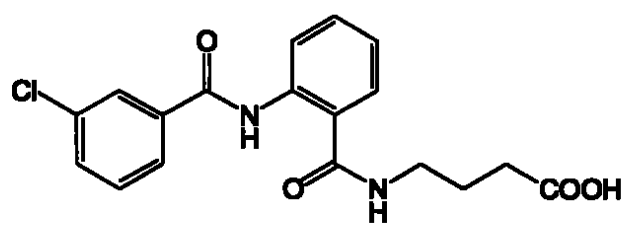
Análisis elemental de $C_{16}H_{17}BrN_2O_4$

5 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-clorobenzilamino)benzilamino]butanoico. (compuesto 22).

10



(compuesto 22)

15

A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzilamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70 mmoles) del cloruro de 3-clorobenzil disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se lava varias veces con éter y finalmente, se purifica por recristalización ($EtOH/H_2O$). Se

20

25

12676

obtienen 0,83 g (30 %) de ácido 4-[2-(3-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido crema.

P.f.: 165-166 °C

- 5 IR (ATR): ν 3307, 3159, 1741, 1721, 1669, 1626, 1589, 1523, 1447, 1419, 1326, 1308, 1256, 1180, 759 cm^{-1}
- ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,78 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,30 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CO-}$), 3,30 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-N-}$), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,56 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,71 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 2 H, aromáticos), 7,91
- 10 (m, 1 H, aromático), 8,57 (m, 1 H, aromático), 8,88 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz, $-\text{NH-CH}_2-$), 12,05 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,57 (s, 1H, $-\text{Ph-NH}$) ppm
- ^{13}C RMN (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^+ , 8), 323 (5), 258 (38), 238 (41), 213 (19), 139 (100) 120 (64),
- 15 119 (95), 111 (96), 92 (55), 75 (40), 65 (32), 50 (28), 39 (39)

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

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

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

La actividad de todos compuestos de los ejemplos anteriormente descritos ha sido estudiada en animales conforme al siguiente modelo experimental:

25 1. Objeto y Justificación

- Evaluar la absorción del producto de ensayo, cuando se administra por vía intracolónica en la rata en presencia o no de adyuvantes. La determinación de la concentración plasmática se realiza valorando la capacidad de inhibición del factor
- 30 Xa. Se utiliza la rata porque es una de las especies comúnmente empleada en este tipo de ensayo.

2. Descripción del método de ensayo

2.1. Sistema experimental

- 5 ♦ Descripción: Ratas Wistar macho, procedentes de un proveedor acreditado.
- ♦ Peso 200-250 g
- ♦ Edad 9 a 11 semanas

2.2. Método de administración

10

Una administración única intracolónica.

2.3. Niveles de dosis y volumen de administración

- 15 ♦ Nivel de dosis. 30 mg/kg de producto de ensayo + 30 mg/kg de adyuvante
- ♦ Volumen de administración 1 ml/kg

2.4. Vehículo

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

3.5. Diseño experimental

25

Los animales estarán en ayunas aproximadamente 18 h con agua *ad libitum*

Los animales se distribuirán al azar en los diferentes grupos experimentales, quedando un animal en reserva por grupo:

30

El día del ensayo los tratamientos se administrarán por vía intracolónica, previa anestesia con ketamina. La administración se llevará a cabo mediante un catéter de aproximadamente 8 cm, unido a una jeringa de 1 ml. El catéter se introducirán en su totalidad en el colon a través del ano y se administrará lentamente dentro del color el producto de ensayo.

Tras la administración del producto de ensayo, en los tiempos establecidos en la tabla, se extraerá una muestra de sangre citratada (3,8% en proporción 1:9) mediante punción intracardíaca bajo anestesia con ketamina.

Centrifugación de la sangre: 3000 ppm, 10 minutos, 4°C. Congelación del plasma ($-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$) hasta la determinación de la actividad anti factor Xa.

Se incluirá un grupo control que no recibirá tratamiento alguno, Únicamente se extraerá una muestra de sangre por animal en las mismas condiciones que el grupo tratado, considerándose éste como el valor basal de actividad anti Xa.

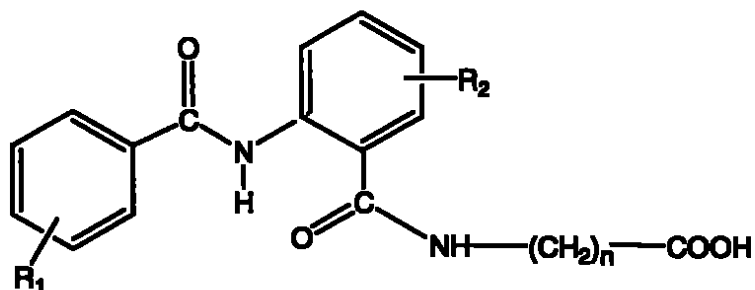
La actividad anti Xa se valorará mediante método cromogénico (Kit valoración actividad anti FXa).

3. Evaluación de los resultados

Para cada parámetro se calculará la media, la desviación estándar (D.E.M.) y el error estándar de la media (E.E.M.) de cada grupo experimental. Si se considera adecuado, se compararán los valores obtenidos en los diferentes grupos experimentales mediante un análisis estadístico.

REIVINDICACIONES

- 1) Diamidas de aminoácidos en posición no α de fórmula (1)

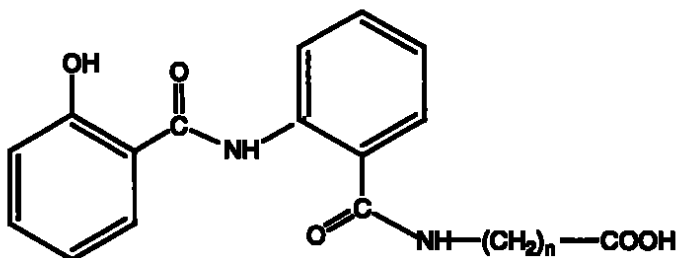


$n = 2$ a 8

(1)

en donde R_1 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales, halógeno, NO_2 , OH , OCH_3 solos o asociados y R_2 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales H , alquil, halógeno, NO_2 , OH , OCH_3 , útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos.

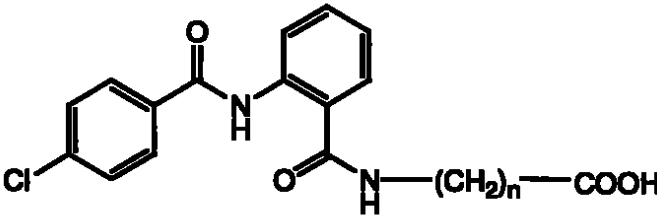
- 2) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:



$n = 2$ a 8

(2)

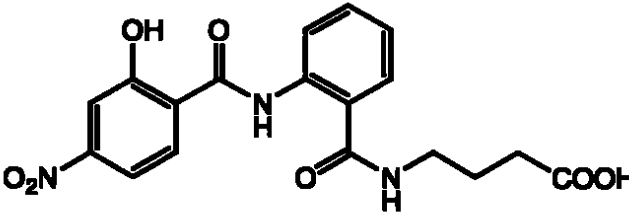
3) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:



$n = 2 \text{ a } 8$

(3)

4) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:



$n = 2 \text{ a } 8$

(4)

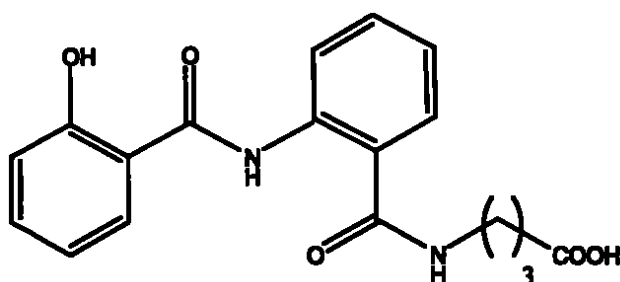
5) Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizadas porque comprenden oligosacáridos de heparina y al menos un compuesto de fórmula (1).

6) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (2) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

5 7) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (3) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

10 8) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (4) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

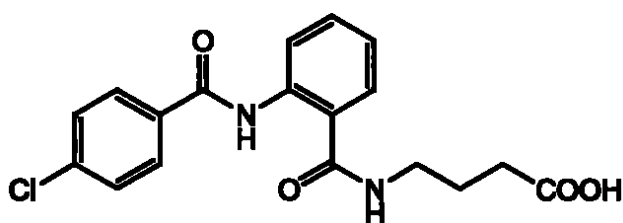
15 9) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 6 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura



y Bemiparina.

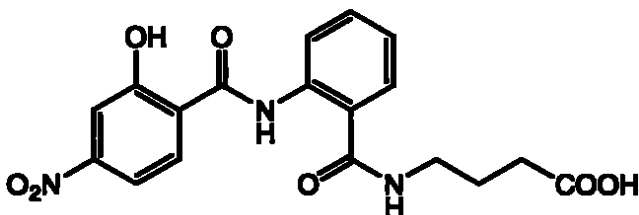
20 10) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 7 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura

44



y Bemiparina.

- 5 11) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 8 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura



10

y Bemiparina.

- 12) Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula
- 15 (1) y al menos un agente activo seleccionado del grupo formado por heparina, dermatan sulfato, condroitin sulfato, heparan sulfato y oligosacáridos derivados.
- 13) Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la
- 20 fabricación de un medicamento antitrombótico.
- 14) Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que se selecciona del grupo formado por inflamación, cáncer y alergia.

RESUMEN

Diamidas de aminoácidos en posición no α de fórmula (1), en donde R_1 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales alquil, halógeno, NO_2 , OH, OCH_3 solos o asociados y R_2 se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales H, alquil, halógeno, NO_2 , OH, OCH_3 , útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichas diamidas de fórmula (1) y el uso de las mismas para la fabricación de medicamentos antitrombóticos y para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que se selecciona del grupo formado por inflamación, cáncer y alergia.

1/2

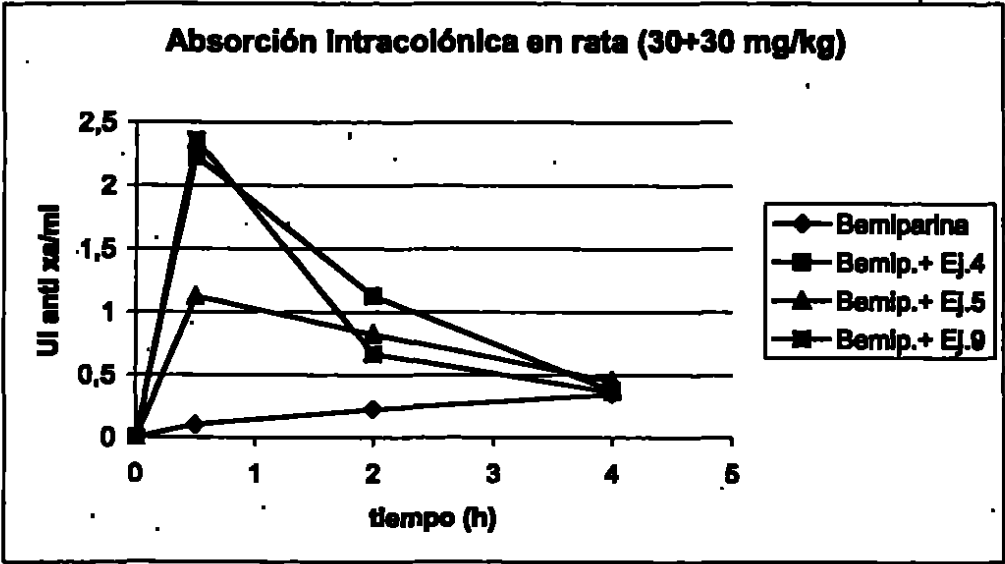


Fig 1.

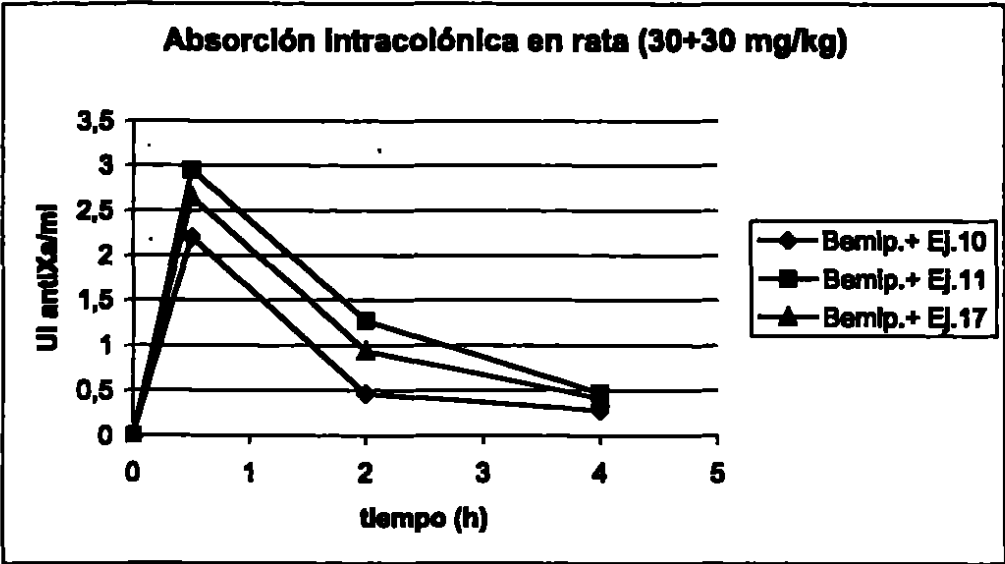


Fig 2.

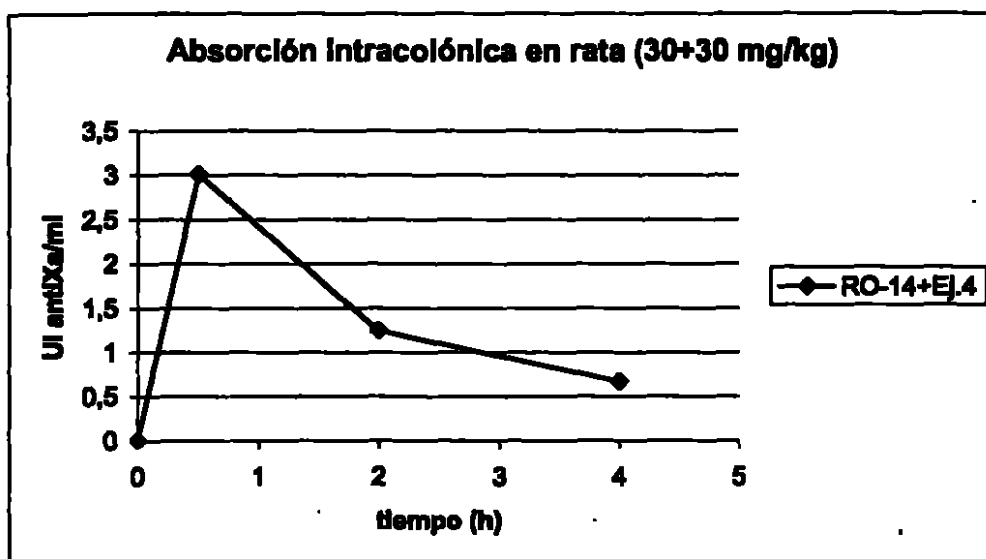


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 2004/000346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7 C07C 233/83, 235/56, 235/ 64, A61K 47/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7 C07C, A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CIBEPAT, EPODOC, WPI, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0006614 A1 (MITCHISON, T. J.) 17.01.2002, Figure 2; paragraphs [0041] y [0062].	1
X	WO 2003/015774 A1 (ASTRAZENECA AB) 27.02.2003, claim 1.	1
A	WO 2000/007979 A2 (EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.) 17.02.2000, claims 2-5, compounds 58, 65-68.	1-14
A	US 2003/0045579 A1 (LEONE-BAY, A. et al.) 06.03.2003, párrafos [0002]-[0005]; page 8, compound CVI.	1-14
A	US 2003/0008900 A1 (LEONE-BAY, A. et al.) 09.01.2003, claim 1; compound 48.	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 October 2004 (20.10.04)		Date of mailing of the international search report 22 November 2004 (22.11.04)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 2004/000346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002006614 A	17.01.2002	WO 0031536 A2 US 6541203 B2	02.06.2000 01.04.2003
WO 03015774 A	27.02.2003	CA 2457410 A AU 2002321462 A NO 200400686 A KR 2004030125 A EP 1420784 A BR 0212008 A	27.02.2003 03.03.2003 17.02.2004 08.04.2004 26.05.2004 28.09.2004
WO 0007979 A	17.02.2000	CA 2339765 A AU 5471199 A CA 2361716 A WO 0046182 A AU 3357800 A EP 1102742 A KR 2001072308 A A ZA 200100470 A BR 9912975 A CN 1315936 T CZ 20010449 A EP 1149066 A ZA 200100470 A TR 200100366 T HU 0103188 A US 2002013497 A MX 2001001243 A1 PL 347671 A US 6399798 B JP 2002522413 T NZ 509410 A AU 2003261486 A1 RU 2233835 C2	17.02.2000 28.02.2000 10.08.2000 10.08.2000 25.08.2000 30.05.2001 31.07.2001 20.08.2001 25.09.2001 03.10.2001 17.10.2001 31.10.2001 31.10.2001 21.11.2001 28.12.2001 31.01.2002 01.02.2002 22.04.2002 04.06.2002 23.07.2002 29.08.2003 04.12.2003 10.08.2004
US 2003045579 A	06.03.2003	CA 2214323 A WO 9630036 A AU 5662996 A US 5650386 A FI 973828 A WO 9736480 A AU 2595697 A MX 9707088 A1 AU 2595697 A NO 974495 A EP 0817643 A PL 322494 A CZ 9703073 A BR 9604880 A CN 1190893 A KR 98703412 A	03.10.1996 03.10.1996 16.10.1996 22.07.1997 29.09.1997 09.10.1997 22.10.1997 01.11.1997 22.10.1997 28.11.1997 14.01.1998 02.02.1998 18.03.1998 19.05.1998 19.08.1998 05.11.1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 2004/000346

130

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 5866536 A	02.02.1999
		TR 9701071 T	22.03.1999
		HU 9901162 A	30.08.1999
		SI 9720025 A	31.08.1999
		US 5962710 A	05.10.1999
		US 5965121 A	12.10.1999
		NZ 307319 A	28.10.1999
		AU 712222 B	04.11.1999
		US 5989539 A	23.11.1999
		US 6001347 A	14.12.1999
		US 6071510 A	06.06.2000
		US 6090958 A	18.07.2000
		US 6221367 B	24.04.2001
		US 2001023240 A	20.09.2001
		US 6344213 B	05.02.2002
		US 6346242 B	12.02.2002
		JP 2002506418 T	26.02.2002
		US 6428780 B	06.08.2002
		US 2002127202 A	12.09.2002
		US 2003078302 A	24.04.2003
		RU 2203268 C	27.04.2003
		US 6623731 B	23.09.2003
		JP 2003313157 A	06.11.2003
		US 6699467 B	02.03.2004
		US 2004110839 A	10.06.2004
US 2003008900 A	09.01.2003	CA 2279331 A	13.08.1998
		CA 2319680 A	13.08.1998
		CA 2319672 A	13.08.1998
		WO 9834632 A	13.08.1998
		AU 6275698 A	26.08.1998
		US 5804688 A	08.09.1998
		US 5876710 A	02.03.1999
		US 5879681 A	09.03.1999
		US 5939381 A	17.08.1999
		US 5990166 A	23.11.1999
		US 6051561 A	18.04.2000
		EP 0993831 A	19.04.2000
		US 6060513 A	09.05.2000
		EP 1015008 A	05.07.2000
		AU 200072260 A	22.02.2001
		AU 200072261 A	22.02.2001
		EP 1093819 A	25.04.2001
		MX 9907290 A1	01.05.2001
		JP 2001131090 A	15.05.2001
		JP 2001139494 A	22.05.2001
		US 6242495 B1	05.06.2001
		JP 2001513080 T	28.08.2001
		NZ 337131 A	31.08.2001
		AU 738735 B	27.09.2001
		US 6313088 B1	06.11.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 2004/000346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		NZ 507275 A	30.11.2001
		NZ 507276 A	01.02.2002
		US 6358504 B	19.03.2002
		US 2002119910 A	29.08.2002
		US 6525020 B	25.02.2003
		US 2003235612 A	25.12.2003
		US 2004022856 A	05.02.2004
		AU 771024 B2	11.03.2004
		AU 771434 B2	25.03.2004

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

Solicitud internacional N°

Fecha de presentación internacional

Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea)
(como máximo, 12 caracteres) PXWO00365/2004

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

Diamidas de aminoácidos en posición no alfa útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos

Recuadro N° II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor.

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.
Julian Camarillo, 35
28037 - MADRID

N° de teléfono

N° de fax/mil

N° de teleimpresora

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

ES

Estado de domicilio (nombre del Estado):

ES

Esta persona es
solicitante para:☐ todos los Estados
designados☒ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América☐ los Estados Unidos de
América únicamente☐ los Estados indicados en
el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

SARKIS MARDIGUIAN, Jean
Julian Camarillo, 35
28037 - MADRID

Esta persona es:

☐ solicitante únicamente☒ solicitante e inventor☐ inventor únicamente (si se marca esta
casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

FR

Estado de domicilio (nombre del Estado):

ES

Esta persona es
solicitante para:☐ todos los Estados
designados☐ todos los Estados designados salvo
los Estados Unidos de América☒ los Estados Unidos de
América únicamente☐ los Estados indicados en
el recuadro suplementario☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:

☒ mandatario☐ representante común

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

CARVAJAL Y URQUIJO, ISABEL
C/O, CLARKE, MODET & CO.
C/Goya no. 11
28001 - MADRID
ESPAÑA

N° de teléfono

+ 34 91 806 56 09

N° de fax/mil

+ 34 91 806 56 00

N° de teleimpresora

N° de registro del mandatario en la Oficina

☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombra/ha sido nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

141

Recuadro N° V DESIGNACIONES

Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.

Sin embargo,

- ☐ DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional
- ☐ KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional
- ☐ RU Federación de Rusia no se designa para ningún tipo de protección nacional

(Se puede utilizar las casillas de arriba para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión para evitar que casen los efectos, en virtud de la ley nacional, de una solicitud nacional anterior cuya prioridad se reivindica. Ver las Notas al Recuadro V para las consecuencias de tales disposiciones de la ley nacional de estos y de otros Estados).

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o miembro de la OMC	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1) 28 JULIO 2003	200301781	ESPAÑA		
Punto (2)				
Punto (3)				

☐ En el recuadro suplementario se incluyen reivindicaciones de prioridad adicionales

Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada(s) supra como:

- ☐ Todos los puntos ☒ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ otros, ver Recuadro suplementario

* Si la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, se indicará al menos un Estado miembro del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un miembro de la Organización Mundial del Comercio para el que ha sido presentada la solicitud anterior (Regla 4.10.b)ii):

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si dos o más Administraciones encargadas de la búsqueda internacional son competentes para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida; se puede utilizar el código de dos letras):

ISA / ES

Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido realizada por o pedida a la Administración encargada de la búsqueda internacional):

Fecha (día/mes/año)

Número

País (u Oficina regional)

Recuadro N° VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones se contienen en los Recuadros N° VIII.i) a v) (márquense las casillas indicadas abajo que correspondan, e indíquese el número de cada tipo de declaración en la columna de la derecha):

Número de declaraciones

- ☐ Recuadro N° VIII.i) Declaración sobre la identidad del inventor :
- ☐ Recuadro N° VIII.ii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente :
- ☐ Recuadro N° VIII.iii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior :
- ☐ Recuadro N° VIII.iv) Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América) :
- ☐ Recuadro N° VIII.v) Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad :

Recuadro Nº IX LISTA DE VERIFICACIÓN; IDIOMA DE PRESENTACIÓN

La presente solicitud internacional contiene:		La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento):		Número de documentos
a) el siguiente número de hojas en papel :		1. ☒ hoja de cálculo de tasas	:	1
petitorio (incluidas las hojas de declaración) :	3	2. ☒ poder separado original	:	2
descripción (excluidas la lista de secuencias y los cuadros conexos) :	40	3. ☐ poder general original	:	
reivindicaciones :	4	4. ☐ copia del poder general; número de referencia, en su caso:	:	
resumen :	1	5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma	:	
dibujos :	2	6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro Nº VI como punto o puntos:	:	
Número subtotal de hojas :	50	7. ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma) :	:	
Lista de secuencias :		8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico	:	
Cuadros conexos :		9. ☐ lista de secuencias en formato legible por ordenador (indicar el tipo y el número de soportes)	:	
(para ambas enumeraciones, número total de hojas si éstas han sido presentadas en papel, con independencia de que también se presentaran en formato legible por ordenador; ver c) abajo)		i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional)	:	
Número total de hojas :	50	ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional según la Regla 13ter	:	
b) ☐ sólo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a)i):		iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de la lista de secuencias mencionada en la columna de la izquierda	:	
i) ☐ lista de secuencias		10. ☐ cuadros conexos, en formato legible por ordenador, a la lista de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes)	:	
ii) ☐ cuadros conexos		i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quater) sólo (y no como parte de la solicitud internacional)	:	
c) ☐ asimismo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a)ii):		ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quater)	:	
i) ☐ listas de secuencias		iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de los cuadros mencionados en la columna de la izquierda	:	
ii) ☐ cuadros conexos		11. ☐ otros (especificar):	:	
Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otros) que contienen las:				
i) ☐ lista de secuencias:				
ii) ☐ cuadros conexos:				
(las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9.ii) y/o 10.ii) de la columna de la derecha)				
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen:	1	Idioma de presentación de la solicitud internacional:	ESPAÑOL	

Recuadro Nº X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio).

Isabel Carvajal y Urquijo

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional:	2. Dibujos: ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11.2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.

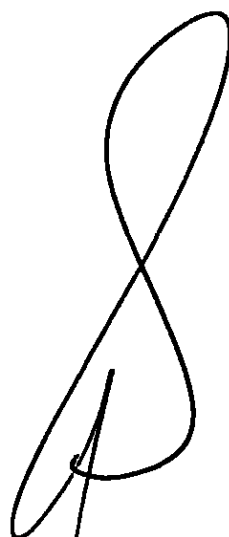
Para uso de la Oficina Internacional únicamente
Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DE TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i>	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. () - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. () - Descripción de la invención. () - Dibujos de ser estos pertinentes. () - Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ()		()	~~()~~ ~~()~~ ~~()~~ ~~()~~
COMPLETA <i>(f)</i>	INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () - Comprobante de pago de las tasas establecidas ()		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. () - Representación gráfica del esquema de trazado () - Comprobante de pago de las tasas establecidas. ()		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:



144

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA

737

REFERENCIA	Radicación No.	6 6399
	Solicitud internacional	ES2004/000346
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3167

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

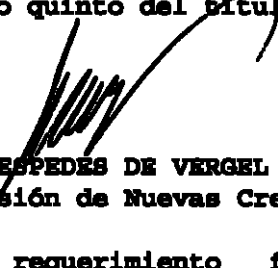
1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

3. En la documentación allegada no se evidencia la existencia y representación de la sociedad solicitante, por lo tanto debe allegar el documento que así lo acredite.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 MAR. 2006 jramos