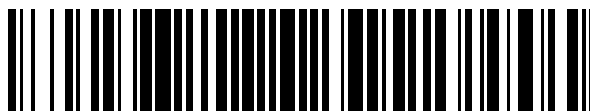


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 300**

51 Int. Cl.:
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03706358 .3**
96 Fecha de presentación: **15.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1472224**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Derivados de ácido 3-alcanoilamino-propiónico como inhibidores de la integrina AVSS6**

30 Prioridad:
06.02.2002 DE 10204789

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2012

73 Titular/es:
MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE

72 Inventor/es:
STÄHLE, WOLFGANG;
SCHADT, OLIVER;
JONCZYK, ALFRED y
GOODMAN, SIMON

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

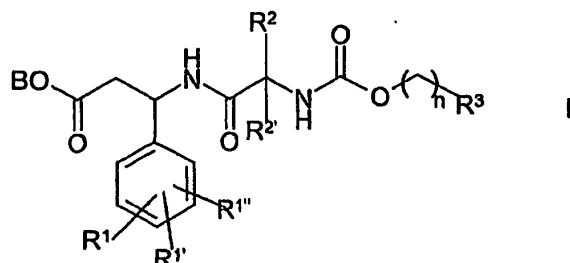
ES 2 389 300 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido 3-alcanoilamino-propiónico como inhibidores de la integrina AVSS6

La presente invención se refiere a novedosos antagonistas de integrina de la fórmula I



5 En la que

$R^1, R^{1'}, R^{1''}$ significan H, A, Ar, Het1, Hal, NO₂, CN, OR₄, COA, NHCOA, NH(CHO), NR₄, COOR₄ y/o CONHR₄

R^2 significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mXCH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAr₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mXCH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mCH₂A, (CH₂)_mCHA₂, (CH₂)_mCA₃, (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAr₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mCicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, en cuyo caso X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso, si $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X e Y no pueden ser S=O o SO₂

$R^{2'}$ significa H, A

15 R^2 y $R^{2'}$ también pueden ser juntos -(CH₂)_p-

R^3 significan A-C(=NH)-NH-, Het²- o Het²-NH-, en cuyo caso los grupos amino también pueden estar provistos con grupos protectores de amino convencionales,

R^4 significa H, A, Het¹, Hal, NO₂, CN

A significa alquilo con 1 a 8 átomos de C

20 B significa H o A

Ar significa fenilo, naftilo, antranoilo o bifenilo no sustituidos o mono- o polisustituidos por Hal, A, OA, OH, CO-A, CN, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CF₃, OCF₃ o NO₂

25 Het¹ significa un heterociclo mono- o bicíclico aromático con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono- o disustituido por F, Cl, Br, A, OA, SA, OCF₃, -CO-A, CN, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NA₂ o NO₂

Het² significa un heterociclo mono- o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, el cual puede ser no sustituido o mono- o disustituido por NH₂, NHA o A,

m significa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 8

n significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6

30 o significa 0,1, 2 o 3

p significa 2, 3, 4 o 5,

sus estereoisómeros así como sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

Compuestos con estructura parcialmente similar se divulgan en WO96/22966 A1, WO 97/08145 A1 y WO 00/48996 A2 donde todos los compuestos son efectivos como inhibidores de integrina. Las integrinas son glicoproteínas heterodiméricas, enlazadas a la membrana, que se componen de una subunidad α y de una subunidad β más pequeña. La afinidad y especificidad relativa por un enlace de ligando se determina mediante combinación de las diferentes subunidades α y β . Según la divulgación de las solicitudes de patente mencionadas, los compuestos de WO 96/22966 A1 inhiben selectivamente el receptor de integrina $\alpha_4\beta_1$ y los compuestos de WO 97/08145 A1 inhiben selectivamente el receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$. Los compuestos de WO 00/48996 A2 inhiben preferentemente receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$.

La misión fundamental de la invención es encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que se usan para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas al mismo tiempo que buena compatibilidad. De manera sorprendente, los nuevos compuestos de la invención inhiben preferiblemente el receptor de integrina $\alpha_v\beta_6$.

A las integrinas les atribuyen diferentes funciones fisiológicas y patológicas que en particular pueden derivarse, por ejemplo, de los siguientes trabajos recopilatorios: Integrins and signal transduction. Dedhar-S, Curr-Opin-Hematol. 1999 Jan; 6(1): 37-43, Integrins take partners: cross-talk between integrins and other membrane receptors. Porter-JC; Hogg-N, Trends-Cell Biol. 1998 Oct; 8(10): 390-6, Regulation of integrin-mediated adhesion during cell migration. Cox-EA; Huttenlocher-A, Microsc-Res-Tech. 1998 Dec 1; 43(5): 412-9, The role of integrins in the malignant phenotype of gliomas. Uhm-JH; Gladson-CL; Rao-JS, Front-Biosci. 1999 Feb 15; 4: D188-99, o Sperm disintegrins, egg integrins, and other cell adhesion molecules of mammalian gamete plasma membrane interactions. Evans-JP Front-Biosci. 1999 Jan 15; 4: D114-31.

Un papel importante se atribuye en tal caso a las integrinas α_v como se puede hallar, por ejemplo, en The role of alpha v-integrins in tumour progression and metastasis. Marshall-JF; Hart-IR Semin-Cancer-Biol. 1996 Jun; 7(3): 129-38 o The role of alpha v-integrins during angiogenesis. Eliceiri-BP and Cheresh-DA Molecular Medicine 4: 741-750 (1998).

Entre estas integrinas también se encuentran integrinas epiteliales $\alpha_v\beta_6$. Sheppard-D Bioessays. 1996 Aug; 18(8): 655-60 y las dos integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, que representan receptores de adhesión conocidos cuya importancia biológica fue referida, por ejemplo, en J.A. Varner et al. Cell Adhesion and Communication 3, 367-374 (1995) y en J. Samanen et al. Curr. Pharmaceutical Design, 3, 545-584 (1997).

$\alpha_v\beta_6$ es una integrina relativamente rara (Busk et al., 1992 J. Biol. Chem. 267(9), 5790), que se forma de manera incrementada durante los procesos de reparación en el tejido epitelial y las moléculas de matriz naturales fibronectina y tenascina se enlazan preferiblemente (Wang et al., 1996, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 15(5), 664). Además, la vitronectina también se enlaza a $\alpha_v\beta_6$ (Characterization of the integrin alpha v beta 6 as a fibronectin-binding protein. Busk-M; Pytela-R; Sheppard-D. J-Biol-Chem. 1992 Mar. 25; 267(9): 5790-6; Restricted distribution of integrin beta 6 mRNA in primate epithelial tissues. Breuss,-J-M; Gillett,-N; Lu,-L; Sheppard,-D; Pytela,-R J-Histochem-Cytochem. 1993 Oct; 41 (10): 1521-7; Differential regulation of airway epithelial integrins by growth factors. Wang-A; Yokosaki-Y; Ferrando-R; Balmes-J; Sheppard-D. Am-J-Respir-Cell-Mol-Biol. 1996 Nov; 15(5): 664-72); The integrin alphavbeta6 is critical for keratinocyte migration on both its known ligand, fibronectin, and on vitronectin. Huang,-X; Wu,-J; Spong,-S; Sheppard,-D J-Cell-Sci. 1998 Aug; 111 (Pt 15)2189-95).

Las funciones fisiológicas y patológicas de $\alpha_v\beta_6$ aún no se conocen exactamente aunque se sospecha que esta integrina desempeña un papel importante en los procesos y desórdenes fisiológicos (por ejemplo, inflamaciones, curación de heridas, tumores), en los que participan las células epiteliales (Expression of the beta 6 integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling. Breuss,-J-M; Gallo,-J; DeLisser,-HM; Klimanskaya,-I-V; Folkesson,-H-G; Pittet,-J-F; Nishimura,-S-L; Aldape,-K; Landers,-D-V; Carpenter,-W, et-al. J-Cell-Sci. 1995 Jun; 108 (Pt 6)2241-51).

De esta manera, $\alpha_v\beta_6$ se expresa en queratinocitos en heridas (Keratinocytes in human wounds express alpha v beta 6 integrin. Haapasalmi-K, Zhang-K, Tonnesen-M, Olerud-J, Sheppard-D, Salo-T, Kramer-R, Clark-RA, Uitto-VJ, Larjava-H. J-Invest-Dermatol. 1996 Jan, 106(1): 42-8; Epidermal integrin expression is upregulated rapidly in human fetal wound repair. Cass-D-L, Bullard-K-M, Silvester-K-G, Yang-E-Y, Sheppard-D, Herlyn-M, Adzick-N-S J-Pediatr-Surg. 1998 Feb, 33(2): 312-6), de donde puede suponerse que además de los procesos de curación de heridas e inflamaciones, los agonistas o antagonistas de la dicha integrina también pueden influenciar otras ocurrencias patológicas en la piel, tales como, por ejemplo, psoriasis.

Además, en desórdenes de queratinización de la piel (en la mucosa de la cavidad bucal, en los labios, la lengua así como los genitales), las llamadas leucoplasias, $\alpha_v\beta_6$ se expresa de manera reforzada en contraste con tejido comparativo normal. La frecuencia y el nivel de expresión de la leucoplasia se incrementa, pasando desde la

patología de liquen plano (lichen planus), hasta el carcinoma de células escamosas (squamous cell carcinoma) de tal modo que puede sospecharse una correlación entre la expresión de $\alpha_v\beta_6$ y la transformación maligna de leucoplasia: Expression of alpha(v)beta6 integrin in oral leukoplakia. Hamidi-S, Salo-T, Kainulainen-T, Epstein-J, Lemer-K, Larjava-H Br-J-Cancer. 2000 Apr, 82(8): 1433-40; Stromal fibroblasts influence oral squamous-cell carcinoma cell interactions with tenascin-C. Ramos-D-M, Chen-B-L, Boilen-K, Stern-M, Kramer-R-H, heppard D, Nishimura-S-L, Greenspan-D, Zardi-L, Pytela-R Int-J-Cancer. 1997 Jul 17, 72(2): 369-76; Expression of the alpha v beta 6 integrin promotes migration and invasion in squamous carcinoma cells Thomas-GJ, Lewis-MP, Whawell-SA, Russell-A, Sheppard-D, Hart-IR, Speight-PM, Marshall-JF JOURNAL-OF-INVESTIGATIVE-DERMATOLOGY. JUL 2001; 117 (1) : 67-73; Integrins alpha5beta1, alphavbeta1, and alphavbeta6 collaborate in squamous carcinoma cell spreading and migration on fibronectin. Koivisto,-L; Grenman-R, Heino-J, Larjava-H Exp-Cell-Res. 2000 Feb 25, 255(1): 10-7).

Además, $\alpha_v\beta_6$ desempeña un papel en el epitelio de las vías respiratorias (Weinacker et al., 1995, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12(5), 547-56; Expression of the human integrin beta6 subunit in alveolar type 11 cells and bronchiolar epithelial cells reverses lung inflammation in beta6 knockout mice. Huang X, Wu J, Pytela R, Sheppard D, Am-J-Respir-Cell-Mol-Biol. 1998 Oct, 19(4): 636-42; Expression of integrin cell adhesion receptors during human airway epithelial repair in vivo. Pilewski JM, Latoche JD, Arcasoy SM, Albelda-S-M Am-J-Physiol. 1997 Jul, 273(1 Pt 1): L256-63; Global analysis of gene expression in pulmonary fibrosis reveals distinct programs regulating lung inflammation and fibrosis. Kaminski,-N; Allard JD, Pittet JF, Zuo F, Griffiths MJ, Morris D, Huang X, Sheppard D, Heller RA, Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 2000 Feb 15, 97(4): 1778-83), de tal modo que los correspondientes agonistas / antagonistas de esta integrina podrían emplearse exitosamente en desórdenes de las vías respiratorias, tales como bronquitis, asma, fibrosis pulmonar y tumores de las vías respiratorias.

Además de los pulmones (bronquios), también pueden aparecer fibrosis en otros órganos tales como, por ejemplo, en la piel, el hígado (hasta la cirrosis), los riñones y la vejiga, el corazón y el páncreas (fibrosis cística, mucoviscidosis). Puede sospecharse que la integrina $\alpha_v\beta_6$ también desempeña un papel en estas proliferaciones de tejido conectivo patológicas y por lo tanto el curso de la enfermedad puede verse afectado por agonistas / antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_6$ (Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis, Mutsaers SE, Bishop JE, Mcgrouter G, Laurent G, J Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(1): 5-17; $\alpha_v\beta_6$ Integrin mediates latent TGF β activation: Implications for cutaneous fibrosis. Dalton SL, J.Am.Acad.Dermatol (1999) 41: 457-463; Clinical significance of blood serum connective tissue components in organ fibrosis, Kropf J, Gressner AM, Z. Med. Laboratoriumsdiagn. (1991) 32(3/4): 150-8; Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis, Schnee JM, Hsueh WA, Cardiovasc. Res. (2000) 46(2): 264-268; Pulmonary fibrosis and its treatment: today and in the next millennium. Sime P, J. Curr. Opin. Anti-Inflammatory Immunomodulatory Invest. Drugs (1999) 1(5): 423-432; Hepatic fibrosis: pathophysiology and laboratory diagnosis, Housset C, Guechot J, Pathol. Biol. (1999) 47(9): 886-894; Progressive renal disease. Fibroblasts, extracellular matrix, and integrins, Norman JT, Fine LG, Exp. Nephrol. (1999) 7(2): 167-177; Renal fibrosis: insights into pathogenesis and treatment, Nahas AM EI, Muchaneta-Kubara EC, Essawy M, Soilemezoglu O, Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(1): 55-62).

Además, se conoce que $\alpha_v\beta_6$ también desempeña un papel en el epitelio intestinal y, por consiguiente, podrían usarse agonistas /antagonistas correspondientes en el tratamiento de la inflamación, tumores y heridas del tracto estomacal/intestinal. En tal caso hay indicios de que la integrina $\alpha_v\beta_6$ también influencia la secreción de metaloproteasas - matriz tales como, por ejemplo, las de la gelatinasa B (MMP-9): The alpha v beta 6 integrin promotes proliferation of colon carcinoma cells through a unique region of the beta 6 cytoplasmic domain, Agrez M, Chen A, Cone RI, Pytela R, Sheppard D, J Cell Biol (1994) 127(2): 547-56; Integrin-mediated signalling of gelatinase B secretion in colon cancer cells, Niu J, Gu X, Turton J, Meldrum C, Howard EW, Agrez M, Biochem Biophys Res Commun (1998) 249(1): 287-91.

Se ha mostrado que la expresión de $\alpha_v\beta_6$ está acompañada de cambios de la densidad celular y de la actividad de MMP (The alpha v beta 6 integrin regulates its own expression with cell crowding: Implications for tumour progression, Niu J, Gu X, Ahmed N, Andrews S, Turton J, Bates R, Agrez M, INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, (2001) 92 (1): 40-48; The alpha v beta 6 integrin induces gelatinase B secretion in colon cancer cells, Agrez M, Gu X, Turfon J, Meldrum C, Niu J, Antalis T, Howard EW, Int J Cancer (1999) 81(1): 90-7; alpha v beta 6 integrin upregulates matrix metalloproteinase 9 and promotes migration of normal oral keratinocytes, Thomas GJ, Poomsawat S, Lewis MP, Hart IR, Speight PM, Marshall JF, JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY (2001) 116 (6): 898-904; alpha V beta 6 integrin promotes invasion of squamous carcinoma cells through up-regulation of matrix metalloproteinase-9, Thomas GJ, Lewis MP, Hart IR, Marshall JF, Speight PM, INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER (2001) 92 (5): 641-650). De esta manera, la regulación de la actividad de MMP (posiblemente de diferentes MMPs) por células tumorales dependiendo de su densidad podría ser un mecanismo que permita a las células crear espacio renovado para proliferación y migración mediante proteólisis de la matriz circundante durante el crecimiento de la masa tumoral.

Debido al rol de la integrina $\alpha_v\beta_6$ en los procesos de invención puede sospecharse que sus agonistas/antagonistas también pueden encontrar aplicaciones en infecciones microbianas (protozoos, microfitos; bacterias, virus, levaduras y hongos). La correlación con la integrina $\alpha_v\beta_6$ está descrita, por ejemplo, para el coxsackievirus o para el ataque de

células huésped con el virus de la peste de hocico y pezuña (FMDV, por food and mouth disease virus), que transcurre de modo dependiente de $\alpha_v\beta_3$, aunque también puede efectuarse dependiendo de $\alpha_v\beta_6$ (Integrin alpha v beta 6 enhances coxsackievirus B1 lytic infection of human colon cancer cells. Agrez MV, Shafren DR, Gu X, Cox K, Sheppard D, Barry RD, *Virology* (1997) 239(1): 71-7; The epithelial integrin alphavbeta6 is a receptor for foot-and-mouth disease virus, Jackson T, Sheppard D, Denyer M, Blakemore W, King AM, *J Virol* (2000) 11: 4949-56; Role of the cytoplasmic domain of the beta-subunit of integrin alpha(v)beta6 in infection by foot-and-mouth disease virus, Miller LC, Blakemore W, Sheppard D, Atakilit A, King AM, Jackson T, *J Virol* (2001) 75 (9): 4158-64; The ability of integrin avb3 to function as a receptor for foot-and-mouth disease virus is not dependent on the presence of complete subunit cytoplasmic domains, Neff S, Baxt B, *J Virol* (2001) 75(1): 527-532; Foot-and-mouth disease virus virulent for cattle utilizes the integrin avb3 as its receptor, Neff S, Sa-Carvalho D, Rieder E, Mason, PW, Blystone SD, Brown EJ, Baxt B, *J Virol* (1998) 72(5): 3587-3594; Arginine-glycine-aspartic acid-specific binding by footand-mouth disease viruses to the purified integrin avb3 in vitro, Jackson T, Sharma A, Ghazaleh RA, Blakemore WE, Ellard FM, Simmons DL, Newman JW, Stuart DI, King AMQ, *J Virol* (1997) 71(11): 8357-8361).

La infección con VIH (SIDA) también es dependiente de integrinas $\alpha_v\beta$ de modo que los agonistas / antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_6$ también podrían emplearse aquí (A novel integrin specificity for the human immunodeficiency virus (HIV) Tat protein, Ruoslahti EI, Vogel BE, Wong-Staal FY, *PCT Int. Appl* (1992) WO 9214755).

Según los conocimientos más recientes, la bacteria *Bacillus anthracis* secreta una toxina que consiste en 3 proteínas, una de las cuales, la llamada PA (Protective Antigen) o antígeno protector, se enlaza a receptores ubicados en la membrana celular (Anthrax Toxin Receptor, ATR). ATR es una proteína de membrana tipo I con un dominio extracelular del tipo de factor de Willebrandt (vWF A). Las integrinas también contienen tales dominios vWF A. Esto es reproducible mediante un análisis de homología en el banco de datos Datenbank Swiss Prot (<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P18564>; aquí secuencia $\beta_6(131-371)$), tanto para integrina $\alpha_v\beta_6$ como también para $\alpha_v\beta_3$ (<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P05106>; β_3 (135-377)). Por lo tanto, puede sospecharse que los agonistas / antagonistas de $\alpha_v\beta_6$ también son útiles en el caso de anthrax (carbunco de los pulmones, de la piel y del intestino) (Identification of the cellular receptor for anthrax toxin. K.A. Bradley et al. *Nature* 414, 225-229 (2001) [and accompanying articles]; Evolution of de Willebrand factor A (vWA) domains, Tuckwell D, *Biochem Soc Trans* (1999) 27(6): 835-840).

De la dependencia del ataque de las células huéspedes de sus receptores de adhesión para bacterias y para levaduras (hongos en brote, candida) (Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection, Kerr JR, *Medical Microbiology, Manchester Royal Infirmary, UK, MOLECULAR PATHOLOGY* (1999) 52(4): 220-30; Vitronectin-dependent invasion of epithelial cells by *Neisseria gonorrhoeae* involves alpha(v) integrin receptors, Dehio M, Gomez-Duarte OG, Dehio C, Meyer TF, *FEBS LETTERS* (1998) 424(1-2): 84-8; A natural variant of the cysteine protease virulence factor of group A *Streptococcus* with an arginine-glycine-aspartic acid (RGD) motif preferentially binds human integrins alphavbeta3 and alphallbbeta3, Stockbauer KE, Magoun L, Liu M, Burns EH Jr, Gubba S, Renish S, Pan X, Bodary SC, Baker E, Coburn J, Leong JM, Musser JM, *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA* (1999), 96(1): 242-7; Involvement of alpha(v)beta3 integrinlike receptor and glycosaminoglycans in *Candida albicans* germ tube adhesion to vitronectin and to a human endothelial cell line, Santoni G, Spreghini E, Lucciarini R, Amantini C, Piccoli M, *MICROBIAL-PATHOGENESIS* (2001) 31(4): 159-72) resulta la capacidad de uso de los agonistas / antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_6$ también en estos casos.

La integrina $\alpha_v\beta_6$ interactúa con TGF- β y en tal caso conduce a su activación (avb6 Integrin mediates latent TGF β activation: Implications for cutaneous fibrosis, Dalton SL, *J Am Acad Dermatol* (1999) 41: 457-463; The integrin avb6 binds and activates latent TGF β 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis, Munger JS et al. *Cell* (1999) 96: 319-328). TGF β 1 latente (una de las pro-formas) se enlaza a la integrina $\alpha_v\beta_6$ y se activa proteolíticamente de esta manera. Los agonistas / antagonistas de la invención de la integrina $\alpha_v\beta_6$ podrían de esta manera impedir la activación de TGF- β y otros tipos, mediante la inhibición del enlace de TGF- β (pro-forma, péptido LAP, LAP-TGF β , TGF latente) y de esta manera modular el efecto de TGF β .

Hasta ahora se han descubierto 3 isoformas de TGF β humanos a los cuales se les asigna un papel en una gran cantidad de procesos de crecimiento y de diferenciación, pero principalmente en procesos inflamatorios, fibrosis, curación de heridas, crecimiento de los huesos, la modulación de las inmuno-funciones, en la angiogénesis y metástasis de tumores (Rifkin DB et al., *Thrombosis and Haemostasis* (1993) 70: 177-179; Hata A et al., *Molecular Medicine Today* (June 1998) 257-262; Integrin-mediated activation of transforming growth factor-beta(1) in pulmonary fibrosis, Sheppard DC, (2001) 120(1 Suppl): 49S-53S; Wickstom P et al., *Prostate* (1998) 37: 19-29). Los agonistas / antagonistas de $\alpha_v\beta_6$ de la invención también podrían emplearse en estos procesos.

Otro trabajo que destaca el rol de $\alpha_v\beta_6$ en procesos inmunológicos describe la influencia de neutrofilos después del daño químico de los pulmones (Expression of the beta6 integrin subunit is associated with sites of neutrophil influx in lung epithelium, Miller LA, Barnett NL, Sheppard D, Hyde DM, *J Histochem Citochem* (2001) 49(1): 41-8).

El efecto de un compuesto en un receptor de integrina $\alpha_v\beta_6$ y de esta manera la actividad como inhibidor puede detectarse, por ejemplo, según el método descrito por J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271.

Además de la inhibición preferida de receptores de integrina $\alpha_v\beta_6$ los compuestos también actúan como inhibidores de receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$ así como inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. La integrina $\alpha_v\beta_3$ se expresa, por ejemplo, de una serie de células, por ejemplo, de células endoteliales, células de la musculatura vascular lisa, por ejemplo de la aorta, células para la desintegración de la matriz ósea (osteoclastos) o de células tumorales.

El efecto de los compuestos de la invención sobre los diferentes receptores de integrina puede detectarse, por ejemplo, según el método que se describe por J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271. La dependencia de la aparición de angiogénesis de la interacción entre integrinas vasculares y proteínas de matriz extracelulares se describe por P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 1994, 264, 569-571.

La posibilidad de inhibir esta interacción y de esta forma de generar apoptosis (muerte celular programada) de las células vasculares angiogénicas mediante un péptido cíclico se describe por P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 1994, 79, 1157-1164. Allí se describieron, por ejemplo, antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ o anticuerpos contra $\alpha_v\beta_3$, que provocan un encogimiento de tumores gracias a la generación de apoptosis.

La detección experimental de que también los compuestos de la invención impiden la fijación de células vivas a las proteínas de matriz correspondientes y, por consiguiente, también la fijación de células tumorales a proteínas de matriz, puede rendir en un ensayo de adhesión de células, de manera análoga al método de F. Mitjans et al., J. Cell Science 1995, 108, 2825-2838.

Los compuestos de la fórmula I pueden inhibir el enlace de metaloproteinasas a integrina y de esta manera impedir que las células puedan utilizar la actividad enzimática de la proteinasa. Un ejemplo puede encontrarse en la capacidad de inhibir el enlace de MMP-2- (Matrix-Metallo-Proteinase-2-) al receptor de vitronektina $\alpha_v\beta_3$ mediante un péptido ciclo-RGD, tal como se describe en P.C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683-693.

Compuestos de la fórmula I, que bloquean la interacción de receptores de integrina y ligandos como, por ejemplo, de fibrinogeno al receptor de fibrinogeno (glicoproteína IIb/IIIa), impiden, como antagonistas, la propagación de células tumorales por metástasis y por lo tanto pueden emplearse como sustancias que actúan anti-metástasis en operaciones en las que se eliminan o se atacan los tumores quirúrgicamente. Esto se confirma mediante las siguientes observaciones:

La propagación de las células tumorales desde un tumor local al sistema vascular ocurre por la formación de microagregados (microtrombos) debido a la interacción de las células tumorales con plaquetas de sangre. Las células tumorales se enmascaran por la protección en el microagregado y no son reconocidas por las células del sistema inmune.

Los microagregados pueden adherirse a las paredes del vaso por lo cual se simplifica más la penetración de las células tumorales al tejido. Debido a que la formación de microtrombos se promueve por enlaces de ligandos a los receptores de integrina correspondientes, por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_{IIb}\beta_3$, sobre plaquetas sanguíneas activadas, los antagonistas correspondientes pueden considerarse inhibidores de metástasis efectivos.

La acción de un compuesto sobre un receptor de integrina $\alpha_v\beta_5$ y de esta manera la actividad como inhibidor puede detectarse, por ejemplo, según el método descrito por J.W. Smith et al. en J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271.

Una medida de la absorción de un principio activo medicamentoso en un organismo es su biodisponibilidad. Si el principio activo medicamentoso se administra al organismo de manera intravenosa en forma de una solución inyectable, entonces su biodisponibilidad absoluta, es decir la fracción del fármaco que no cambia en la sangre sistémica, es decir que llega a la circulación general, es de 100%. En el caso de administración oral de un principio activo terapéutico, el principio activo se encuentra generalmente en forma de un sólido en la formulación y, por lo tanto, debe disolverse primero para que pueda superar las barreras de entrada, por ejemplo el tracto gastrointestinal, la membrana mucosa oral, las membranas nasales o la piel, particularmente el stratum corneum, y pueda absorberse por el cuerpo. Los datos sobre la farmacocinética, es decir sobre la biodisponibilidad, pueden obtenerse de manera análoga al método de J. Shaffer et al, J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318. Otra medida para la capacidad de absorberse que tiene un principio activo terapéutico es el valor de logD, porque este valor es una medida para la lipofilia de una molécula.

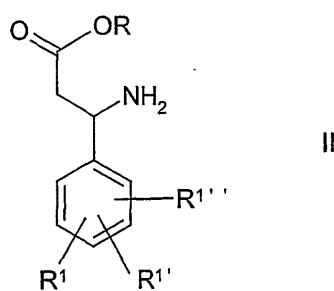
Los compuestos de la fórmula I poseen al menos un centro quiral y pueden, por lo tanto, presentarse en varias formas estereoisoméricas. Todas estas formas (por ejemplo, formas D y L) y sus mezclas (por ejemplo, las formas DL) están incluidas en la fórmula.

5 Los compuestos de la invención según la reivindicación 1 también pueden sintetizarse como los llamados derivados profármacos, es decir compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales se disocian rápidamente en el organismo en compuestos efectivos de acuerdo con la invención. Además, los grupos amino libres o los grupos hidroxilo libres pueden proveerse como sustituyentes de compuestos de la fórmula I con los correspondientes grupos protectores.

Por solvatos de los compuestos de la fórmula I se entienden adiciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos de la fórmula I, los cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o compuestos de adición con alcoholes como, por ejemplo, metanol o etanol.

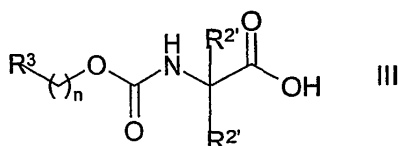
10 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I así como de sus sales y solvatos, caracterizado porque se hace reaccionar

(a) un compuesto de la fórmula II



15 donde R es un grupo protector y R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ tienen los significados indicados en la fórmula I y donde para el caso en que R^1 , $R^{1'}$ y/o $R^{1''}$ tienen grupos libres hidroxilo y/o amino, éstos se presentan respectivamente protegidos por un grupo protector

con un compuesto de la fórmula III

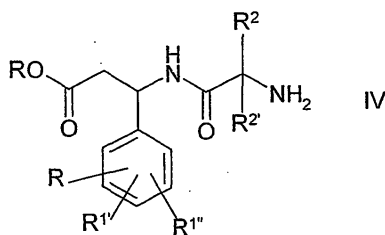


20 donde R^1 , $R^{2'}$, R^3 y n tienen los significados indicados en la fórmula I y donde para el caso en que R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 contienen grupos libres hidroxilo o amino, estos se presentan respectivamente protegidos por grupos protectores

y el grupo protector R así como opcionalmente los grupos protectores contenidos en R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 se disocian,

o

(b) un compuesto de la fórmula IV



25 donde R es un grupo protector y R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y $R^{2'}$ tienen los significados indicados en la fórmula I y donde para el caso en que R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o $R^{2'}$ contienen grupos libres hidroxilo y/o amino, estos se presentan respectivamente protegidos por grupos protectores

2,2,2-trifluoretilo o 2-nitroetil, o grupos alquilo cuya cadena de carbonos puede estar interrumpida por O, preferentemente -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ o -CH₂-CH₂-O-CH₃. A es particularmente preferible metilo o etilo.

5 R³ es preferentemente, por ejemplo, pirimidin-2-ilamino, piridin-2-ilamino, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilamino, bencimidazol-2-ilamino, 4,5-dihidro-imidazol-2-ilamino, 2-amino-imidazol-5-ilamino, 2-amino-piridin-6-ilamino, 2-aminoimidazol-5-ilo o 2-amino-piridin-6-ilo.

R¹ es, preferentemente, por ejemplo, fenilo.

10 Ar es fenilo no sustituido o, preferentemente – como se indicó - monosustituido, en particular preferible fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-cianfenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-metiltiofenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, más preferido 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-sifluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2-cloro-3-metil-, 2-cloro-4-metil-, 15 2-cloro-5-metil- o 3-metil-4-clorofenilo, 2-bromo-3-metil-, 2-bromo-4-metil-, 2-bromo-5-metil-, 2-bromo-6-metil-, 2-metil-3-bromo-, 2-metil-4-bromo-, 2-metil-5-bromo-, 2-metil-6-bromo-, 3-bromo-4-metil-, 3-bromo-5-metil- o 3-metil-4-bromfenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-tri-ter.-butilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, p-yodofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3,5-dimetilfenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 2,4-dicloro-5-metilfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 20 2,4,6-triisopropilfenilo.

25 Cicloalquilo con 3 a 15 átomos de C significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, particularmente preferible ciclohexilo. Cicloalquilo también significa terpenos mono- o bicíclicos, preferentemente p-mentano, mentol, pinano, bornano o alcanfor, en cuyo caso, cada forma estereoisomérica conocida está incluida o adamantilo. Para alcanfor, esto significa tanto L-alcanfor como también D-alcanfor. Particularmente se prefiere cicloalquilo.

Hal significa preferentemente F, Cl, Br o yodo. Particularmente se prefiere que Hal sea F o Cl.

Un grupo protector de amino significa preferentemente formilo, acetilo, propionilo, butirilo, fenilacetilo, benzoilo, toluilo, POA, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo, CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC, Mtr o bencilo.

30 Het¹ es preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4-tienilo, 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4-pirrolilo, 2,4-, 2,5- o 4,5-imidazolilo, 2,3-, 2,4-, 2,6- o 3,5-piridilo, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 4,5- o 5,6-pirimidinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, no sustituido o monosustituido por F, Cl, Br, A, OA o OCF₃. Particularmente se prefiere piridilamino.

35 Het² es preferentemente 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-tiazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo o 1,8-naftiridin-7-ilo, no sustituido o mono- o disustituido por A, NHA y/o NH₂. Particularmente se prefiere 4-piridilo.

40 Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o completamente. Het² también puede entonces significar 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 4,5-dihidro-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, morfolinilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-7-ilo. Los residuos Het² hidrogenados o parcialmente hidrogenados 45 pueden estar sustituidos adicionalmente por =NH u oxígeno de carbonilo.

n significa preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6, muy particularmente preferible n significa 2, 3 o 4.

m significa preferentemente 0, 1, 2, 3, o 4, muy particularmente preferible m significa 0, 1 o 2.

o significa preferentemente 0, 1 o 2, muy particularmente preferible o significa 1.

50 "poli" sustituido significa mono-, di-, tri- o tetra-sustituido.

Pol significa una fase sólida sin un grupo funcional ubicado en el extremo, tal como se explica más adelante. El término fase sólida y resina se usa en lo sucesivo como sinónimos.

En tanto los compuestos de la fórmula I contienen bifenilo, el segundo residuo fenilo se acopla al primer residuo fenilo preferentemente en la posición 3 o 4, particularmente preferible en la posición 4 del primer anillo de fenilo.

- 5 Por consiguiente, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a Ic, que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados de manera más detallada tienen el significado indicado en la fórmula I pero en la cual
- 10 en la) R^3 significa pirimidin-2-ilamino, piridin-2-ilamino, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilamino, bencimidazol-2-ilamino, 4,5-dihidro-ilamino, 2-amino-piridin-6-ilamino, 2-amino-imidazol-5-ilo o 2-aminopiridin-6-ilo;
- en lb) R^3 significa Het^2NH ,
- en lc) R^3 significa Het^2NH , donde
- Het^2 significa un heterociclo aromático o saturado, de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de N y/u O;
- 15 en ld) R^3 significa Het^2NH , donde
- Het^2 significa piridilo;
- en le) R^3 significa Het^2NH
- donde
- Het^2 significa piridilo
- 20 en lf) $R^1, R^{1'}, R^{1''}$ significan H, Ar, Het^1 , Hal, NR^4 y/o $CONHR^4_2$
- donde
- R^4 significa H, A, Het^1
- en lg) R^1 significa Ar
- en lh) R^1 significa Ar
- 25 donde
- Ar significa un residuo de fenilo no sustituido o mono- o di-sustituido por A, OA, OH, Hal, CF_3
- $R^{1'}, R^{1''}$ significa respectivamente H
- en li) R^1 significa Ar
- donde
- 30 Ar significa fenilo
- $R^{1'}, R^{1''}$ significan respectivamente H
- en ij) R^3 significa Het^2NH ,
- donde
- Het^2 significa piridilo,

R¹ significa Ar

donde

Ar significa un residuo fenilo no sustituido o mono- o disustituido por A, OA, OH, Hal, CF₃,

n significa 2, 3, o 4;

5 en Ik) R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, donde

10 X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso si R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂;

en Il) R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

15 (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

donde

R² significa H

20 X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso cuando R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂,

m significa 1, 2, 3 o 4;

en Im) R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

25 (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

donde

30 X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso, cuando R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂ y para el caso en que X e Y están enlazados directamente por un enlace químico entre sí, éstos son respectivamente S;

R² significa H

m significa 1, 2, 3 o 4

o significa 0, 1, 2 o 3;

en In) R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_mNHC(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

35 (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_mNHC(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

donde

40 R² significa H

Het¹ significa un heterociclo mono- o bicíclico, de 5 y/o 6 miembros, aromático o saturado con 1 a 2 átomos de N, S y/u O,

Ar significa un residuo de fenilo no sustituido o mono- o disustituido por A, OA, OH, Hal, CF₃,

X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso si R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y son, independientemente entre sí, NH y/o O, y para el caso en que X e Y están enlazados entre sí directamente por un enlace químico, éstos son respectivamente S;

5 m significa 1, 2, 3 o 4

o significa 0, 1, 2 o 3;

10 en lo) R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=)C-NH₂,

donde

R² significa H

Het¹ significa imidazolilo, tiofenilo, piridinilo o indolilo

15 Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo

X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso si R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X = NH e Y = O y para el caso en que X e Y están enlazados entre sólo directamente por un enlace químico, éstos son respectivamente S;

m significa 1, 2, 3 o 4

20 o significa 0, 1, 2 o 3;

en lp) R³ significa Het²NH,

R¹, R¹, R¹ⁿ significan H, Ar, Het¹, Hal, NR⁴ y/o CONHR⁴₂

donde

R⁴ significa H, A, Het¹

25 R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mCH₂oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONR², (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=)C-NH₂,

30 donde

X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso, si R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂; en lq) R³ significa Het²NH,

donde

Het² significa un heterociclo aromático o saturado de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de N y/o O;

35 R¹, R¹, R¹ⁿ significan H, Ar, Het¹ Hal, NR⁴ y/o CONHR⁴₂, donde R⁴ = H, A y/o Het¹ y donde si R¹ = Ar

R¹, R¹ⁿ son respectivamente H y

Ar significa un residuo fenilo no sustituido o un mono- o disustituido por A, OA, OH, Hal, CF₃

- 5 R^2 significa A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAR_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONH_2$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAR_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$, $(CH_2)_m$ cicloalquilo, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$, $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, donde
- X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso si $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X e Y no pueden ser S=O o SO₂,
- m significa 1, 2, 3 o 4;
- en Ir) R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ significan H, Ar, Hal, NR^4 y/o $CONHR^4_2$, donde $R^4 = H$ y/o A y donde si $R^1 = Ar$
- 10 $R^{1'}$, $R^{1''}$ son respectivamente H
- y
- Ar significa un residuo fenilo no sustituido o mono- o disustituido por A, OA, OH, Hal, CF₃,
- R^3 significa Het^2NH ,
- donde
- 15 Het^2 significa un heterociclo aromático o saturado de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de N y/o O,
- R^2 significa A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAR_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONHR^2$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAR_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$, $(CH_2)_m$ cicloalquilo, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$, $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, donde
- 20 $R^{2'2}$ significa H
- Het^1 significa imidazolilo, tiofenilo, piridinilo o indolilo
- Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo
- X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso si $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X e Y pueden ser, independientemente entre sí, NH y/o O,
- 25 m significa 1, 2, 3 o 4
- o significa 0, 1, 2 o 3;
- en Is) R^3 significa Het^2NH
- donde
- 30 Het^2 significa piridilo,
- R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ significan H, Ar, y/o Hal, donde si $R^1 = Ar$ $R^{1'}$, $R^{1''}$ son respectivamente H
- y
- Ar significa fenilo,
- 35 R^2 significa A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAR_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONH_2$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAR_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$, $(CH_2)_m$ cicloalquilo, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$, $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$,

donde

Het, significa imidazolilo, tiofenilo, piridinilo o indolilo

Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo

5 X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso si R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y son, independientemente entre sí, NH y/o O, y para el caso en que X e Y estén enlazados entre sí directamente por un enlace químico, éstos son respectivamente S;

m significa 1, 2, 3 o 4

o significa 0, 1, 2 o 3;

en It) R³ significa Het²NH

10 donde

Het² significa piridilo,

R¹, R^{1'}, R^{1''} significan H, Ar, y/o Hal,

donde

Hal significa F, Cl y/o Br y donde si R¹ = Ar

15 R¹, R^{1''} son respectivamente H y

Ar significa fenilo,

20 R² significa A, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONH₂ (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

R^{2'} significa H,

R² y R^{2'} también pueden ser juntos -(CH₂)_p-

Het¹ significa imidazolilo, tiofenil, piridinilo o indolilo

25 Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo

X significa S, O, S=O, SO₂ o NH

Y significa S, O o NH

m significa 1, 2, 3 o 4

n significa 2 o 3

30 o significa 0 o 1

p significa 5

en cuyo caso, cuando

X e Y están enlazados entre sí directamente por un enlace químico, estos son respectivamente S;

en lu) R³ significa Het²NH

donde

Het² significa piridilo,

R¹, R^{1'}, R^{1''} significan H, Ar, y/o Hal,

donde

5 Hal significa F, Cl y/o Br y donde si R¹ = Ar

R^{1'}, R^{1''} son respectivamente H

y

Ar significa fenilo,

R² significa (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAr₂ o (CH₂)_mX(CH₂)_oCAr₃,

10 R^{2'} significa H,

Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo

X significa S u O

m significa 1, 2, 3 o 4

n significa 2 o 3

15 o significa 0 o 1;

Particularmente se prefieren los compuestos mencionados a continuación de la fórmula general I

Ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-propiónico (EMD 393210), ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-propiónico (EMD 393215) ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico (EMD 393216) ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico (EMD 393217) ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico (EMD 395936) ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico (EMD 397970) ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico (EMD 408406) éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico (EMD 396493) éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico (EMD 396494) éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico (EMD 396496) ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico (EMD 397966) éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico (EMD 408404) ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico (EMD 408407), sus estereoisómeros así como sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y también las sustancias de partida para su preparación se preparan por lo demás según métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

Las sustancias de partida también pueden formarse in situ, si se desea, de tal modo que no se aíslan de la mezcla de reacción sino que inmediatamente siguen reaccionando para producir los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1.

También pueden estar presentes en la molécula de la sustancia de partida varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos

pueden disociarse de manera selectiva (compárese: T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. edición, Wiley, New York 1991 o P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Edición, editorial Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994).

5 La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas. Típicos para tales grupos son principalmente grupos acilo, arilo aralcoximetilo o aralquilo, no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos de protección de amino se retiran después de la reacción deseada (o de la serie de reacciones), por lo demás no es crítico su tipo y tamaño, pero se prefieren aquellos con 1-20, principalmente 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" puede entenderse en correlación con el presente proceso en el sentido más amplio. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos
10 o carboxílicos alifáticos, aralifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, así como principalmente grupos alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, ante todo, grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como fenilacetilo; arilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo como fenoxiacetilo; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; alqueniloxycarbonilo como aliloxycarbonilo (Aloc), aralquilo oxycarbonilo como CBZ (sinónimo con Z), 4-metoxibenciloxycarbonilo (MOZ), 4-nitro-benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); 2-(fenilsulfonil)etoxycarbonilo; trimetilsililetoxycarbonilo (Teoc) o arilsulfonilo como 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil-sulfonilo (Mtr). Grupos de protección de amino preferidos son BOC, Fmoc y Aloc, además CBZ, bencilo y acetilo. Grupos de protección particularmente preferidos son BOC y Fmoc.

20 La expresión "grupo protector de hidroxilo" también es conocida de manera general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas. Típicos de tales grupos son los grupos arilo, aralquilo, arilo o acilo, sustituidos o no sustituidos, mencionados arriba, además también grupos alquilo, alquil-, aril- o aralquil-sililo o acetales O,O o O,S. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos puesto que después de la reacción química o de la sucesión de reacciones se retiran nuevamente; se prefieren grupos con 1-20, principalmente 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos de protección de hidroxilo son, entre otros,
25 grupos aralquilo como bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, grupos arilo como benzoilo o p-nitrobenzoilo, grupos acilo como acetilo o pivaloilo, p-toluenosulfonilo, grupos alquilo como metilo o ter.-butilo, pero también alilo, grupos alquilsililo como trimetilsililo (TMS), triisopropilsililo (TIPS), ter.-butildimetilsililo (TBS) o trietilsililo, trimetilsililetilo, grupos aralquilsililo como ter.-butildifenilsililo (TBDPS), acetales cíclicos como isopropiliden-, ciclopentiliden-, ciclohexiliden-, benciliden-, p-metoxibenciliden- u o,p-dimetoxibencilidenacetil, acetales cíclicos como tetrahidropiranilo (Thp), metoximetilo (MOM), metoxietoximetilo (MEM), benciloximetilo (BOM) o metiltiommetilo (MTM). Grupos de protección de hidroxilo particularmente preferidos son bencilo, acetilo, ter.-butilo o TBS.

35 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales para los grupos de protección respectivamente utilizados es conocida de la bibliografía (por ejemplo T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. edición, Wiley, New York 1991 o P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. edición, editorial Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994). En tal caso también puede hacerse uso de las variantes conocidas per se, no mencionadas aquí en detalle.

40 Los grupos BOC y O-ter.-butilo pueden disociarse preferiblemente, por ejemplo, con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°C; el grupo Fmoc con una solución al 5 hasta al 50 %, aproximadamente, de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°C. El grupo Aloc puede disociarse suavemente bajo catálisis con metal noble en cloroformo a 20-30°C. Un catalizador preferido es tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0).

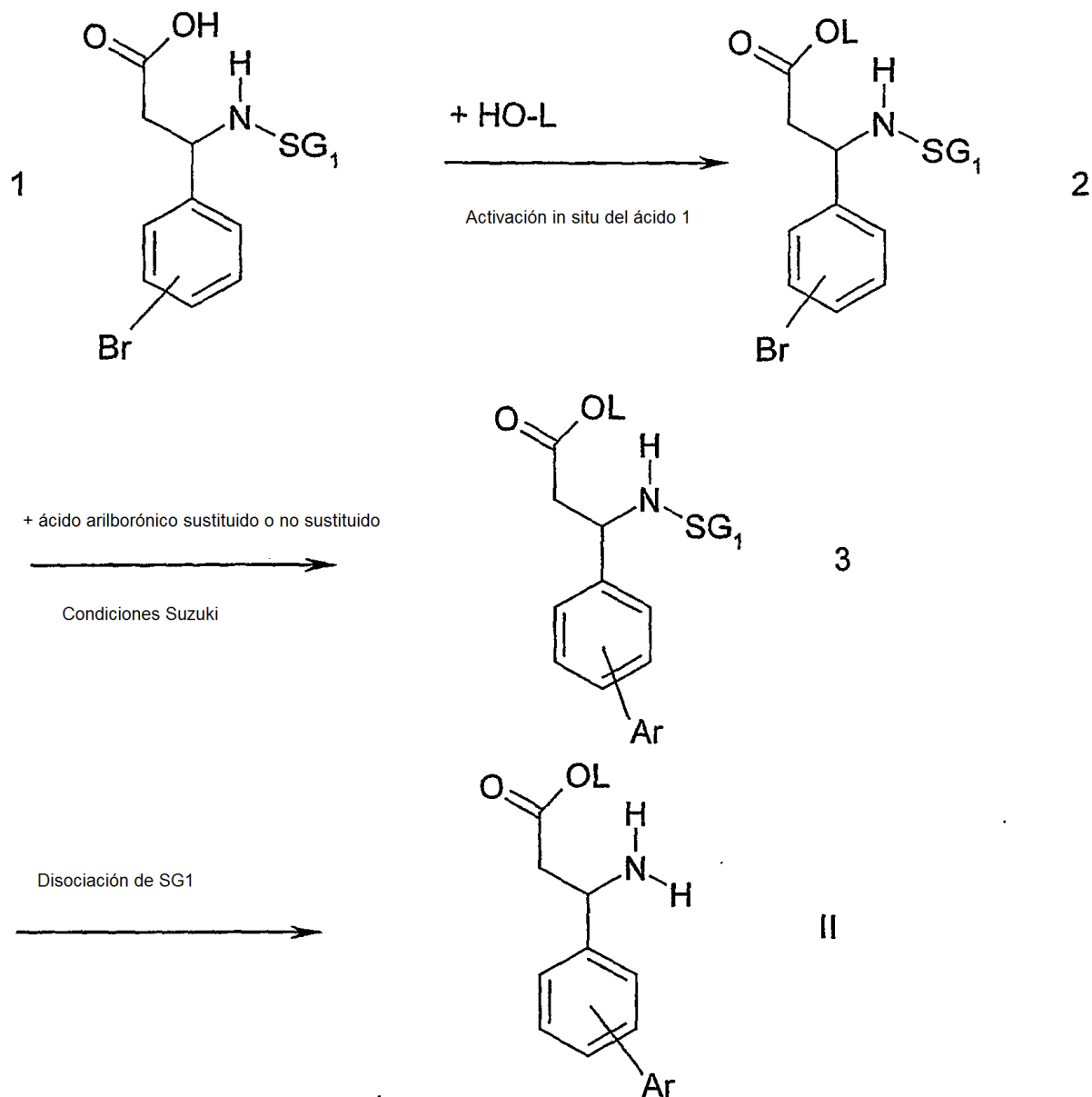
Los compuestos de partida de la fórmula II a VI y 1 a 3 son conocidos por lo regular. Si son nuevos, pueden, sin embargo, prepararse según métodos conocidos per se.

45 Los compuestos de la fórmula I también pueden sintetizarse en la fase sólida, en cuyo caso se efectúa en el enlace a la fase sólida mediante OH del grupo carboxilo. En el caso de la síntesis en la fase sólida el grupo carboxilo se sustituye con OPol, y Pol significa una fase sólida sin un grupo funcional ubicado en el extremo. Pol representa de manera representativa el material polimérico del soporte así como todos los átomos del grupo ancla de una fase sólida, excepto el grupo funcional ubicado en los extremos. Los grupos ancla de una primera fase sólida, también llamados *linker* (enlazador), son necesarios para el enlace del compuesto a funcionalizarse a la fase sólida. Un resumen de las síntesis en fase sólida y de las fases sólidas y/o linkers que pueden emplearse para este propósito se da, por ejemplo, en Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, marzo 99, páginas S1-S72.

Fases sólidas particularmente adecuadas para la síntesis de los compuestos de la invención son fases sólidas con un grupo hidroxilo como funcionalidad ubicada en los extremos, por ejemplo la resina de Wang o poliestirenos A OH.

Compuestos de la fórmula II con $R^1 = Ar$ y $R = OL$, donde L representa Pol, se preparan a manera de ejemplo según el siguiente esquema de reacción 1, en cuyo caso SG_1 significa un grupo de protección de amino, tal como se ha descrito previamente.

Esquema de reacción 1:



- 5 El ácido carboxílico 1 sustituido con bromofenilo se activa in situ mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante reacción con diisopropilcarbodiimida, y se hace reaccionar con el alcohol HO-L, en cuyo caso L posee el significado indicado arriba. El acoplamiento del compuesto 2 con un ácido arilborónico, no sustituido o sustituido, en condiciones Suzuki, genera el derivado 3. La disociación del grupo protector SG_1 en condiciones conocidas libera un compuesto de la fórmula II.
- 10 La reacción de Suzuki se realiza de manera conveniente facilitada por paladio, preferiblemente adicionando $Pd(PPh_3)_4$, en presencia de una base como carbonato de potasio en un solvente o en una mezcla de solventes, por ejemplo DMF, a temperaturas entre 0° y 150° , preferentemente entre 60° y 120° . El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y varios días. Los derivados de ácido borónico pueden prepararse según métodos convencionales o pueden obtenerse comercialmente. Las reacciones pueden realizarse de manera análoga a los métodos indicados en Suzuki et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 314 y siguientes y en Suzuki et al. Chem. Rev. 1995, 95, 2457 y siguientes.
- 15

Se obtienen compuestos de la fórmula I mediante un acoplamiento, análogo al de los péptidos, de los compuestos de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III o mediante acoplamiento, análogo al de los péptidos, de los compuestos de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V en condiciones estándar. Se obtienen compuestos de la fórmula III mediante un acoplamiento, análogo al de los péptidos, de un compuesto de la fórmula V con un compuesto amino $H_2N-C(R^2, R^{2'})-COOSG_2$ en condiciones estándar, en cuyo caso SG^2 significa un grupo protector de amino, tal como se ha descrito previamente, el cual se disocia después del acoplamiento. Se obtienen compuestos de la fórmula IV mediante acoplamiento, análogo al de los péptidos, de un compuesto de la fórmula II con un compuesto carboxi $HOOC-C(R^2, R^{2'})-NHSG$, en condiciones estándar, en cuyo caso SG_1 significa un grupo protector de amino, tal como se ha descrito previamente, el cual se disocia después del acoplamiento. Se describen métodos usuales de la síntesis de péptidos en, por ejemplo, Houben-Weyl, 1.c., volumen 15/II, 1974, página 1 a 806.

La reacción de acoplamiento se logra preferentemente en presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo de una carbodiimida, como diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimid-clorohidrato (EDC) o diisopropilcarbodiimida (DIC); además, por ejemplo, anhídrido de ácido propanofosfónico (compárese Angew. Chem. 1980, 92, 129), Difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, en un solvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado como diclorometano, un éter como tetrahidrofurano o dioxano, una amida como DMF o dimetilacetamida, un nitrilo como acetonitrilo, en dimetilsulfóxido o en presencia de estos solventes, a temperaturas entre aproximadamente -10 y 40, preferentemente entre 0 y 30°. El tiempo de reacción, dependiendo de las condiciones empleadas, se encuentra entre algunos minutos y varios días. Se ha mostrado particularmente ventajosa la adición del reactivo de acoplamiento TBTU (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-tetrafluoroborato) u O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato, puesto que en presencia de uno de estos compuestos ocurre solo una baja racemización y no se generan subproductos citotóxicos.

En lugar de los compuestos de las fórmulas III, V y/o VI también pueden emplearse derivados de los compuestos de la fórmula III, V y/o VI, preferentemente de un ácido carboxílico pre-activado, o un haluro de ácido carboxílico, un anhídrido simétrico o mixto o un éster activo. Residuos de este tipo para la activación del grupo carboxi en reacciones típicas de acilación se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Los ésteres activados se forman de manera conveniente in situ, por ejemplo añadiendo HOBt (1-hidroxibenzotriazol) o N-hidroxisuccinimida.

La reacción se efectúa por lo regular en un solvente inerte, al usar un haluro de ácido carboxílico en presencia de un agente que enlaza ácido, preferentemente de una base orgánica como trietilamina, dimetilanelina, piridina o quinolina.

También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalino o alcalino térreo, preferentemente del potasio, sodio, calcio o cesio.

Una base de la fórmula I puede convertirse con un ácido a la sal de adición por ácido correspondiente, por ejemplo haciendo reaccionar cantidades equivalentes de la base y del ácido en un solvente inerte como etanol y evaporando a continuación. Para esta reacción principalmente se consideran ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas. De esta manera pueden usarse ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos halohídricos como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como, por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico, además ácidos orgánicos, principalmente ácidos sulfúricos, sulfónicos o carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantancarboxílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexancarboxílico, glucosa-1-fosfato, ácido naftalin-mono- y disulfónico o ácido laurilsulfúrico. Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I. Por otra parte, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en las sales de metal correspondientes, en particular sales de metal alcalino o sales de metal alcalino-térreo o en las sales de amonio correspondiente, usando bases (por ejemplo, hidróxido o carbonato de sodio o de potasio).

También son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I, sus estereoisómeros y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como principios activos medicamentosos.

Además, son objeto de la invención compuestos de la fórmula I, sus estereoisómeros y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como inhibidores de integrina.

También son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I, sus estereoisómeros y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para la aplicación en combatir enfermedades.

5 También son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I, sus estereoisómeros y/o uno de sus solvatos o sales fisiológicamente aceptables. Para este propósito, los compuestos de la fórmula I, junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o varios principios activos más, pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada.

Asimismo, es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, sus estereoisómeros y/o sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento.

10 Estas preparaciones pueden usarse como medicamentos en medicina humana o veterinaria. Como excipientes se toman en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatinas, carbohidratos como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación oral sirven principalmente tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas, para la aplicación rectal supositorios, para la aplicación parenteral soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, además suspensiones, emulsiones o implantes, para la aplicación tópica ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos usarse por ejemplo para la preparación de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras de pH, colorantes, saborizantes y/o varios otros principios activos, por ejemplo una o varias vitaminas.

20 Para la aplicación como spray de inhalación pueden usarse espráis que contienen el principio activo disuelto o suspendido en un gas propelente o mezcla de gases propelentes (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarburos). Convenientemente se usa el principio activo en tal caso en forma micronizada, en cuyo caso pueden adicionarse uno o varios solventes fisiológicamente compatibles, por ejemplo etanol. Con ayuda de inhaladores usuales pueden administrarse soluciones de inhalación.

30 Los compuestos de la fórmula I, sus estereoisómeros y/o sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables pueden emplearse como principios activos medicamentosos en la medicina humana y veterinaria, principalmente para la profilaxis y/o terapia de enfermedades del sistema circulatorio, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, trombosis, principalmente trombosis de venas profunda, infarto cardiaco, aterosclerosis, aneurysma dissecans, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, angina pectoris, principalmente angina pectoris inestable, proliferaciones patológicas de tejido conectivo en órganos o fibrosis, principalmente fibrosis pulmonar, pero también mucoviscidosis (fibrosis cística), dermatofibrosis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, uretrofibrosis, fibrosis renal, fibrosis cardiaca, fibrosis endocardial infantil, fibrosis pancreática, desórdenes de queratinización de la piel, principalmente leucoplastias, liquen plano y carcinoma de células escamosas, enfermedades tumorales, tales como desarrollo tumoral, angiogénesis tumoral o metástasis tumoral, de tumores sólidos y aquellos del sistema sanguíneo o inmune, por ejemplo tumores de la piel, carcinoma de células escamosas, tumores de los vasos sanguíneos, del tracto gastrointestinal, del pulmón, del pecho, del hígado, de riñón, del bazo, del páncreas, del cerebro, de los testículos, de ovario, del útero, de la vagina, de los músculos, de los huesos, y aquellos del área de la garganta y de la cabeza, enfermedades osteolíticas, tales como osteoporosis, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, hipercalcemia, maligna, transfusión de sangre incompatible, desórdenes patológicamente angiogénicos como, por ejemplo, inflamaciones, enfermedades oftalmológicas, retinopatía diabética, degeneración macular, miopía, trasplante de córnea, histoplasmosis ocular, artritis reumática, osteoartritis, glaucoma rubeótica, colitis ulcerada, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, psoriasis, restenosis, principalmente después de angioplastia, esclerosis múltiple, embarazo, absumptio placentaris, infección viral, infección bacteriana, infección por hongos, plaga de hocico y pezuña (FMDV), VIH, ántrax, candida albicans, en el caso de ataque de parásitos, en el caso de fallo renal agudo y en caso de curación de heridas para apoyar el proceso de curación.

40 En el caso de ataque viral, la acción de los compuestos de la invención se efectúa principalmente por inhibición o disociación de compuestos virales entre proteínas que enlazan integrina, mediadas por células y la envoltura viral o indirectamente impidiendo el alojamiento de los virus, que se enlazan a componentes de la matriz extracelulares, que se han reconocido como integrinas o escindiendo mecanismos mediados por integrinas, los cuales van acompañados de infección viral (J Virol 2000 Jun;74(11):4949-56, J Virol 2000 Aug;74(16):7298-306, J Virol 2001 May;75(9):4158-64, Virology. 2001 Sep 30;288(2):192-202. (FMDV), Virus Res. 2001 Jul;76(1):1-8 (Echovirus), J Biol Chem. 2001 Jul 13;276(28): 26204-10. (HIV), Biochem Biophys Res Commun. 2001 Mayo 11;283(3):668-73 (Papillomavirus), Proc Natl Acad Sci USA. 2000 Dec 19;97(26):14644-9 (Rotavirus)).

55 En el caso de ataque bacteriano la acción se efectúa principalmente por inhibición del enlace y/o el alojamiento de las bacterias o toxinas bacterianas o de los productos tóxicos inducidos por infecciones bacterianas en células mediante

mecanismos mediados por integrina (Nature 2001: Nov 8 : 225-229 (Anthrax), J Exp Med. 2001 May 7;193(9):1035-44 (Pertussis), Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Feb 29;97(5):2235-40 (grp A streptococcus), Infect Immun. 2000 Jan;68 (1):72-9 (Pasteurella Haemolytica Leukotoxin), J Biol Chem. 1997 Nov 28;272(48):30463-9. (RTX Leukotoxine)).

- 5 En el caso de ataque parasitario se efectúa la acción principalmente por inhibición del enlace y/o alojamiento de los parásitos o de toxinas derivadas de o inducidas por parásitos en células mediante mecanismos dirigidos por integrina (Infect Immun. 1999 Sep;67(9):4477-84.(Leishmania)).

10 En tal caso, las sustancias de la invención se administran por lo regular preferentemente en dosis entre aproximadamente 0,05 y 500 mg, principalmente entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre aproximadamente 0,01 y 2 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende, no obstante, de los más diversos factores, por ejemplo de la efectividad del compuesto especial empleado, de la edad, peso corporal, estado general de salud, el sexo, de la dieta, del tiempo y vía de administración, de la velocidad de excreción, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad respectiva, para la cual es válida la terapia. Se prefiere la aplicación parenteral.

- 15 Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse como ligandos de integrina para la preparación de columnas para la cromatografía de afinidad para la purificación de integrinas. El ligando, es decir un compuesto de la fórmula I, se acopla de modo covalente aquí mediante una función ancla, por ejemplo el grupo carboxi, a un soporte polimérico.

20 Como materiales de soporte poliméricos son adecuadas las fases sólidas poliméricas conocidas con propiedades preferentemente hidrofílicas, por ejemplo poli-azúcares reticulados como celulosa, sefarosa o SephadexR, acrilamida, polímero a base de polietilenglicol o poliestireno o polímeros Tentakel®.

La producción de los materiales para la cromatografía de afinidad para la purificación de integrina se efectúa en condiciones tal como se conocen per se y son usuales para la condensación de aminoácidos.

25 Los compuestos de la fórmula I contienen uno o varios centros quirales y pueden por lo tanto presentarse en forma racémica o en forma óptica activa. Los racematos obtenidos pueden separarse en los enantiómeros según métodos conocidos per se de manera mecánica o química. De la mezcla racémica, mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo, se forman preferentemente diastereómeros. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos como el ácido β-alcanforsulfónico. También es ventajosa una separación de enantiómeros con ayuda de una columna envasada con un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina); como eluyente es adecuada, por ejemplo, una mezcla de hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción de volumen 82:15:3.

35 Naturalmente también es posible obtener compuestos ópticamente activos de la fórmula I según los métodos descritos arriba, usando sustancias de partida que ya son ópticamente activas.

40 Previa y posteriormente, todas las temperaturas están indicadas en °C. En los siguientes ejemplos "proceso usual" significa que si se requiere se adiciona agua, si se requiere, dependiendo de la constitución del producto final, se ajusta a valores de pH entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante cromatografía preparativa HPLC y/o mediante cristalización. Los compuestos purificados se liofilizan opcionalmente.

Como eluyentes se emplean gradientes de acetonitrilo (B) con TFA (ácido trifluoroacético) de 0,08 % y agua (A) con TFA de 0,1 %. El gradiente se indica en porcentaje de volumen de acetonitrilo.

45 Los análisis de HPLC (tiempo de retención TR) se efectuaron en los siguientes sistemas: columna de 3 μm de Silica-Rod con un gradiente de 210-segundos de 20 a 100 % de agua / acetonitrilo / 0,01 % de ácido trifluoroacético, a flujo de 2,2 ml/min y detección a 220 nm.

o

columna Chromolith RP18e 100-4,6 con un gradiente de 30 min de 1 a 75 % de NaH₂PO₄ de 0.014 M / isopropanol flujo de 1 ml/min y detección a 220 nm.

50 Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se aíslan como trifluoroacetatos. Espectrometría de masas (MS) por medio de FAB (Fast Atom Bombardment): MS-FAB (M+H)⁺.

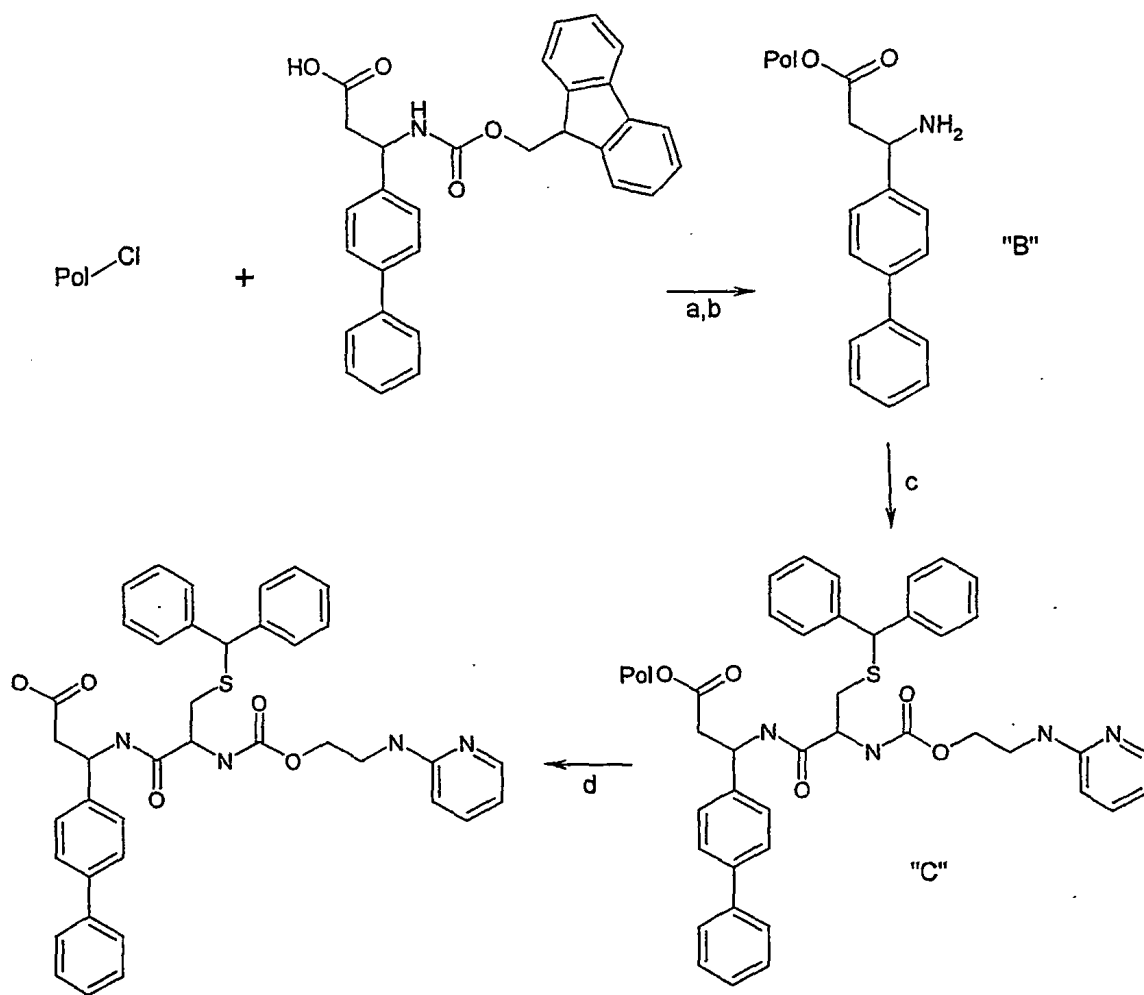
A menos que se designe algo diferente, las purificaciones cromatográficas se realizaron como cromatografía de columna abierta sobre gel de sílice (tamaño de partícula 0.064 - 0.2 mm) de la empresa Merck KGaA. Como eluyente se usaron acetato de etilo y heptano en forma pura o como mezcla de modo que el valor Rf del compuesto a aislarse fue de 0.1 - 0.3.

5 Los ejemplos explican la invención sin restringirla a los mismos.

Si los compuestos descritos como ejemplos pueden presentarse como diversos estereoisómeros y no haya datos sobre la estereoquímica, respectivamente se presentan mezclas de los estereoisómeros.

Ejemplo 1

10 Síntesis de ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-propiónico



15 a. 9,236 g de resina de 2-clorotritilcloruro (Novabiochem) se suspenden en 80 ml de diclorometano y a continuación se adicionaron 3,9 ml de diisopropiletilamina. A esta suspensión se adiciona una solución de 7,00 g de Fmoc-ácido difenilaminopropiónico en diclorometano y a continuación se sacude por 2 h a temperatura ambiente (TA). Para procesar, la fase sólida se filtró y se lavó 3 veces respectivamente con diclorometano, DMF, diclorometano y metanol y se secó en una estufa de secado al vacío.

20 b La fase sólida se suspende con DMF y después de mezcla con una solución de piperidina al 50 % en DMF y se sacude por 30 min a TA. Después la fase sólida se filtra y el mismo procedimiento se repite dos veces. Finalmente la fase sólida se lava tres veces respectivamente con DMF, diclorometano y metanol y se seca en una estufa de secado por una noche. Se obtiene ácido 3-bifenil-4-il-3-aminopropiónico "B" enlazado a la resina.

c 300 mg de fase sólida se suspenden en 10 ml de DMF y se mezclan con 0,317 g de éster etílico de ácido 3-benzhidriilsulfanil-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propiónico, 0,410 g de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato así como 0,307 ml de diisopropiletilamina y se deja reposar por una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento se filtra la fase sólida, se lava dos veces con DMF y de a cuatro veces con DMF/agua (1/1, V/V), DMF, diclorometano y metanol y se seca en una estufa de secado al vacío. Se obtiene ácido 3-bifenil(-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-propiónico "C" enlazado a la resina.

d. 150 mg del polímero se suspenden en 1 ml de diclorometano y a continuación se mezclan con 3 ml de una solución al 50 % de TFA en diclorometano y se sacude por 1 h a TA. La fase sólida se retiró mediante filtración y la solución se concentra al vacío hasta secarse. Mediante HPLC preparativa se obtienen 10 mg del producto deseado como trifluoracetato (sustancia sólida amorfa).

De manera análoga al ejemplo 1 se hace reaccionar la resina "B" con éster etílico de ácido 3-benzhidriilsulfanil-2-[2-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propiónico. Se obtiene ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-propiónico. Mediante HPLC preparativa se obtiene ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilaminol-propiónico trifluoracetato, TR 1,925 min, FAB-MS (M+H)⁺ 689.

De manera análoga al ejemplo 1 se hace reaccionar la resina "B" con ácido 3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propiónico. Se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico. Mediante HPLC preparativa se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico trifluoracetato, TR 1,641 min, FAB-MS (M+H)⁺ 597.

De manera análoga al ejemplo 1 se hace reaccionar la resina "B" con ácido 3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propiónico. Se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico. Mediante HPLC preparativa se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico trifluoracetato, TR 1,529 min (mezcla), 1,556 (par de diaestereómeros 1), 1,590 (par de diaestereómeros 2), FAB-MS (M+H)⁺ 583 / 583 / 583.

De manera análoga al ejemplo 1 se hace reaccionar la resina "B" con ácido 3-benciloxi-2-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxicarbonilamino]-propiónico. Se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico. Mediante HPLC preparativa se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilaminopiridin-2-il)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico trifluoracetato, TR 1,061 min, FABMS (M+H)⁺ 597.

De manera análoga al ejemplo 1 se hace reaccionar la resina "B" con ácido 3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propiónico. Se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico. Mediante HPLC preparativa se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico trifluoracetato, TR 1,529 min (mezcla), 1,674 (par de diastereómeros 1), 1,754 (par de diaestereómeros 2), FAB-MS (M+H)⁺ 597 / 597.

De manera análoga al ejemplo 1 se hace reaccionar la resina "B" con ácido 3-benciloxi-2-[2-(6-metilpiridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propiónico. Se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilpiridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico. Mediante HPLC preparativa se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilpiridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico trifluoracetato, TR 1,701 min, FAB-MS (M+H)⁺ 597.

Ejemplo 2

Síntesis de éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloroo-fenil)-propiónico

119,44 mg de éster etílico de ácido 3-amino-3-(3,5-dicloroo-fenil)-propiónico, 0,164 g de ácido 3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propiónico, 10,00 ml de DMF, 0,084 g de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorohidrato y 0,097 ml de 4-metilmorfolina reaccionan juntos revolviendo primero 1,5 horas a 50°C y a continuación por una noche a temperatura ambiente. Después de destilar el DMF el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, se concentra hasta el residuo y se purifica de modo cromatográfico a través de una columna de sílice corta (eluyente acetato de etilo). Se obtiene éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloroo-fenil)-propiónico, TR 1,552 min, FAB-MS (M+H)⁺ 618.

De manera análoga al ejemplo 2 se hace reaccionar éster etílico de ácido 3-amino-3-(3,5-dicloroo-fenil)-propiónico con ácido 3-benciloxi-2-[2-(6-metilamino-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propiónico y se purifica de modo

cromatográfico. Se obtiene éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-diclorofenil)-propiónico, TR 1,720 min, FAB-MS (M+H)⁺ 618.

De manera análoga al ejemplo 2 se hace reaccionar éster etílico de ácido 3-amino-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico con ácido 3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propiónico y se purifica de modo cromatográfico. Se obtiene éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico, TR 1,712 min, FAB-MS (M+H)⁺ 604.

De manera análoga al ejemplo 2 se hace reaccionar éster etílico de ácido 3-amino-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico con ácido 3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propiónico y se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtiene ácido 3-(3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino)-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico, TR 1,598 min, FAB-MS (M+H)⁺ 590.

De manera análoga al ejemplo 2 se hace reaccionar éster etílico de ácido 3-amino-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico con ácido 3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propiónico y se purifica de modo cromatográfico. Se obtiene éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico, TR 1,765 min, FAB-MS (M+H)⁺ 618.

50,00 mg de éster etílico de ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico reaccionan revolviendo por 2 horas, en 2 ml de etanol y 0,50 ml de hidróxido de sodio de 1 M, con 0.5 ml de ácido acético glacial y se concentra hasta el residuo. Se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico. Mediante HPLC preparativa se obtiene ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico trifluoracetato, TR 1,581 min, FAB-MS (M+H)⁺ 590.

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: viales inyectables

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula 1 y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un pH 6,5 con ácido clorhídrico de 2 N, se filtra de manera estéril, se envasa en viales inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial inyectable contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se lleva a 1 l y se esteriliza por radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprimen de manera usual para producir tabletas de tal modo que cada tableta contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que después se recubren de manera usual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

2 kg de principio activo de la fórmula I se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina dura de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de manera estéril, se envasa en ampollas, en condiciones estériles se liofiliza y se sellan de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

5

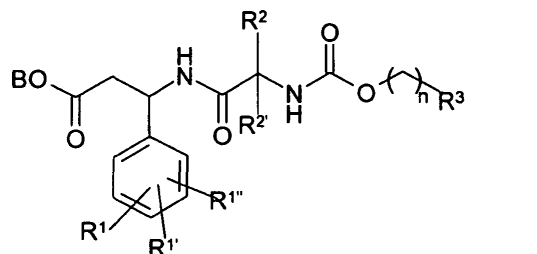
Ejemplo I: Espray de inhalación

Se disuelven 14 g de principio activo de la fórmula I en 10 l de solución de NaCl isotónica y la solución se envasa en contenedores para aspersión comercialmente usuales que tienen un mecanismo de bomba. La solución puede aspergerse en la boca o en la nariz. Un disparo de aspersión (aproximadamente 0,1 ml) corresponden a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

- 5 $R^1, R^{1'}, R^{1''}$ significan H, A, Ar, Het¹, Hal, NO₂, CN, OR⁴, COA, NHCOA, NH(CHO), NR⁴, COOR⁴, CONHR⁴₂
- R^2 significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAr₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)OCHHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR², (CH₂)_mCH₂A, (CH₂)_mCHA₂, (CH₂)_mCA₃, (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAr₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, en cuyo caso X e Y pueden ser, independientemente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en cuyo caso cuando $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X e Y no pueden ser S=O o SO₂
- $R^{2'}$ significa H, A
- R^2 y $R^{2'}$ juntos también pueden ser -(CH₂)_p-
- 15 R^3 significa A-C(=NH)-NH-, Het²- o Het²-NH-, en cuyo caso los grupos amino primarios también pueden estar provistos con grupos protectores de amino convencionales,
- R^4 significa H, A, Het¹, Hal, NO₂, CN
- A significa alquilo con 1 a 8 átomos de C
- B significa H o A
- 20 Ar significa fenilo, naftilo, antrano o bifenilo no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con Hal, A, OA, OH, CO-A, CN, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CF₃, OCF₃ o NO₂
- Het¹ significa un heterociclo aromático, mono- o bicíclico, con 1 a 3 átomos de N, O y / o S, el cual puede estar no sustituido o mono- o disustituido con F, Cl, Br, A, OA, SA, OCF₃, -CO-A, CN, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NA₂ o NO₂
- 25 Het² significa un heterociclo mono- o bicíclico con 1 a 4 átomos de N el cual puede estar no sustituido o mono- o disustituido por NH₂, NHA o A,
- m significa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 8
- n significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6
- o significa 0, 1, 2 o 3
- 30 p significa 2, 3, 4 o 5,
- sus estereoisómeros así como sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.
2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque estos son

Ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-propiónico

Ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(1,1-difenil-metilsulfanil)-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-propiónico

5 Ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico

Ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico

Ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico

Ácido 3-{3-benciloxi-2-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico

Ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-bifenil-4-il-propiónico

10 Éster etílico de ácido 3- {3-benciloxi- 2-[3-(piridin- 2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}- 3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico

Éster etílico de ácido 3- {3-benciloxi- 2-[2-(6-metilamino- piridin- 2- il)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}- 3-(3,5-dicloro- fenil)-propiónico

15 Éster etílico de ácido 3- {3- benciloxi- 2-[2-(piridin- 2- ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}- 3-(3,5- dicloro-fenil)-propiónico

Ácido 3- {3-benciloxi- 2-[3-(piridin- 2-ilamino)-propoxicarbonilamino]-propanoilamino}- 3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico (EMD 397966)

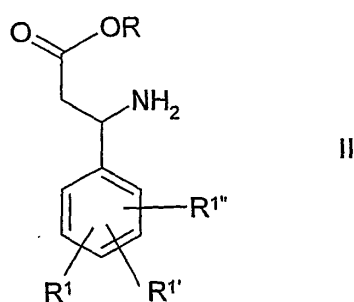
Éster etílico de ácido 3- {3-benciloxi- 2-[2-(6-metil- piridin- 2- ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}- 3-(3,5-dicloro- fenil)-propiónico

20 Ácido 3-{3-benciloxi-2-[2-(6-metil-piridin-2-ilamino)-etoxicarbonilamino]-propanoilamino}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propiónico,

sus estereoisómeros así como sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

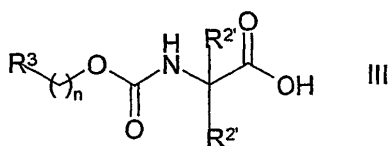
3. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, sus estereoisómeros así como sus sales y solvatos, caracterizado porque

25 (a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R es un grupo protector y R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ tienen los significados indicados en la fórmula I y donde para el caso en que R^1 , $R^{1'}$ y/o $R^{1''}$ tengan grupos hidroxilo o amino libres éstos se presentan protegidos respectivamente por un grupo protector,

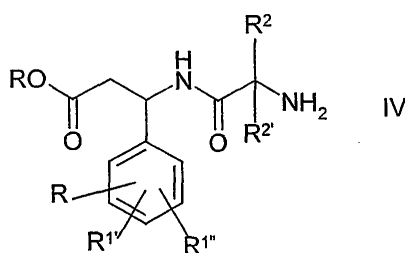
30 con un compuesto de la fórmula III



5 donde R², R^{2'}, R³ y n tienen los significados indicados para la fórmula I y donde para el caso en que R², R^{2'} y/o R³ contienen grupos hidroxilo o amino, estos se encuentran protegidos respectivamente por grupos protectores y el grupo protector, así como opcionalmente los grupos protectores contenidos en R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} y/o R³, se disocian,

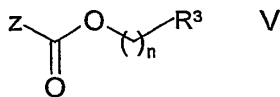
o

(b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



10 donde R es un grupo protector y R¹, R^{1'}, R^{1''}, R² y R^{2'} tienen los significados indicados para la fórmula I y donde para el caso en que R¹, R^{1'}, R^{1''}, R² y/o R^{2'} contienen grupos hidroxilo y/o amino, estos se presentan protegidos respectivamente por grupos protectores

con un compuesto de la fórmula V



15 donde Z significa un grupo de partida como, por ejemplo, halógeno o un grupo OH esterificado reactivo y n y R³ tienen los significados indicados para la fórmula I y donde para el caso en que R¹, R^{1'}, y/o R^{1''} contienen grupos hidroxilo y/o amino libres, éstos se presentan protegidos respectivamente por grupos protectores y el grupo protector R, así como opcionalmente los grupos protectores contenidos en R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} y/o R³, se disocian

o

20 (c) en un compuesto de la fórmula I uno o varios de los residuos R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} y/o R³ se convierten en uno o varios restos R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} y/o R³, por ejemplo

i) alquilando un grupo hidroxilo,

ii) hidrolizando un grupo éster a un grupo carboxilo,

iii) esterificando un grupo carboxilo,

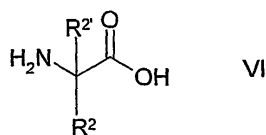
iv) alquilando un grupo amino,

25 v) haciendo reaccionar un arilbromuro o -yoduro mediante un acoplamiento Suzuki con ácidos borónicos para producir los correspondientes productos de acoplamiento, o

vi) acilando un grupo amino,

o

(d) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula VI



5 donde R^2 y $R^{2'}$ tienen los significados indicados para la fórmula I y donde para el caso en que R^2 y/o $R^{2'}$ contienen grupos hidroxilo y/o amino, éstos se presentan protegidos por grupos protectores, para producir un compuesto de la fórmula IV; se hace reaccionar el compuesto obtenido de la fórmula IV según (b) con un compuesto de la fórmula V para producir un compuesto de la fórmula I y a continuación se disocian el grupo protector R así como opcionalmente los grupos protectores contenidos en R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 ,

y/o

se convierte un compuesto básico o ácido de la fórmula I en uno de sus solvatos o sales tratándolo con un ácido o una base.

- 10 4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y sus sales y solvatos aceptables fisiológicamente como principios activos medicamentosos.
- 5 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y sales o solvatos aceptables fisiológicamente como inhibidores de integrina.
- 15 6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y sus sales o solvatos aceptables fisiológicamente para aplicarse en combatir enfermedades.
7. Medicamento caracterizado porque contiene al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y/o uno de sus solvatos o sales fisiológicamente aceptables.
8. Uso de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, de sus estereoisómeros y/o de sus sales o solvatos aceptables fisiológicamente para la preparación de un medicamento.
- 20 9. Uso de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, de sus estereoisómeros y/o de sus sales o solvatos aceptables fisiológicamente para preparar un medicamento para la profilaxis y/o terapia de enfermedades del sistema circulatorio, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, trombosis, principalmente trombosis de venas profunda, infarto cardiaco, aterosclerosis, aneurysma dissecans, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, angina pectoris, principalmente angina pectoris inestable, proliferaciones patológicas de tejido conectivo en órganos o
- 25 fibrosis, principalmente fibrosis pulmonar, pero también mucoviscidosis (fibrosis cística), dermatofibrosis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, uretrofibrosis, fibrosis renal, fibrosis cardiaca, fibrosis endocardial infantil, fibrosis pancreática, desórdenes de queratinización de la piel, principalmente leucoplastias, liquen plano y carcinoma de células escamosas, enfermedades tumorales, tales como desarrollo tumoral, angiogénesis tumoral o metástasis tumoral, de tumores sólidos y aquellos del sistema sanguíneo o del sistema inmune, por ejemplo tumores de la piel,
- 30 carcinoma de células escamosas, tumores de los vasos sanguíneos, del tracto gastrointestinal, del pulmón, del pecho, del hígado, de riñón, del bazo, del páncreas, del cerebro, de los testículos, de ovario, del útero, de la vagina, de los músculos, de los huesos, y aquellos del área de la garganta y de la cabeza, enfermedades osteolíticas, tales como osteoporosis, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, hipercalcemia, maligna, transfusión de sangre incompatible, desórdenes patológicamente angiogénicos como, por ejemplo, inflamaciones, enfermedades
- 35 oftalmológicas, retinopatía diabética, degeneración macular, miopía, trasplante de córnea, histoplasmosis ocular, artritis reumática, osteoartritis, glaucoma rubeótica, colitis ulcerada, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, psoriasis, restenosis, principalmente después de angioplastia, esclerosis múltiple, embarazo, absumptio placentaris, infección viral, infección bacteriana, infección por hongos, plaga de hocico y pezuña (FMDV), VIH, ántrax, candida albicans, en el caso de ataque de parásitos, en el caso de fallo renal agudo y en caso de curación de heridas para apoyar el
- 40 proceso de curación.