

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 056**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2005** **E 05716365 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014** **EP 1727811**

54 Título: **Nuevos compuestos para la inhibición de la angiogénesis y su uso**

30 Prioridad:

24.03.2004 EP 04007067

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

26.02.2015

73 Titular/es:

SHIRE ORPHAN THERAPIES GMBH (100.0%)
Friedrichstrasse 149
10117 Berlin, DE

72 Inventor/es:

ZAHN, GRIT;
STRAGIES, ROLAND;
OSTERKAMP, FRANK;
ZISCHINSKY, GUNTHER;
KNOLLE, JOCHEN;
HUMMEL, GERD;
BIRKNER, SASCHA y
REINEKE, ULRICH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 530 056 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

Nuevos compuestos para la inhibición de la angiogénesis y su uso

La invención se refiere a nuevos compuestos y al uso de dichos compuestos para la fabricación de medicamentos y diagnósticos.

5 La angiogénesis, también denominada neovascularización, es un proceso fundamental mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. Bajo condiciones fisiológicas normales, la angiogénesis está muy regulada y es fundamental para la reproducción, el desarrollo embrionario y la curación de heridas (Folkman y Shing, 1992, JBC, 267, 10931). Sin embargo, la angiogénesis también aparece en diversos trastornos patológicos, que incluyen neovascularización ocular, tal como en la retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad y
10 diversas otras enfermedades oculares, trastornos inflamatorios, tales como la artritis reumatoide, y el crecimiento y metástasis de tumores (Folkman y Shing, 1992, JBC, 267, 10931)

Durante los trastornos neovasculares en el cáncer, las vasos sanguíneos recién formados proporcionan oxígeno y nutrientes a las células tumorales, que son necesarios para que el crecimiento aumente por encima de 1-2 mm³, y constituyen una puerta de acceso para que las células tumorales entren en la circulación y se metastaticen hacia
15 sitios distantes del cuerpo (Folkman y Shing, 1992, JBC, 267, 10931).

Durante los trastornos neovasculares oculares, el crecimiento patológico de nuevos vasos sanguíneos provoca la pérdida de visión. La principal causa de ceguera en individuos mayores de 65 años es la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), que se caracteriza por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir del corioide, que permanecen por debajo del epitelio pigmentario retiniano (RPE), o atraviesan el RPE y entran en el
20 espacio subretinal, conduciendo a una hemorragia, el desprendimiento del RPE y la formación de cicatrices subretinianas, seguido de ceguera (Ambati, 2003, Survey of Ophthalmology, 48, 257). La principal causa de ceguera en individuos menores de 55 años es la retinopatía diabética proliferativa (PDR), en la que vasos sanguíneos retinianos proliferan a lo largo de la superficie de la retina y hacia el vítreo posterior debido a estímulos isquémicos (Klein, 1994, Arch. Ophthalmol., 112, Friedlander, 1996, PNAS, 93, 9764).

25 La angiogénesis también está asociada con enfermedades inflamatorias, que incluyen la artritis reumatoide, la psoriasis, la osteoartritis, la enfermedad del intestino inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y otras. El influjo de linfocitos hacia la región inflamatoria estimula la angiogénesis y, después de esto, el aumento en la vasculatura permite un mayor influjo de leucocitos, que estimulan el proceso inflamatorio, tal como la destrucción de cartílago y hueso en la articulación durante la artritis. La angiogénesis es un proceso muy regulado que aparece en
30 respuesta a diversos estímulos proangiogénicos, tales como factores del crecimiento, citoquinas y otras moléculas fisiológicas, así como otros factores, tales como hipoxia y pH bajo (Folkman y Shing, 1992, JBC, 267, 10931). La cascada angiogénica para el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos requiere la cooperación de una diversidad de moléculas que regulan procesos celulares necesarios, tales como la remodelación de la matriz extracelular (ECM), la invasión, la migración, la proliferación, la diferenciación y la formación de tubos (Brooks, 1996, Eur. J. Cancer, 32A, 2423). Después de una fase de iniciación, moléculas proangiogénicas, tales como VEGF, bFGF, PDGF y otras,
35 activan a las células endoteliales a través de la estimulación de sus receptores en la superficie celular (por ejemplo, VEGFR1-Flt-1 y VEGFR2-Flk1/KDR). Estas células activadas sufren un proceso de proliferación celular, una mayor expresión de moléculas de adhesión celular, una mayor secreción de enzimas proteolíticas y una mayor migración celular e invasión. Una serie de moléculas diferenciadas están implicadas en la estimulación de la proliferación y la
40 invasión, que incluyen miembros de la superfamilia de genes de integrina, selectina e inmunoglobulina para la adhesión, así como enzimas proteolíticas, tales como metaloproteinasas de matriz y serina proteinasas para degradar la ECM (Brooks, 1996, Eur. J. Cancer, 32A, 2423). Por último, una compleja cascada de señales bioquímicas derivadas de los receptores de la superficie celular interacciona con los componentes de la ECM y con factores solubles, conduciendo a la formación del lumen y a la diferenciación en vasos sanguíneos maduros.

45 La inhibición de diferentes moléculas implicadas en la cascada angiogénica ha demostrado ser activa para la inhibición de la angiogénesis y el tratamiento de enfermedades neovasculares en modelos animales y estudios clínicos (Madhusudan, 2002, Curr. Op. Pharm., 2, 403; Folkman, 2001, Thromb. Haemost., 86, 23; Eyetech Study Group, 2003, Ophthalmology, 110, 979; Ferrara, 2002, Semin. Oncol., 6, supl. 16, 10) para el cáncer y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). La mayoría de estos inhibidores angiogénicos están dirigidos
50 a bloquear la etapa de activación mediada por un factor del crecimiento inicial inducida por VEGF o PDGF. Estas estrategias se dirigen solo a una molécula del conjunto de múltiples estímulos proangiogénicos. Sin embargo, la angiogénesis se produce en respuesta a diversos factores del crecimiento, tales como VEGF, bFGF, PDGF y otros (Folkman y Shing, 1992, JBC, 267, 10931). Por tanto, debido a esta diversidad de estímulos, sería más beneficiosa una estrategia más general para inhibir la angiogénesis.

55 La inhibición de la adhesión celular a la ECM, una etapa fundamental para la activación, la supervivencia, el transporte dirigido y la migración de las células endoteliales (EC) activadas es el mecanismo diana más prometedor para la antiangiogénesis. La mayoría de estas interacciones están mediadas por integrinas, una familia de receptores de adhesión celular multifuncionales.

Los miembros de la familia de la integrina son heterodímeros alfa/beta asociados no covalentemente que median en las interacciones de célula-célula, célula-matriz extracelular y célula-patógeno. Estas proteínas transmembrana de tipo I son expresadas sobre una diversidad de células y requieren cationes bivalentes para su función fisiológica. Hasta la fecha se conocen 19 subunidades alfa de integrina diferentes y 8 subunidades beta de integrina diferentes que se combinan para formar al menos 25 heterodímeros alfa/beta con diferentes especificidades de ligando. Los ligandos para el dominio extracelular de muchas integrinas son las proteínas de la matriz extracelular, en las que principalmente se reconoce un motivo consenso con la secuencia de aminoácidos RGD (arginina-glicina-aspartato). Los dominios intracelulares de las integrinas están directa o indirectamente conectados con componentes intracelulares, tales como quinasas y el citoesqueleto. Las integrinas actúan como receptores de señalización bidireccional, mediante los cuales las actividades de las proteínas y la expresión génica son cambiadas por las integrinas en respuesta a la unión del ligando a su dominio extracelular, que también se denomina señalización externa-interna. Por otra parte, la afinidad de las integrinas se modula en respuesta a cambios intracelulares, tales como la unión de proteínas al dominio intracelular de la integrina, que se denomina señalización interna-externa (Humphries, 2000, *Biochem. Soc. Trans.*, 28, 311; Hynes, 2002, *Cell*, 110, 673).

Una multitud de estudios sobre el patrón de integrinas sobre células endoteliales activadas, genes inactivados de ratón y estudios de inhibición en modelos animales angiogénicos con anticuerpos, péptidos y moléculas pequeñas han proporcionando información acerca de las integrinas y las proteínas de la ECM implicadas en las etapas críticas de la angiogénesis (Brooks, 1994, *Science*, 264, 569; Brooks, 1996, *Eur. J. Cancer*, 32A, 2423; Mousa, 2002, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6, 534; Hynes, 2002, *Cell*, 110, 673; Hynes, 2002, *Nature Medicine*, 8, 918; Kim, 2000, *Am. J. Path.*, 156, 1345). Por tanto, es evidente que, sobre todo, los receptores alfavbeta3, alfavbeta5 de vitronectina y el receptor alfa5beta1 de fibronectina desempeñan un papel crítico en la angiogénesis. Estudios de delección de genes de las integrinas han atribuido un papel fundamental a casi todas las integrinas. Los defectos que derivan de la delección sugieren contribuciones muy extendidas de las diversas integrinas al mantenimiento de la integridad del tejido y a la estimulación de la migración celular. Pero solo la delección de alfa5 y beta 1 y su ligando fibronectina conduce a una letalidad embrionaria con importantes efectos vasculares, mientras que la ablación de los genes alfav, beta3 y beta5 no bloquea la angiogénesis y, en algunos casos, incluso potencia la angiogénesis (Hynes, 2002, *Nature Medicine*, 8, 918).

Además, estudios experimentales han establecido el papel fundamental de alfa5beta1 en la regulación de la angiogénesis mediada por alfavbeta3 (Kim, 2000, *JBC*, 275, 33920).

Solo los datos genéticos y farmacológicos de alfa5beta1 son coherentes y confirman el papel fundamental de alfa5beta1 en la angiogénesis. Por tanto, alfa5beta1 debería ser la diana preferida para el desarrollo de fármacos antiangiogénicos. Por consiguiente, los antagonistas de la integrina alfa5beta1 tienen un gran potencial terapéutico para el tratamiento de la neovascularización en tumores, en el ojo y de los procesos inflamatorios.

Varias otras enfermedades también implican efectos y procesos mediados por integrinas, tales como el avance de la aterosclerosis y la reestenosis. En particular, la angiogénesis y la migración son las características críticas del desarrollo de placas durante la aterosclerosis (Hoshiga, 1995, *Circ. Res.* 77, 1129), y unos procesos de reparación vascular no deseados en vasos de pacientes ateroscleróticos provocan reestenosis coronaria (Panda, 1997, *PNAS*, 94, 9308). Una enfermedad ocular mediada por integrinas es la vitreorretinopatía proliferativa, con proliferación patológica de células del epitelio pigmentario retiniano (Proulx, 2003, *Molecular Vision*, 9, 473).

Existen muchas pruebas que sugieren un papel central de la alfa5beta1 en la angiogénesis, por ejemplo, los datos de ratones con genes inactivados. Por tanto, la ablación genética de cualquiera de los monómeros de alfa5beta1 conduce a una letalidad embrionaria con importantes defectos vasculares (Hynes, 2002, *Nature Medicine*, 8, 918). Además, alfa5beta1 se expresa poco en el endotelio quiescente, pero se expresa mucho en el endotelio en proliferación. Su expresión está significativamente sobrerregulada en los vasos sanguíneos de los tumores humanos y después de una estimulación con factores del crecimiento (Kim, 2000, *Am. J. Path.*, 156, 1345; Collo, 1999, *J. Cell Sc.*, 112, 569). Tras haberse expresado, alfa5beta1 regula la supervivencia y la migración de células endoteliales *in vitro* e *in vivo* (Kim, 2002, *J. Clin. Invest.*, 110, 933; Kim, 2000, *JBC*, 275, 33920). La angiogénesis inducida por múltiples factores del crecimiento en varios modelos fue bloqueada con antagonistas de alfa5beta1 (Varner, 1998, 98 (supl.), 1-795, 4166; Kim, 2000, *Am. J. Path.*, 156, 1345). Además, estos antagonistas también inhiben la angiogénesis de tumores, provocando con ello la regresión de tumores humanos en modelos animales (Kim, 2000, *Am. J. Path.*, 156, 1345).

Dada la importancia de las integrinas en la angiogénesis, deben asumirse unos grandes esfuerzos para desarrollar inhibidores para ellas.

Existen al menos tres clases principales de reactivos desarrollados como antagonistas de integrinas, en especial de la integrina alfa5beta1. Estos incluyen anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales y fragmentos de anticuerpos (Kim, 2000, *Am. J. Path.*, 156, 1345), péptidos naturales, tales como péptidos de "desintegrina" derivados de veneno (Marcinkiewicz, 1999, *Biochemistry*, 38, 13302), péptidos sintéticos (Koivunen, 1994, *JBC*, 124, 373) y moléculas pequeñas no peptídicas, tales como espirocompuestos (documento WO97/33887).

Aunque estos compuestos son, en principio, adecuados como antagonistas de alfa5beta1, tienen algunos inconvenientes. Por ejemplo, los anticuerpos son moléculas biológicas complejas con una actividad y especificidad normalmente elevada por la molécula diana. Pero la fuente, principalmente no humana, de anticuerpos puede provocar una respuesta inmunológica durante el posterior tratamiento de los seres humanos, o las moléculas deben humanizarse con procedimientos adicionales especiales. Además, el sistema inmunológico humano puede desarrollar anticuerpos contra la región de unión al antígeno del anticuerpo terapéutico (anticuerpos antiidiotípicos). El desarrollo de una respuesta inmunológica contra el anticuerpo terapéutico puede provocar problemas inmunológicos en seres humanos y disminuir la eficacia del anticuerpo. Además, la producción de anticuerpos requiere un tratamiento especial para evitar cualquier contaminante, tales como priones u otro material proteico, que pueda tener un efecto perjudicial tras la aplicación a un paciente. Además, el alto peso molecular de estas moléculas limita las posibles vías de administración del medicamento durante el tratamiento de los pacientes, normalmente a la vía intravenosa.

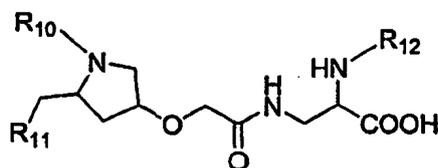
Existen varios inhibidores de alfa5beta1 peptídicos conocidos que están basados en la secuencia RGD derivada del ligando natural, pero estos inhibidores no muestran especificidad, o solo una especificidad limitada, contra otras integrinas. Además, las moléculas peptídicas en general no son ventajosas con respecto a su aplicación como medicamento. Uno de sus aspectos reside en su estabilidad limitada contra proteasas naturales. Otro es la limitación de las posibles vías de administración.

Un péptido derivado de la fibronectina (documento US 6.001.965), que se ha propuesto que actúa a través de alfa5beta1, ha mostrado actividad antimetastásica en modelos tumorales de ratón (Stoeltzing, 2003, Int. J. Cancer, 104, 496) e inhibición de la invasión celular (Livant, 2000, Cancer Res., 60, 309), pero no se ha demostrado una inhibición directa de la interacción de alfa5beta1-fibronectina. Solo se une a las integrinas alfa5beta1 (sin realizar la unión a fibronectina) y alfavbeta3 (conferencia en el 6th International Symposium on Anti-angiogenic Agents, San Diego, 30 de enero-1 de febrero, 2004). Por tanto, el mecanismo molecular de acción y la especificidad siguen sin estar claros, lo cual ha arrojado más dudas acerca de la utilización de péptidos derivados de una secuencia no-RGD de fibronectina como inhibidores de alfa5beta1 (también denominada secuencia sinérgica).

Las moléculas pequeñas sintetizadas en la técnica se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 97/33887, que describe compuestos que comprenden un resto espiro como elemento central. Sin embargo, debido al resto espiro contenido en estos compuestos, estos son bastante rígidos en su estructura y son difíciles de sintetizar. En contraste, la solicitud de patente internacional WO 95/32710 describe el uso de un resto bencilo como elemento central. Sin embargo, estos compuestos parecen carecer de la especificidad requerida para que una integrina sea particularmente pertinente en el patomecanismo de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Por tanto, el problema subyacente a la presente invención es proporcionar compuestos químicos que sean adecuados para interaccionar con las integrinas, más en concreto para interaccionar específicamente con ciertas especies de integrinas, tales como la integrina alfa5beta1. Otro problema subyacente a la presente invención es proporcionar antagonistas para alfa5beta1, que preferiblemente muestren mayor actividad, estabilidad, selectividad y accesibilidad sintética. Otro problema subyacente a la presente invención es proporcionar nuevos modos de tratamiento de enfermedades, preferiblemente de enfermedades que implican a efectos y procesos mediados por integrinas. Estos problemas son resueltos por el contenido de las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas pueden extraerse de las reivindicaciones dependientes.

De forma más específica, en un primer aspecto, el problema subyacente a la presente invención se resuelve mediante un compuesto que tiene la fórmula (VIII):



VIII

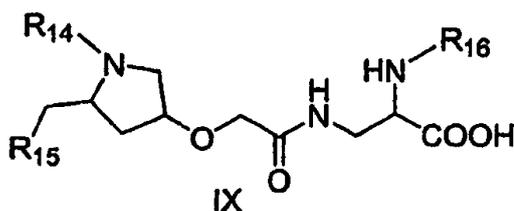
en la que R_{10} es $-CO-R_{13}$ o $-CO-O-R_{13}$,

en la que R_{11} es una piridin-2-ilamina sustituida,

en la que R_{12} es $-CO-R_{13}$, $-SO_2-R_{13}$, y

en la que R_{13} es un radical seleccionando del grupo que comprende alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido.

En una realización del primer aspecto, el compuesto tiene la fórmula (IX):



en la que R₁₄ es 3,3-dimetilbutirilo o 3-carboxifenilo,

en la que R₁₅ es piridin-2-ilamina, 4-metoxipiridin-2-ilamina,

en la que R₁₆ es -CO-R₁₇, y

5 en la que R₁₇ es mesitileno o 1-metilciclohexilo.

En un segundo aspecto, el problema subyacente a la presente invención se resuelve mediante un compuesto seleccionado del grupo que comprende:

compuesto 5: éster bencílico del ácido [2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoi]metoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

10 compuesto 9: ácido 2-[1-fenilacetil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 10: éster bencílico del ácido (2-bencensulfonilamino-2-carboxietilcarbamoi)metoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

15 compuesto 13: éster butílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoi]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 14: ácido 3-{2-[1-(3-fenilpropionil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 29: ácido 3-{2-[1-(2-metilpentanoil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

20 compuesto 30: ácido 3-{2-[1-(3-ciclopentilpropionil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 31: ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

25 compuesto 32: ácido 3-{2-[1-ciclohexancarbonil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 33: ácido 3-{2-[5-(piridin-2-ilaminometil)-1-(3,5,5-trimetilhexanoil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 34: ácido 3-{2-[5-(piridin-2-ilaminometil)-1-(2-tiofen-2-ilacetil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

30 compuesto 35: ácido 3-{2-[1-(2-ciclopentilacetil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 36: ácido 3-{2-[1-[2-(3-metoxifenil)acetil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

35 compuesto 37: ácido 3-{2-[1-isobutiril-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 38: ácido 3-{2-[1-propionil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 39: ácido 3-{2-[1-(2-fenoxiacetil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

40 compuesto 40: ácido 3-{2-[1-benzoil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-

- trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 41: éster isobutílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 5 compuesto 42: éster etílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 43: éster hexílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 44: éster prop-2-inílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 10 compuesto 45: éster but-3-enílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 46: ácido 3-{2-[1-bencilcarbamoil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 15 compuesto 52: ácido 3-{2-[1-acetil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 53: éster metílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 54: ácido 3-{2-[1-[2-(2-metoxietoxi)acetil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 20 compuesto 55: éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 56: éster 4-clorobencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 25 compuesto 57: ácido 3-{2-[1-[3-(4-fluorofenil)propionil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 58: ácido 3-{2-[1-[3-(4-clorofenil)propionil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 59: éster bencílico del ácido 4-[[2-etoxicarbonil-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 30 compuesto 60: ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)propiónico
- compuesto 63: ácido 3-{2-[1-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluorooctanoil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 35 compuesto 64: ácido 3-{2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbenzoil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 65: ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]propiónico
- compuesto 66: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)etil]pirrolidin-1-carboxílico
- 40 compuesto 67: éster bencílico del ácido 4-[[2-(butan-1-sulfonilamino)-2-carboxietilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 68: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-fenilmetansulfonilaminoetilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 45 compuesto 69: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-metansulfonilaminoetilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 70: éster bencílico del ácido 4-[[2-benzoilamino-2-carboxietilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

- compuesto 71: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 72: éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-fenilacetilaminoetilcarbamoil)metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 5 compuesto 73: éster bencílico del ácido 4-{{2-[(bifenil-4-carbonil)amino]-2-carboxietilcarbamoil}metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 74: éster bencílico del ácido 4- {2-carboxi-2-(3-fenilpropionilamino)etilcarbamoil}metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 10 compuesto 83: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-trifluorometilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 84: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3-trifluorometilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 85: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(4-trifluorometilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 15 compuesto 86: éster bencílico del ácido 4-[[2-(3,5-bis-trifluorometilbenzoilamino)-2-carboxietilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 87: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-metilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 20 compuesto 88: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-metoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 89: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(4-metilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 90: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-dimetoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 25 compuesto 91: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(ciclohexancarbonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 92: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-dimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 30 compuesto 93: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3,5-dimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 94: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3,4,5-trimetoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 95: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-fluorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 35 compuesto 96: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-nitrobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 97: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-clorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 40 compuesto 98: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-diclorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 99: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-difluorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 100: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-[(3-metiltiofen-2-carbonil)amino]etilcarbamoil}metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 45 compuesto 101: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-[(1-metilciclohexancarbonil)amino]etilcarbamoil}metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 102: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3-metil-2-fenilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-

- ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 103: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-etilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 5 compuesto 104: éster bencílico del ácido 4-{{2-[(bifenil-2-carbonil)amino]-2-carboxietilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 105: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-[(2-metilciclohexancarbolil)amino]etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 106: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-[(1-fenilciclopropanecarbonil)amino]etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 10 compuesto 107: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-[(1-fenilciclopentanecarbonil)amino]etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 108: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2,2-diciclohexilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 15 compuesto 109: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-dimetilaminobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 110: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-difluorometilsulfanilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 111: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-metilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 20 compuesto 112: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(3-ciclopentilpropionilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 113: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(ciclobutancarbolilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 25 compuesto 114: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(3,3-dimetilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 115: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(3,5,5-trimetilhexanoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 116: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-propionilaminoetilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 30 compuesto 117: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2,2-dimetilpropionilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 118: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2,2-dimetilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 35 compuesto 119: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(ciclopropanecarbonilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 120: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-ciclopentilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 121: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-isobutirilaminoetilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 40 compuesto 122: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-ciclohexilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 123: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-propilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 45 compuesto 124: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(4-metilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 125: éster bencílico del ácido 4-{{2-carboxi-2-(2-cicloheptilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

- compuesto 126: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-triisopropilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 127: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(4-fenilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 5 compuesto 128: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(5-fenilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 131: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-cloropiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 10 compuesto 132: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(2H-imidazol-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 133: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(isoquinolin-3-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 134: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 15 compuesto 136: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 137: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(6-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 20 compuesto 138: éster bencílico del ácido 2-[(6-aminopiridin-2-ilamino)metil]-4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 139: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 141: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-fenilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 25 compuesto 142: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 143: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 30 compuesto 144: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-cloropiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 145: ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 146: ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)propiónico
- 35 compuesto 147: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 148: ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]propiónico
- 40 compuesto 157: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico, o cualquier sal o solvato, por lo cual debe reconocerse que este segundo aspecto también puede considerarse como una realización del primer aspecto de la presente invención.
- En un tercer aspecto, el problema subyacente a la presente invención se resuelve mediante el uso *in vitro* de un compuesto según el primer y el segundo aspecto de la presente invención, como un inhibidor de una integrina.
- En una realización del tercer aspecto, la integrina es la integrina alfa5beta1.
- 45 En un cuarto aspecto, el problema subyacente a la presente invención se resuelve mediante el uso de un compuesto según el primer, el segundo y el tercer aspecto de la presente invención, para la fabricación de un medicamento, preferiblemente un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad.

- En una realización del cuarto aspecto, el medicamento es para una enfermedad mediada por la integrina alfa5beta1 o que implica a esta.
- 5 En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad se selecciona del grupo que comprende enfermedades basadas en la angiogénesis patológica y/o enfermedades basadas en la interacción de una integrina con un ligando, por lo cual preferiblemente el ligando está presente sobre la matriz extracelular y/o sobre cualquier superficie celular.
- En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad está relacionada con un tejido ocular, la piel, articulaciones, neoplasmas, tejido sinovial, tejido intestinal y/o tejido óseo.
- 10 En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad es una enfermedad de un tejido ocular, preferiblemente retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad o degeneración macular, más preferiblemente degeneración macular relacionada con la edad por neovascularización.
- En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad es una enfermedad de la piel, más preferiblemente hemangioma o psoriasis.
- En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad es una enfermedad de las articulaciones o que afecta a las articulaciones, más preferiblemente artritis reumatoide y/u osteoartritis.
- 15 En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad es un neoplasma, más preferiblemente un neoplasma maligno.
- En una realización preferida del cuarto aspecto, el neoplasma maligno es un carcinoma, más preferiblemente el carcinoma se selecciona del grupo que comprende carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma de colon, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, sarcoma, mesotelioma, teratocarcinoma, astrocitoma, melanoma, angioma y glioblastoma.
- 20 En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad se basa en la interacción de una integrina con un ligando en la matriz extracelular o sobre la superficie celular. En una realización preferida, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En otra realización, la enfermedad es una enfermedad infecciosa.
- En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad seleccionada preferiblemente del grupo que comprende gingivitis, enfermedad del intestino inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y trombosis coronaria.
- 25 En una realización del cuarto aspecto, la enfermedad es una enfermedad infecciosa, más preferiblemente la enfermedad es una infección provocada por hongos, bacterias y/o virus, o que implica a estos.
- En otra realización del cuarto aspecto, la enfermedad es un trastorno proliferativo celular no neoplásico, preferiblemente el trastorno proliferativo celular no neoplásico se selecciona del grupo que comprende trastornos fibróticos, y más preferiblemente el trastorno fibrótico es fibrosis.
- 30 En una realización del aspecto, los compuestos son los compuestos según el segundo aspecto, y el uso es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración macular y/o neoplasmas.
- En un quinto aspecto, el problema subyacente a la presente invención se resuelve mediante el uso de un compuesto según el primer, el segundo o el tercer aspecto como una herramienta de diagnóstico, o para la fabricación de una herramienta de diagnóstico, por lo cual preferiblemente dicha herramienta de diagnóstico es útil para la aplicación *in vivo* y/o *ex vivo*.
- 35 En una realización del tercer, cuarto y quinto aspecto, el compuesto comprende otro resto, preferiblemente un resto que se selecciona del grupo que comprende un resto dirigido, un resto de transporte y un resto de detección.
- En una realización del tercer, cuarto y quinto aspecto, el otro resto está unido, preferiblemente conjugado, con el compuesto según el primer, el segundo o el tercer aspecto.
- 40 En una realización del tercer, cuarto y quinto aspecto, el resto de detección es un marcador, por lo cual preferiblemente el marcador se selecciona del grupo que comprende marcadores de radionúclidos, material paramagnético, material atenuante de rayos X, inmunomarcadores, marcadores coloreados, marcadores quimioluminiscentes, marcadores luminiscentes, marcadores fluorescentes, sustratos de enzimas, enzimas y marcadores complejados con iones detectables.
- 45 En una realización del tercer, cuarto y quinto aspecto, la herramienta de diagnóstico se emplea en un método de formación de imágenes *in vivo* y/o un método de formación de imágenes *ex vivo*, más en concreto la formación de imágenes de radionúclidos, la tomografía de emisión de positrones, la tomografía axial computerizada, la formación de imágenes de resonancia magnética, la luminiscencia, la fluorescencia y la quimioluminiscencia.
- 50 En una realización del tercer, cuarto y quinto aspecto, el resto es un resto dirigido, por lo cual el resto dirigido es preferiblemente un resto farmacéuticamente activo, por lo cual el resto farmacéuticamente activo se selecciona del

grupo que comprende citotoxinas, compuestos quimioterapéuticos, anticuerpos, radionúclidos y proteínas citotóxicas.

En una realización del tercer, cuarto y quinto aspecto, el resto dirigido se selecciona del grupo que comprende anticuerpos, moléculas conectoras y liposomas.

- 5 En un sexto aspecto, el problema subyacente a la presente invención se resuelve mediante una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el primer, el segundo o el tercer aspecto, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización del sexto aspecto, la composición farmacéutica comprende otro compuesto farmacéuticamente activo.

- 10 En una realización del sexto aspecto, el compuesto está presente como una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente activo.

En una realización del sexto aspecto, el compuesto está solo o está en combinación con cualquiera de los ingredientes de la composición presentes en una multitud de dosificaciones individuales y/o formas de administración.

- 15 En una realización del sexto aspecto, la composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad, por lo cual la enfermedad se selecciona de enfermedades mediadas por la integrina alfa5beta 1 o que implican a esta.

En una realización del sexto aspecto, la composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad, por lo cual la enfermedad es cualquiera de las enfermedades definidas en cualquiera de las realizaciones anteriores.

- 20 En una realización del sexto aspecto, la composición farmacéutica es para su uso junto con un método de tratamiento para una enfermedad, preferiblemente una enfermedad definida en cualquiera de las realizaciones anteriores.

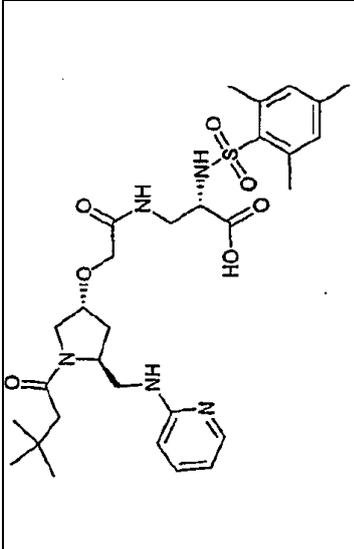
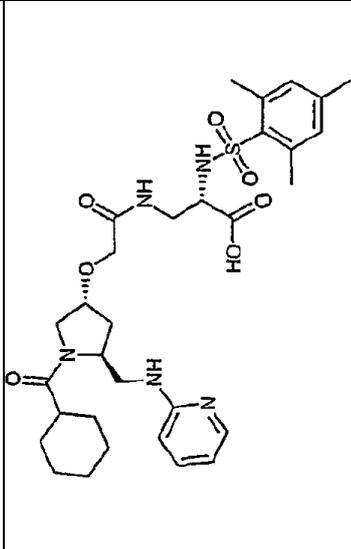
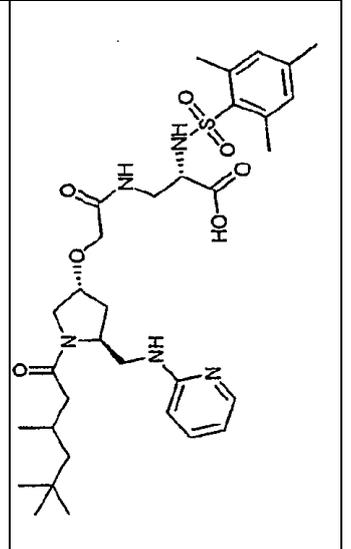
En una realización preferida del sexto aspecto, el método de tratamiento se selecciona del grupo que comprende quimioterapia, terapia antihormonas, terapia de radiación, terapia fotodinámica, cirugía, y terapia antiangiogénica.

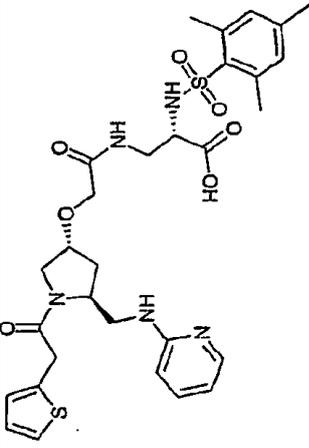
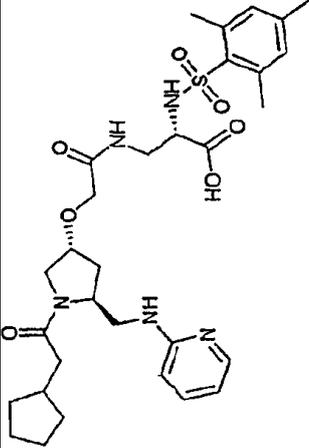
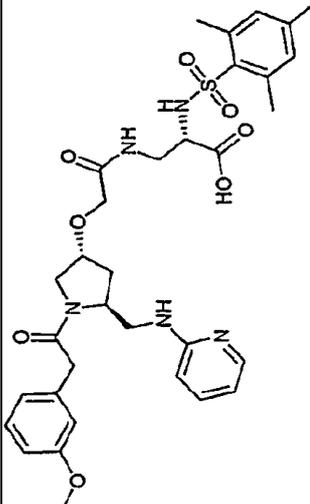
- 25 En una realización, la enfermedad es cualquiera de las enfermedades definidas en cualquiera de las realizaciones según el cuarto aspecto.

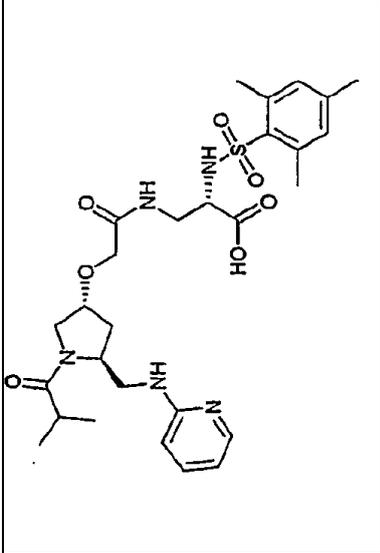
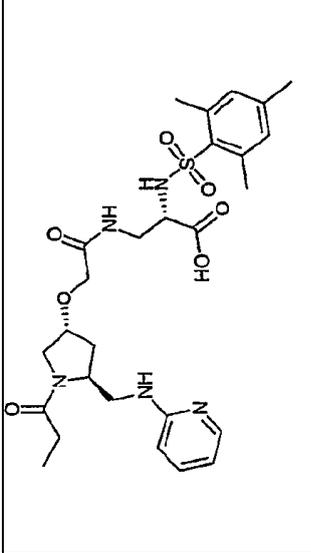
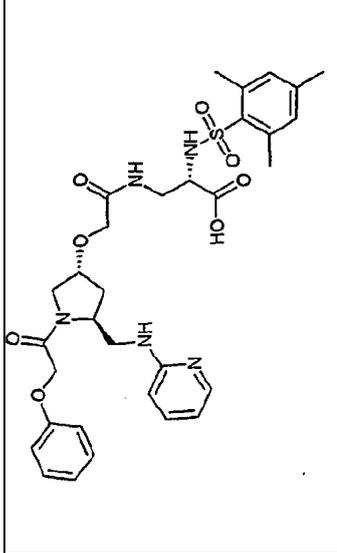
Algunos de los compuestos más preferidos según la presente invención se resumen en la siguiente tabla 1 e incluyen cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

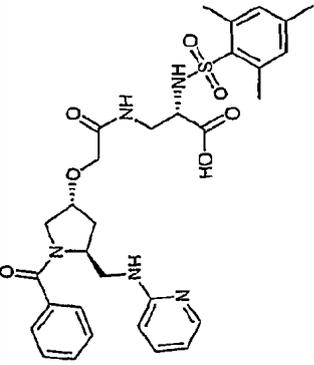
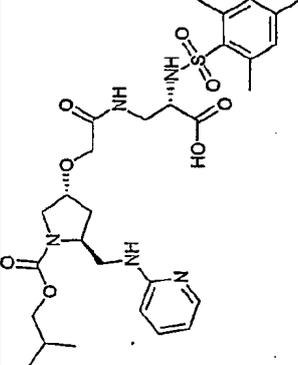
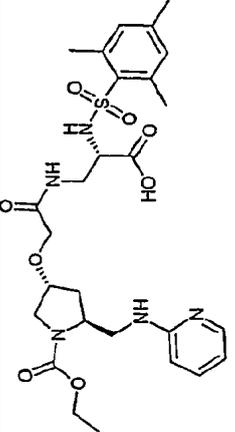
Tabla 1

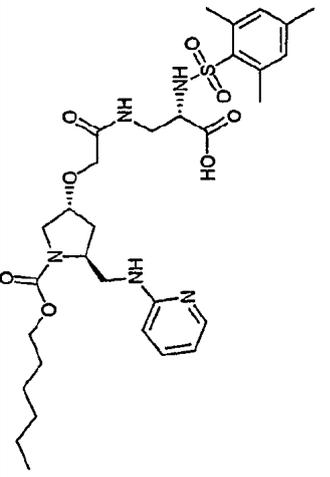
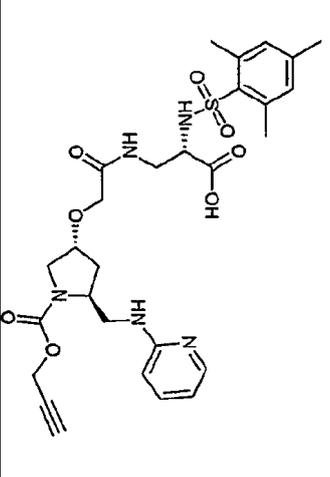
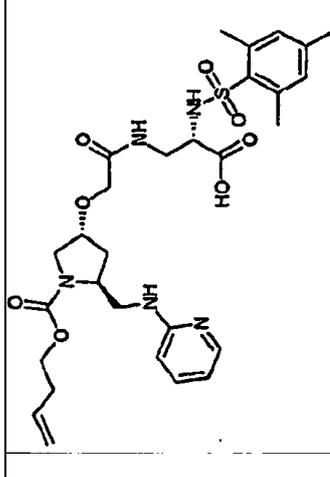
| n.º | Estructura | Nombre | Fórmula | Peso molecular | Ejemplo | LCMS |
|-----|------------|--|-------------|----------------|---------|-------|
| 13 | | éster butílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C29H41N5O8S | 619,73 | Ej. 6A | 620,5 |
| 14 | | ácido 3-(2-[1-(3-fenilpropionil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico | C33H41N5O7S | 651,77 | Ej. A | 652,5 |
| 29 | | ácido 3-(2-[1-(2-metilpentanoil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico | C30H43N5O7 | 617,76 | Ej. 6B | 618,5 |
| 30 | | ácido 3-(2-[1-(3-ciclopentilpropionil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico | C32H45N5O7S | 643,79 | Ej. 6A | 644,6 |

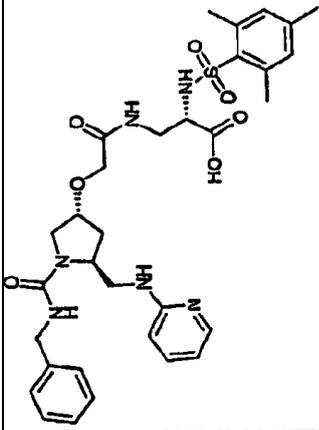
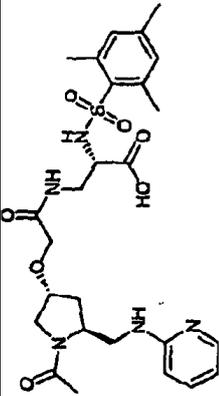
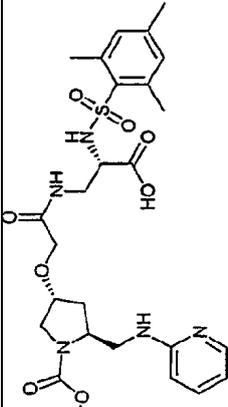
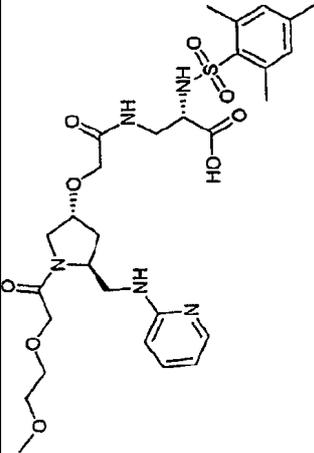
| | | | | | | |
|----|--|---|-------------|--------|--------|-------|
| |  | <p>ácido 3-(2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C30H43N5O7S | 617,76 | Ej. 6A | 618,6 |
| 32 |  | <p>ácido 3-(2-[1-(1-ciclohexanocarbonil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C31H43N5O7S | 629,77 | Ej. 6A | 630,6 |
| 33 |  | <p>ácido 3-(2-[5-(piridin-2-ilaminometil)-1-(3,5,5-trimetilhexanoil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C33H49N5O7S | 659,84 | Ej. 6A | 660,7 |

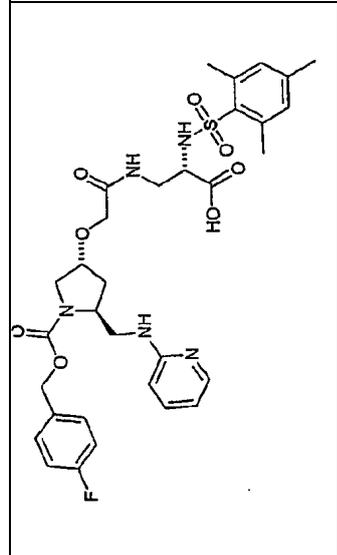
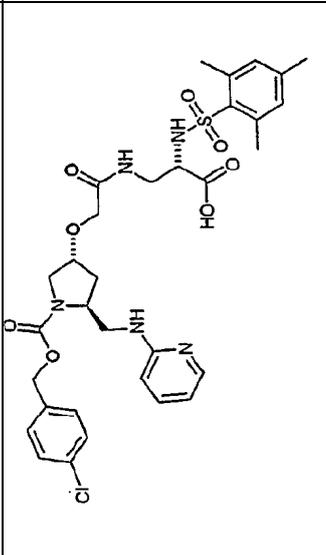
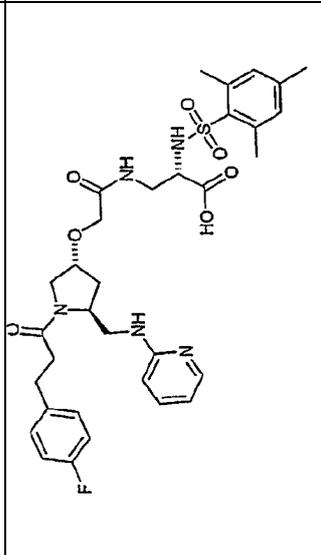
| | | | | | | |
|----|--|--|--------------|--------|--------|-------|
| |  | <p>ácido 3-{2-[5-(piridin-2-ilaminometil)-1-(2-tiofen-2-ilacetil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico</p> | C30H37N5O7S2 | 643,77 | Ej. 6A | 644,5 |
| 35 |  | <p>ácido 3-{2-[1-(2-ciclopentilacetil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico</p> | C31H43N5O7S | 629,77 | Ej. 6A | 630,6 |
| 36 |  | <p>ácido 3-{2-[1-[2-(3-metoxifenil)acetil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-ilo]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico</p> | C33H41N5O8S | 667,77 | Ej. 6A | 668,6 |

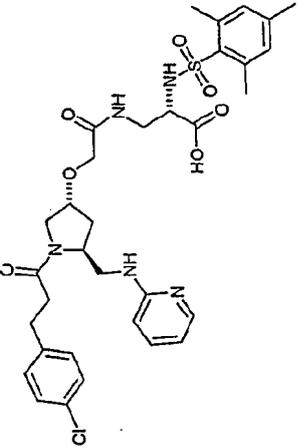
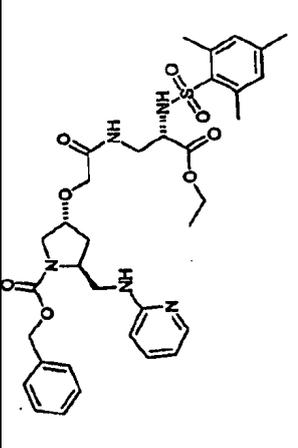
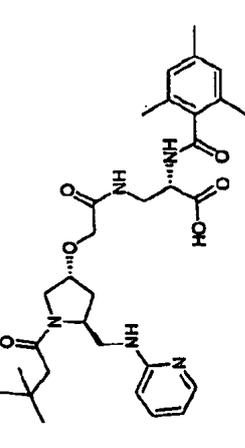
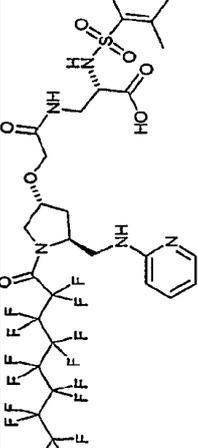
| | | | | | | |
|----|--|--|-------------|--------|--------|-------|
| |  | <p>ácido 3-(2-[1-isobutiril-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico)</p> | C28H39N5O7S | 589,70 | Ej. 6A | 590,5 |
| 38 |  | <p>ácido 3-(2-[1-propionil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico)</p> | C27H37N5O7S | 575,67 | Ej. 6A | 576,5 |
| 39 |  | <p>ácido 3-(2-[1-(2-fenoxiacetil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico)</p> | C32H39N5O8S | 667,77 | Ej. 6A | 668,6 |

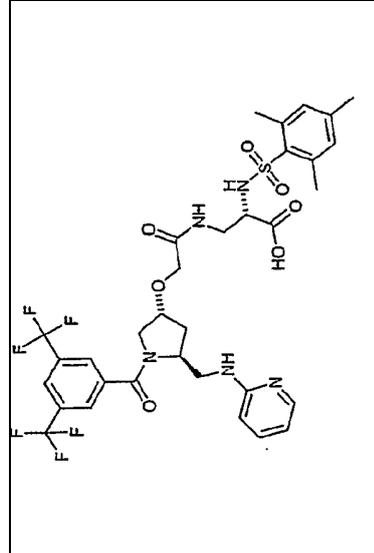
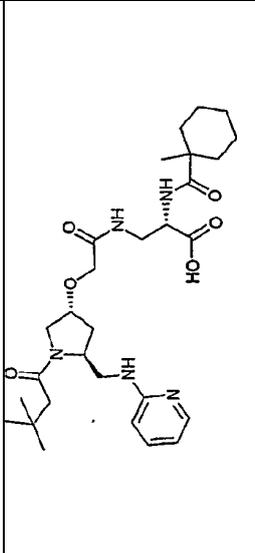
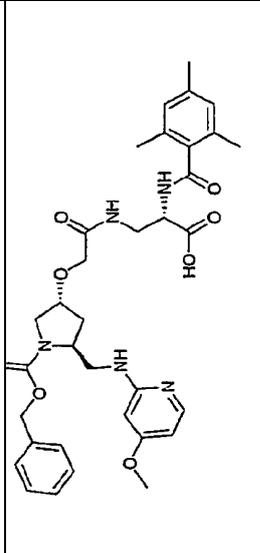
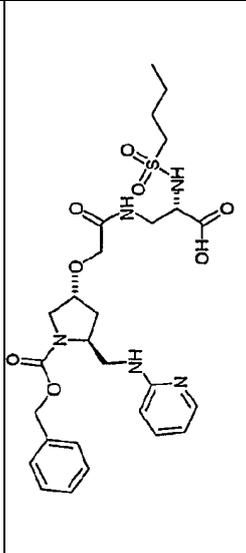
| | | | | | | |
|----|--|--|-------------|--------|--------|-------|
| |  | <p>ácido 3-((2-(1-benzoyl-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxil)acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico</p> | C31H37N5O7S | 623,72 | Ej. 6A | 624,5 |
| 41 |  | <p>éster isobutilico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | C29H41N5O8S | 619,73 | Ej. 6A | 620 |
| 42 |  | <p>éster etílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | C27H37N5O8S | 591,67 | Ej. 6A | 592,5 |

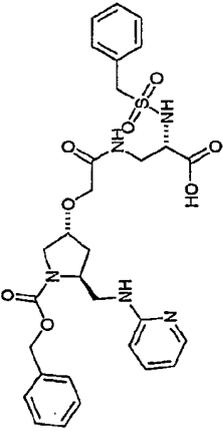
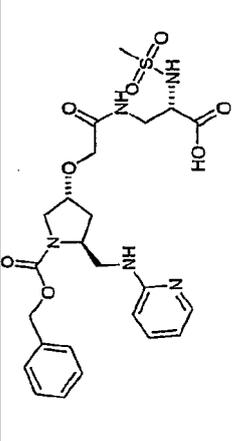
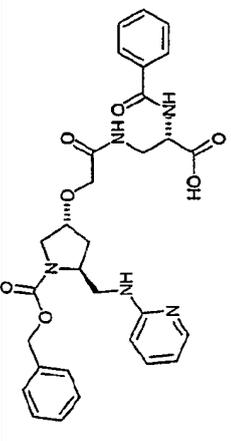
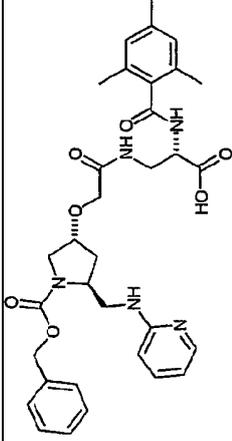
| | | | | | | |
|----|--|--|-------------|--------|--------|-------|
| |  | éster hexílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C31H45N5O8S | 647,78 | Ej. 6A | 648,6 |
| 44 |  | éster prop-2-inílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C28H35N5O8S | 601,67 | Ej. 6A | 602,5 |
| 45 |  | éster but-3-enílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C29H39N5O8S | 617,71 | Ej. 6A | 618,5 |

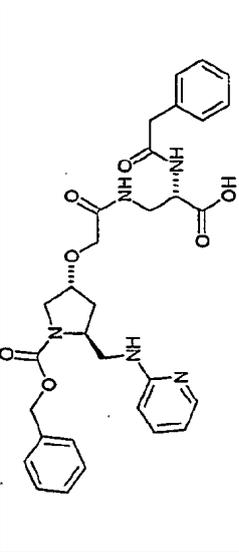
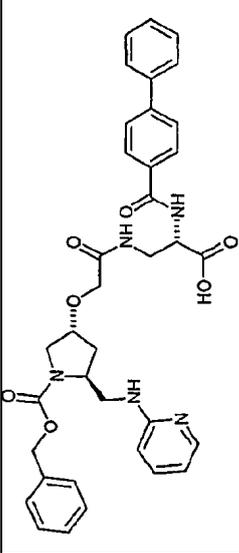
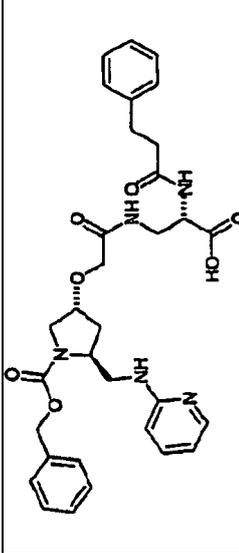
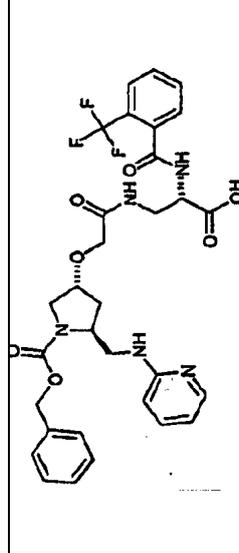
| | | | | | | |
|----|---|---|-------------|--------|--------|-------|
| |  | <p>ácido 3-{2-[1-bencilcarbamoyl-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C32H40N6O7S | 652,76 | Ej. 6B | 653,3 |
| 52 |  | <p>ácido 3-{2-[1-acetil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C26H35N5O7S | 561,65 | Ej. 6A | 562,5 |
| 53 |  | <p>éster metílico del ácido 4-{2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoylmetoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | C26H35N5O8S | 577,65 | Ej. 6A | 578,5 |
| 54 |  | <p>ácido 3-{2-[1-{2-(2-metoxietoxi)acetil}-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C29H41N5O9S | 635,73 | Ej. 6A | 636,5 |

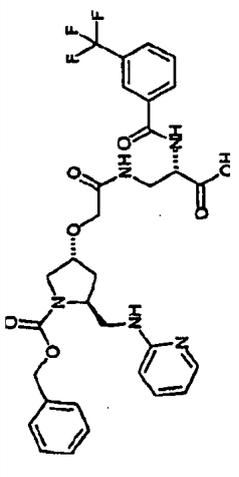
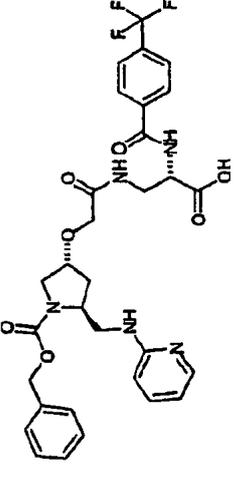
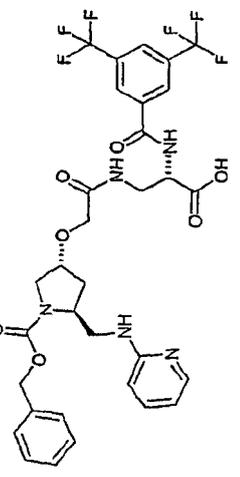
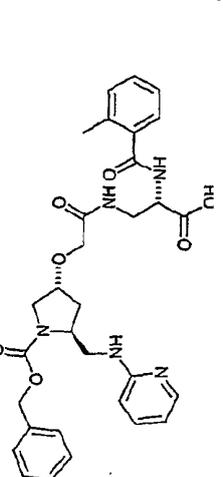
| | | | | | | |
|-----------|--|--|----------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H38FN5O8S</p> | <p>671,74</p> | <p>Ej. 6A</p> | <p>672,6</p> |
| <p>56</p> |  | <p>éster 4-clorobencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H38ClN5O8S</p> | <p>688,19</p> | <p>Ej. 6A</p> | <p>688,7</p> |
| <p>57</p> |  | <p>ácido 3-{2-[1-[3-(4-fluorofenil)propionil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-il]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico</p> | <p>C33H40FN5O7S</p> | <p>669,76</p> | <p>Ej. 6A</p> | <p>670,6</p> |

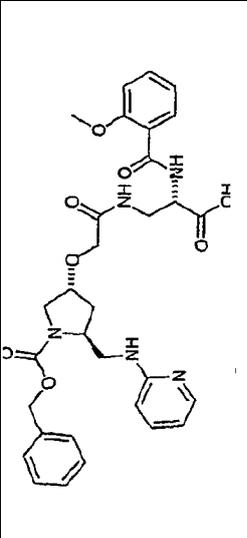
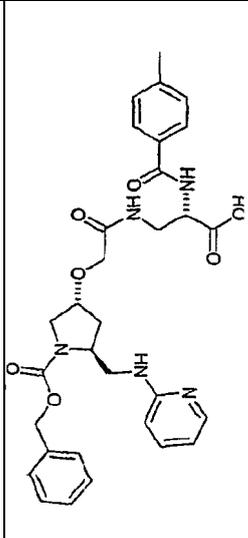
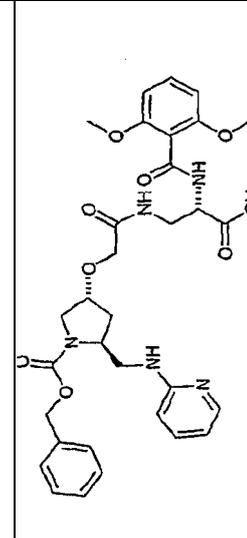
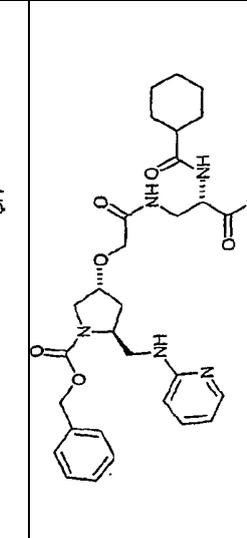
| | | | | | | |
|----|---|---|----------------|--------|--------|-------|
| |  | <p>ácido 3-{2-[1-[3-(4-clorofeni)propionil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C33H40CIN5O7S | 686,22 | Ej. 6A | 687,7 |
| 59 |  | <p>éster bencilico del ácido 4-[[2-etoxicarbonil-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | C34H43N5O8S | 681,80 | Ej. 6A | 682,6 |
| 60 |  | <p>ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C31H43N5O6 | 581,70 | Ej. 6A | 582,6 |
| 63 |  | <p>ácido 3-{2-[1-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluorooctanil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico</p> | C32H32F15N5O7S | 915,68 | Ej. 8A | 916,6 |

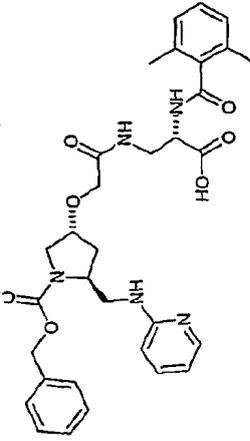
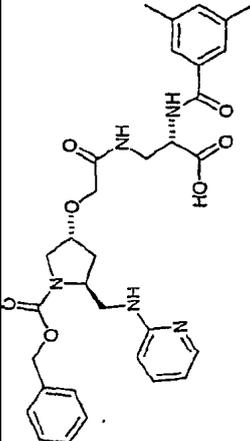
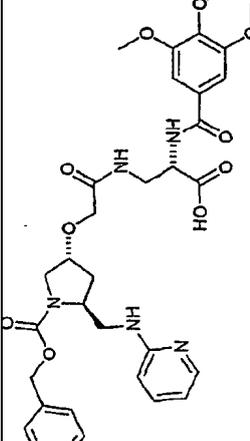
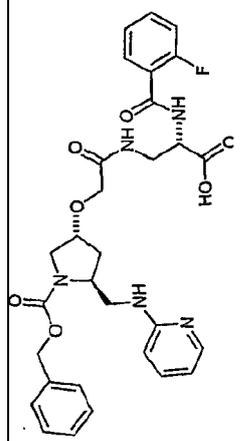
| | | | | | | |
|-----------|---|---|----------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>ácido 3-{2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbenzoi)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico}</p> | <p>C33H35F6N5O7S</p> | <p>759,73</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>760,6</p> |
| <p>65</p> |  | <p>ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-[(1-metilciclohexancarbonil)amino]propionico}</p> | <p>C29H45N5O6</p> | <p>559,70</p> | <p>Ej. 6A</p> | <p>560</p> |
| <p>66</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C34H41N5O8</p> | <p>647,72</p> | <p>Ej. 6A</p> | <p>648,7</p> |
| <p>67</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-[[2-(butan-1-sulfonilamino)-2-carboxietilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C27H37N5O8S</p> | <p>591,68</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>592,3</p> |

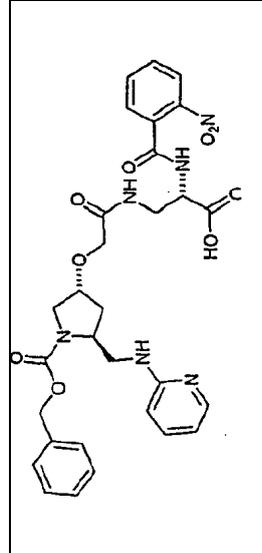
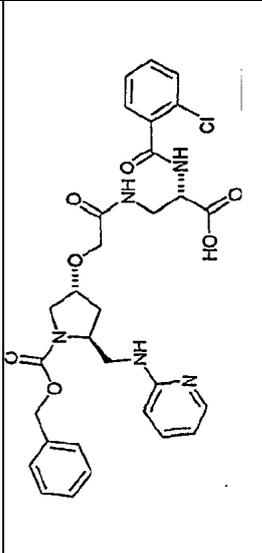
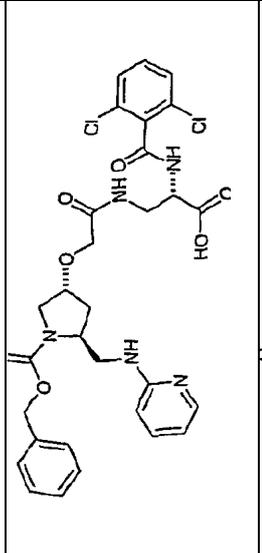
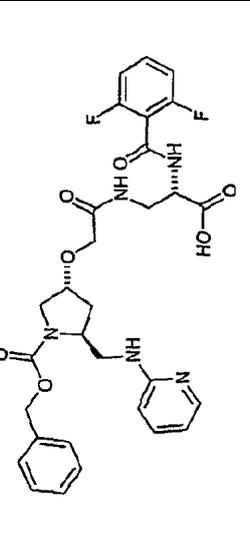
| | | | | | | |
|----|--|--|-------------|--------|--------|-------|
| |  | éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-fenilmetansulfonilaminoetilcarbamoil)metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico | C30H35N5O8S | 625,69 | Ej. 8A | 626,5 |
| 69 |  | éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-metansulfonilaminoetilcarbamoil)metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico | C24H31N5O8S | 549,60 | Ej. 8A | 550,4 |
| 70 |  | éster bencílico del ácido 4-[(2-benzoilamino-2-carboxietilcarbamoil)metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico | C30H33N5O7 | 575,62 | Ej. 8A | 576,4 |
| 71 |  | éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)etilcarbamoil)metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico | C33H39N5O7 | 617,70 | Ej. 8A | 618,4 |

| | | | | | | |
|----|--|--|--------------|--------|--------|-------|
| |  | éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-fenilacetilaminoetilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C31H35N5O7 | 589,65 | Ej. 8A | 590,5 |
| 73 |  | éster bencílico del ácido 4-[(2-[(bifenil-4-carbonil]amino)-2-carboxietilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C36H37N5O7 | 651,72 | Ej. 8A | 652,5 |
| 74 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3-fenilpropionilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C32H37N5O7 | 603,67 | Ej. 8A | 604,5 |
| 83 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-trifluorometilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C31H32F3N5O7 | 643,62 | Ej. 8A | 644,5 |

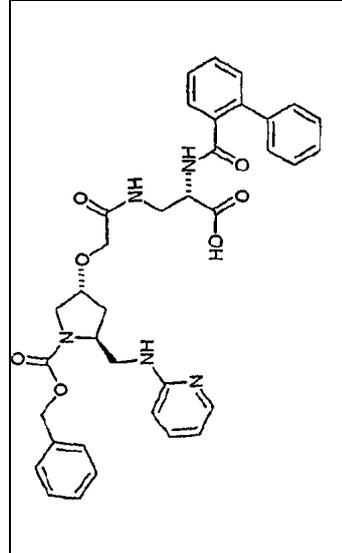
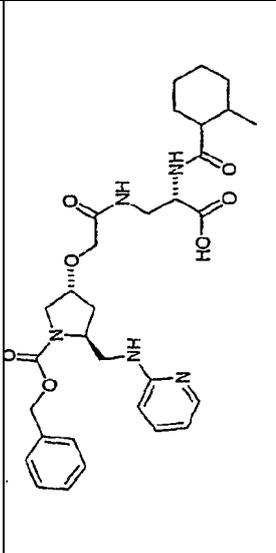
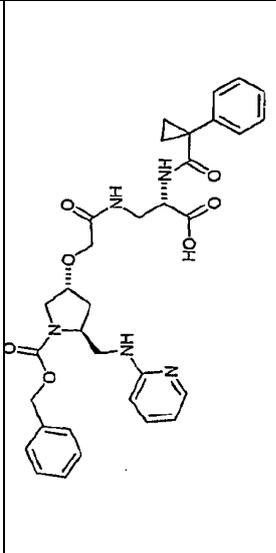
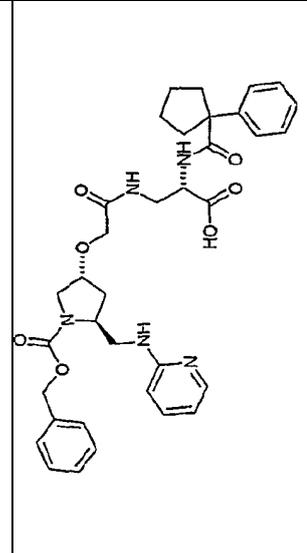
| | | | | | | |
|-----------|--|--|---------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(3-trifluorometilbenzollamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C31H32F3N5O7</p> | <p>643,62</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>644,5</p> |
| <p>85</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(4-trifluorometilbenzollamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C31H32F3N5O7</p> | <p>643,62</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>644,5</p> |
| <p>86</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-{{[2-(3,5-bis-trifluorometilbenzollamino)-2-carboxietilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C32H31F6N5O7</p> | <p>711,62</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>712,5</p> |
| <p>87</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(2-metilbenzollamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C31H35N5O7</p> | <p>589,65</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>590,5</p> |

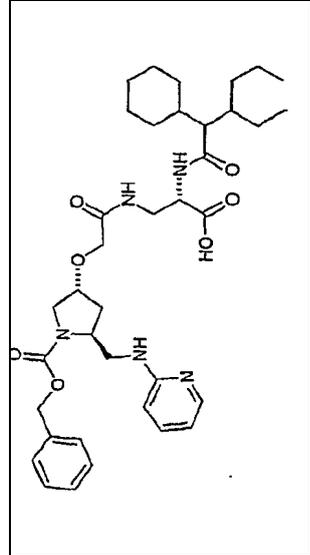
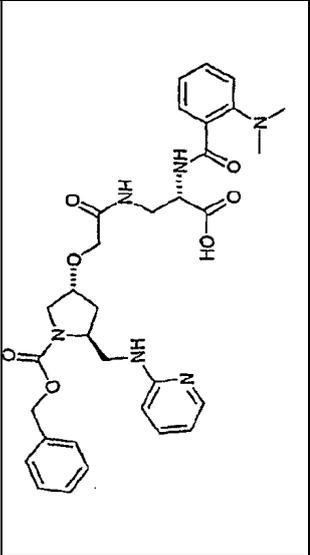
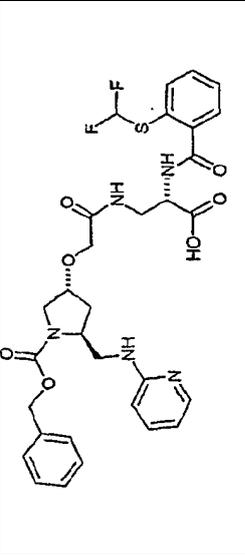
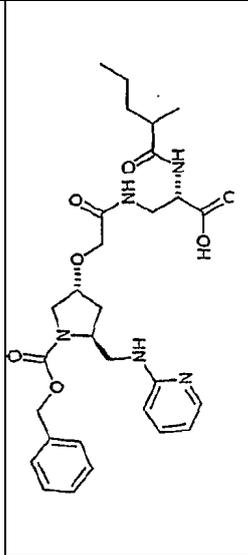
| | | | | | | |
|----|--|---|------------|--------|--------|-------|
| |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(2-metoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirolidin-1-carboxilico} | C31H35N5O8 | 605,65 | Ej. 8A | 606,5 |
| 89 |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(4-metilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirolidin-1-carboxilico} | C31H35N5O7 | 589,65 | Ej. 8A | 590,5 |
| 90 |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(2,6-dimetoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirolidin-1-carboxilico} | C32H37N5O9 | 635,67 | Ej. 8A | 636,5 |
| 91 |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(ciclohexancarbonilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirolidin-1-carboxilico} | C30H39N5O7 | 581,67 | Ej. 8A | 582,5 |

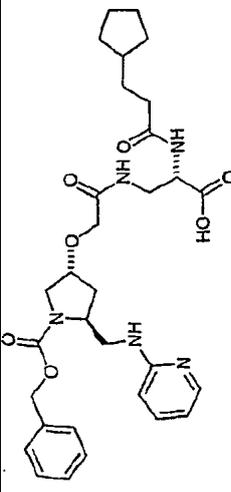
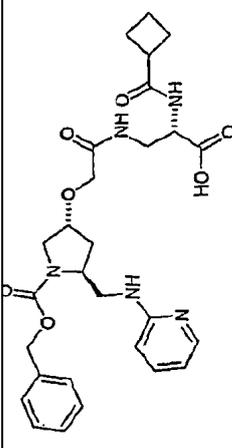
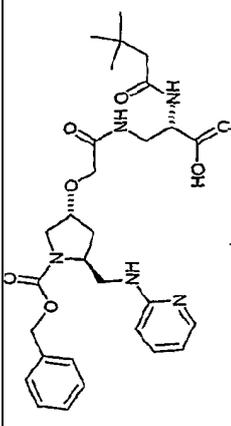
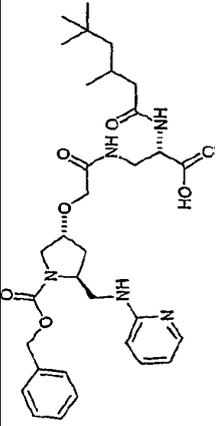
| | | | | | | |
|-----------|---|--|--------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster bencílico del ácido 4-([2-carboxi-2-(2,6-dimetilbenziloilamino)etilcarbamoil]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H37N5O7</p> | <p>603,67</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>604,5</p> |
| <p>93</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-([2-carboxi-2-(3,5-dimetilbenziloilamino)etilcarbamoil]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H37N5O7</p> | <p>603,67</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>604,5</p> |
| <p>94</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-([2-carboxi-2-(3,4,5-trimetoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C33H39N5O10</p> | <p>665,69</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>666,5</p> |
| <p>95</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-([2-carboxi-2-(2-fluorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C30H32FN5O7</p> | <p>593,61</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>594,5</p> |

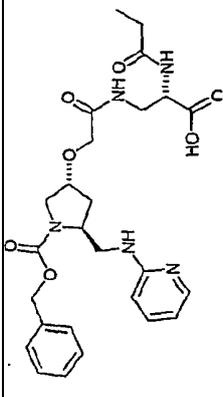
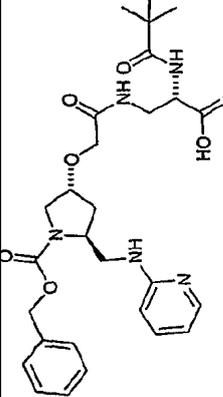
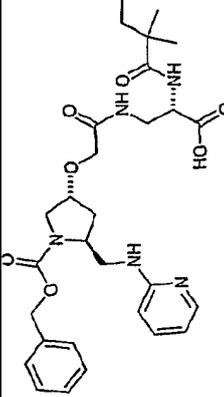
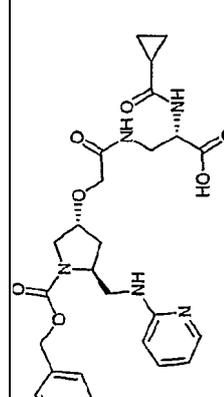
| | | | | | | |
|-----------|--|---|----------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster bencilico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-nitrobenzoiilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C30H32N6O9</p> | <p>620,62</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>621,4</p> |
| <p>97</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-clorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C30H32ClN5O7</p> | <p>610,06</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>610,5</p> |
| <p>98</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-diclorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C30H31Cl2N5O7</p> | <p>644,51</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>644,2</p> |
| <p>99</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-difluorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C30H31F2N5O7</p> | <p>611,60</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>612,3</p> |

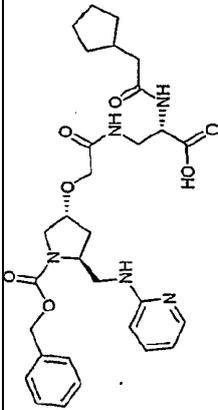
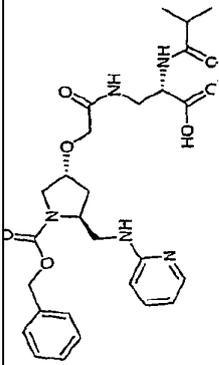
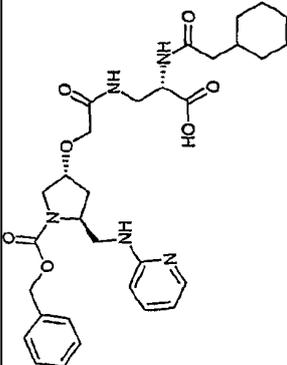
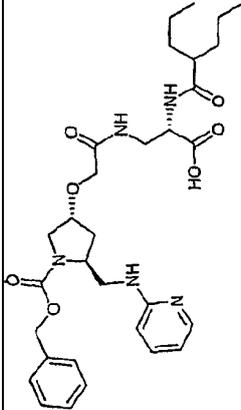
| | | | | | | |
|------------|--|---|--------------------|---------------|---------------|--------------|
| | | <p>éster benílico del ácido 4-([2-carboxi-2-[(3-metilfenil)amino]etil]carbamoyl]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C29H33N5O7S</p> | <p>595,66</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>596,4</p> |
| <p>101</p> | | <p>éster benílico del ácido 4-([2-carboxi-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]etil]carbamoyl]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C31H41N5O7</p> | <p>595,69</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>596,5</p> |
| <p>102</p> | | <p>éster benílico del ácido 4-([2-carboxi-2-(3-metil-2-fenilbutirilamino)etil]carbamoyl]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C34H41N5O7</p> | <p>631,72</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>632,7</p> |
| <p>103</p> | | <p>éster benílico del ácido 4-([2-carboxi-2-(2-etilbenzoilamino)etil]carbamoyl]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H37N5O7</p> | <p>603,67</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>604,5</p> |

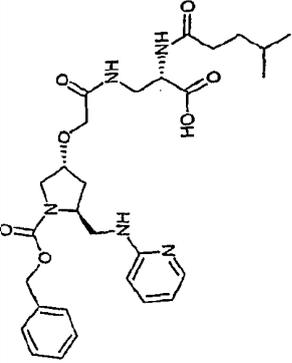
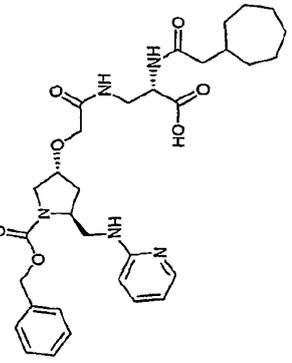
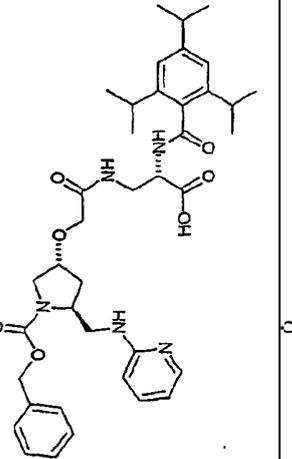
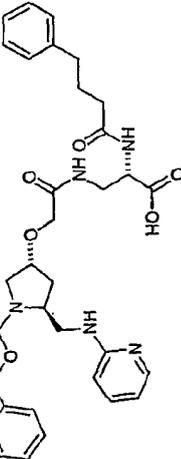
| | | | | | | |
|------------|---|---|-------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster bencílico del ácido 4-({2-[(bifenil-2-carbonil)amino]-2-carboxietilcarbamoil}metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C36H37N5O7</p> | <p>651,71</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>652,6</p> |
| <p>105</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-({2-carboxi-2-[(2-metilciclohexancarbolil)amino]etilcarbamoil}metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C31H41N5O7</p> | <p>595,69</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>596,6</p> |
| <p>106</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-({2-carboxi-2-[(1-fenilciclopropanecarbonil)amino]etilcarbamoil}metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C33H37N5O7</p> | <p>615,68</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>616,6</p> |
| <p>107</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-({2-carboxi-2-[(1-fenilciclopentanecarbonil)amino]etilcarbamoil}metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C35H41N5O7</p> | <p>643,73</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>644,6</p> |

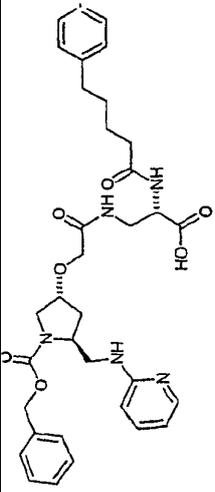
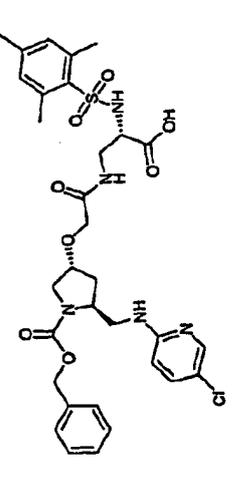
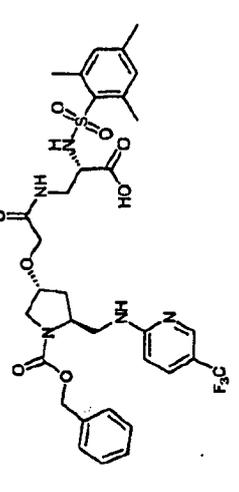
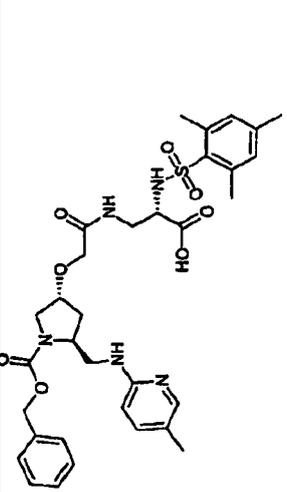
| | | | | | | |
|------------|---|---|----------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster bencilico del ácido 4- {[2-carboxi-2-(2,2-diciclohexilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C37H51N5O7</p> | <p>677,83</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>678,3</p> |
| <p>109</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4- {[2-carboxi-2-(2-dimetilaminobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C32H38N6O7</p> | <p>618,68</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>619,4</p> |
| <p>110</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4- {[2-carboxi-2-(2-difluorometilsulfanilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C31H33F2N5O7S</p> | <p>657,69</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>658,5</p> |
| <p>111</p> |  | <p>éster bencilico del ácido 4- {[2-carboxi-2-(2-metilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C29H39N5O7</p> | <p>569,68</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>570,5</p> |

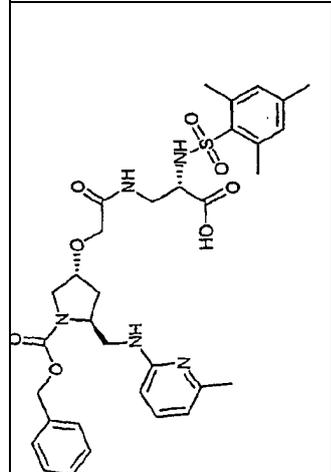
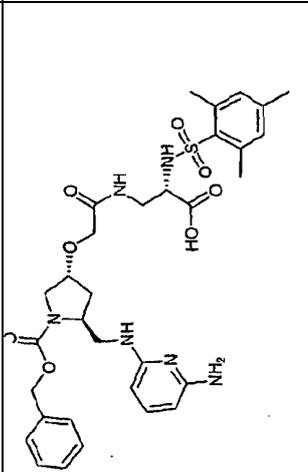
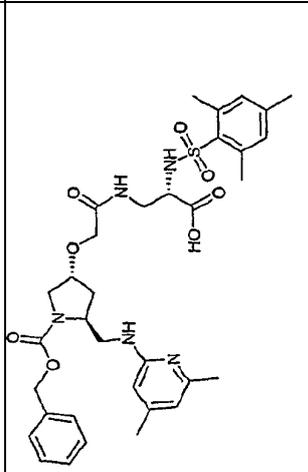
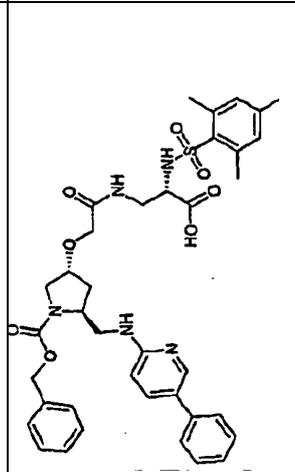
| | | | | | | |
|-----|--|---|------------|--------|--------|--------|
| |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3-ciclopentilpropionilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C31H41N5O7 | 595,69 | Ej. 8A | 596,61 |
| 113 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(ciclobutancarbonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C28H35N5O7 | 553,61 | Ej. 8A | 554,5 |
| 114 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3,3-dimetilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | EW-3-079-5 | 569,66 | Ej. 8A | 570,5 |
| 115 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3,5,5-trimetilhexanolamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C32H45N5O7 | 611,74 | Ej. 8A | 612,6 |

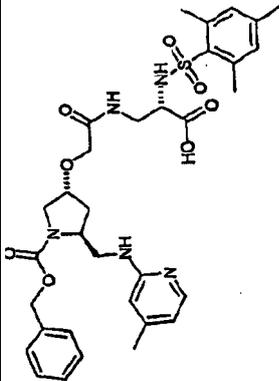
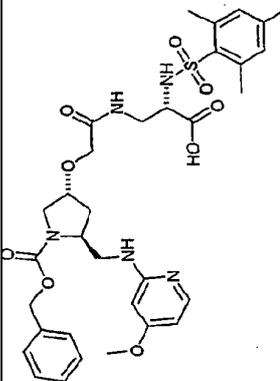
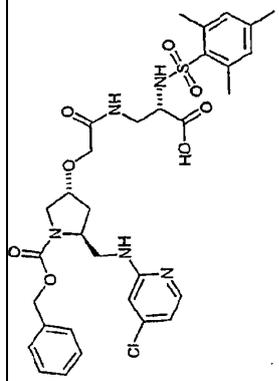
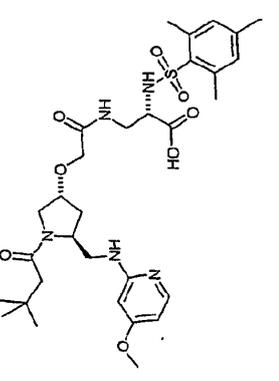
| | | | | | | |
|-----|--|--|------------|--------|--------|-------|
| |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-propionilaminoetilcarbamoi]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C26H33N5O7 | 527,57 | Ej. 8A | 528,4 |
| 117 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,2-dimetilpropionilamino)etilcarbamoi]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C28H37N5O7 | 555,63 | Ej. 8A | 556,4 |
| 118 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,2-dimetilbutirilamino)etilcarbamoi]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C29H39N5O7 | 569,66 | Ej. 8A | 570,5 |
| 119 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(ciclopropanarbonilamino)etilcarbamoi]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico | C27H33N5O7 | 539,59 | Ej. 8A | 540,4 |

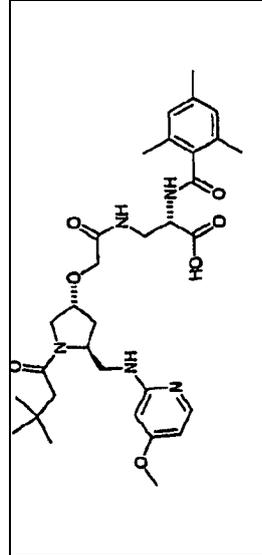
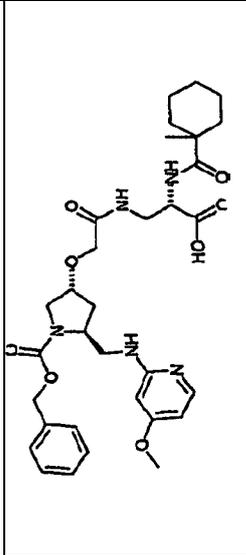
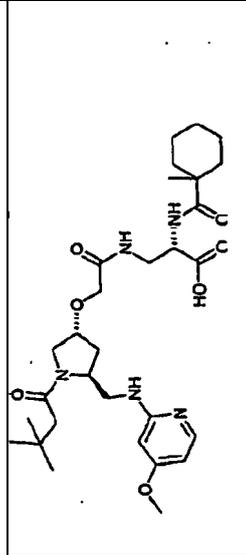
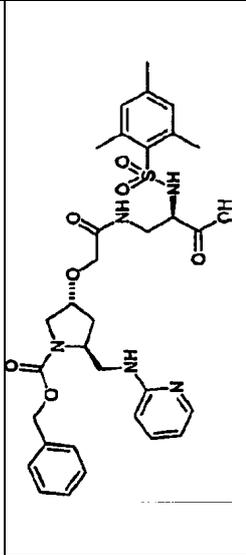
| | | | | | | |
|-----|--|--|------------|--------|--------|-------|
| |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(2-ciclopentilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico} | C30H39N5O7 | 581,67 | Ej. 8A | 582,5 |
| 121 |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(isobutirilaminoetilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico} | C27H35N5O7 | 541,60 | Ej. 8A | 542,4 |
| 122 |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(ciclohexilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico} | C31H41N5O7 | 595,69 | Ej. 8A | 596,6 |
| 123 |  | éster bencilico del ácido 4-{{[2-carboxi-2-(propilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxilico} | C31H43N5O7 | 597,70 | Ej. 8A | 598,6 |

| | | | | | | |
|------------|---|---|-------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(4-metilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C29H39N5O7</p> | <p>569,65</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>570,5</p> |
| <p>125</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-cicloheptilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H43N5O7</p> | <p>609,71</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>610,6</p> |
| <p>126</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-triisopropilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C39H51N5O7</p> | <p>701,86</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>702,8</p> |
| <p>127</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(4-fenilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C33H39N5O7</p> | <p>617,69</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>618,6</p> |

| | | | | | |
|--|--|----------------------|---------------|---------------|--------------|
|  | <p>éster benzoico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(5- fenilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2- ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C34H41N5O7</p> | <p>631,72</p> | <p>Ej. 8A</p> | <p>632,6</p> |
|  | <p>éster benzoico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6- trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[[5- cloropiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H38ClN5O8S</p> | <p>688,19</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>688,6</p> |
|  | <p>éster benzoico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6- trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[[5- trifluorometilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1- carboxílico</p> | <p>C33H38F3N5O8S</p> | <p>721,74</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>722,4</p> |
|  | <p>éster benzoico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6- trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[[5- metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C33H41N5O8S</p> | <p>667,77</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>668,6</p> |

| | | | | | | |
|------------|---|--|--------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>éster benzoico del ácido 4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(6-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C33H41N5O8S</p> | <p>667,77</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>668,4</p> |
| <p>138</p> |  | <p>éster benzoico del ácido 2-[(6-aminopiridin-2-ilamino)metil]-4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C32H40N6O8S</p> | <p>668,76</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>669,6</p> |
| <p>139</p> |  | <p>éster benzoico del ácido 4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C34H43N5O8S</p> | <p>681,80</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>682,5</p> |
| <p>141</p> |  | <p>éster benzoico del ácido 4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-fenilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxilico</p> | <p>C38H43N5O8S</p> | <p>729,84</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>730,6</p> |

| | | | | | | |
|-----|---|---|---------------|--------|--------|-------|
| |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxilico | C33H41N5O8S | 667,77 | Ej. 10 | 668,2 |
| 143 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxilico | C33H41N5O9S | 683,77 | Ej. 10 | 684,3 |
| 144 |  | éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-cloropiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxilico | C32H38ClN5O8S | 688,19 | Ej. 10 | 688,1 |
| 145 |  | ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico | C31H45N5O8S | 647,78 | Ej. 10 | 648,6 |

| | | | | | | |
|------------|--|---|--------------------|---------------|---------------|--------------|
| |  | <p>ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbenzozilamino)propionico</p> | <p>C32H45N5O7</p> | <p>611,73</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>612,6</p> |
| <p>147</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-[(1-metilciclohexancarbonil)amino]etilcarbamoil]metoxi)-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H43N5O8</p> | <p>625,71</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>626,6</p> |
| <p>148</p> |  | <p>ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-[(1-metilciclohexancarbonil)amino]propionico</p> | <p>C30H47N5O7</p> | <p>589,72</p> | <p>Ej. 10</p> | <p>590,5</p> |
| <p>157</p> |  | <p>éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico</p> | <p>C32H39N5O8S</p> | <p>653,75</p> | <p>Ej. 11</p> | <p>654,5</p> |

Los compuestos aún más preferidos según la presente invención son los mencionados en cualquiera de las tablas de la presente y los que también se describen y/o se caracterizan en los ejemplos.

5 Los presentes inventores han descubierto, de forma sorprendente, que los compuestos según la presente invención son particularmente adecuados para interactuar con integrinas, más en concreto con la integrina alfa5beta1, que también se denomina en la presente alfa5beta1. Aunque no se pretende limitación alguna por la teoría, los presentes inventores suponen que la estructura que subyace a los compuestos según la presente invención, más en concreto, que comprende una estructura de núcleo central representada por D en la fórmula (I) y un total de tres radios que emergen de ella, concretamente el radio X-A, el radio Z-G y el radio Y-B, proporcionan este efecto. Además, esta clase de compuestos resulta ventajosa en la medida en que tiene una estructura de núcleo bastante sencilla, proporcionada por el anillo heterocíclico y homocíclico, respectivamente, según se representa como D en la fórmula (I). Parece que este diseño bastante flexible confiere a los compuestos de la presente invención la capacidad para interactuar específicamente con la integrina, generalmente reflejado por un valor bajo de CI50. Los compuestos según la presente invención parecen tener una particular capacidad de unión y especificidad, respectivamente, por la integrina alfa5beta1. Sin embargo, también se contempla dentro de la presente invención que los compuestos de la presente invención muestren reactividad cruzada con otros compuestos, preferiblemente con otras integrinas.

Según el conocimiento actual de los inventores y aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, a los diversos radios que contribuyen de una manera sinérgica a la unión de los compuestos según la presente invención a las integrinas, y preferiblemente a la integrina alfa5beta1, se les pueden asignar las siguientes funciones.

20 La interacción de cualquier molécula con las integrinas habitualmente requiere que esté presente un resto básico y un resto ácido en dicha molécula. Estos restos están representados en los compuestos según la presente invención por el radio Z-G y el radio Y-B, respectivamente. Los compuestos según la presente invención también comprenden un radio X-A, que modula las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del compuesto, sin afectar a la actividad o a la selectividad hacia la proteína diana. Puede introducirse una diversidad de grupos funcionales en la posición del radio X-A para aumentar, por ejemplo, la solubilidad o la estabilidad metabólica.

25 El radio básico Z-G puede interactuar con un grupo o grupos carboxílicos de la proteína de integrina. Los grupos funcionales básicos, como los heterociclos que contienen nitrógeno aromático, amidina o guanidina, se emplean mucho como compañeros de interacción. El término "básico" se refiere en esta medida a un grupo funcional que está cargado positivamente bajo condiciones fisiológicas. Sin embargo, también los grupos funcionales no cargados, tales como amida o urea, sirven para este propósito. Puede extraerse otro diseño de este radio a partir de la descripción global de la presente solicitud.

35 El radio ácido Y-B habitualmente porta un ácido carboxílico e interactúa con iones metálicos, que se incorporan en la estructura de la proteína. Los ésteres, tales como -CO₂Alq, y las amidas, tales como -CONR₅R₆, que son derivados de este grupo ácido carboxílico (-CO₂H) pueden emplearse de forma ventajosa como profármacos del compuesto activo. Estos profármacos son compuestos que sufren una biotransformación antes de mostrar sus efectos farmacológicos, y la invención particularmente se extiende a los profármacos del ácido. Estos profármacos son muy conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional n.º WO00/26419, Bodor, N. (Alfred Benzon Symposium, 1982, 17, 156), Singh, G. *et al.* (J. Sci. Ind. Res., 1996, 55, 497) y Bundgaard, H. (Design of Prodrugs, 1985, Elsevier, Amsterdam).

40 Para esta interacción ácida realizada por los compuestos según la presente invención se emplea un grupo ácido carboxílico como compañero de interacción para el grupo interaccionante de la integrina. Preferiblemente, el contraión sobre la integrina es un ion metálico.

Tal como se emplea en la presente, cada uno de los siguientes términos y expresiones, utilizados por si solos o junto con otros términos o expresiones, se usan preferiblemente con el siguiente significado (excepto cuando se indique lo contrario).

45 El término "alquilo" se refiere a un radical alifático saturado que contiene de uno a diez átomos de carbono, o un radical hidrocarburo alifático mono- o poliinsaturado que contiene de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace y un triple enlace, respectivamente. Así, en una realización preferida, el término alquilo también comprende alqueno y alquino. "Alquilo" se refiere a grupos alquilo ramificados y no ramificados, es decir, no lineales. Los grupos alquilo preferidos son los grupos alquilo de cadena lineal que contienen de uno a ocho átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son grupos alquilo de cadena lineal que contienen de uno a seis átomos de carbono, y los grupos alquilo ramificados que contienen de tres a seis átomos de carbono. Debe entenderse que cualquier término de combinación que emplea el prefijo "alc" o "alquil" se refiere a análogos según la anterior definición de "alquilo". Por ejemplo, los términos tales como "alcoxi", "alquiltio", se refieren a grupos alquilo unidos a un segundo grupo a través de un átomo de oxígeno o azufre. "Alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo (C=O). "Alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados que también portan uno o más sustituyentes. Monosustituido también significa un sustituyente, y polisustituido significa más sustituyentes. Deben entenderse que cualquier término de combinación que emplea un prefijo de "alquilo sustituido" se refiere a análogos según la anterior definición de "alquilo sustituido". Por ejemplo, una expresión tal como "alquilarilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido unido a un grupo arilo. Además, dentro de la presente

invención se incluye que el término alquilo, en particular en la realización ramificada, también comprenda las realizaciones en las que la ramificación del resto alquilo ramificado sea, en sí misma, lineal o ramificada.

El término "cicloalquilo" se refiere a un análogo cíclico de un grupo alquilo, según se definió anteriormente, opcionalmente insaturado y/o sustituido. Los grupos cicloalquilo preferidos son grupos cicloalquilo saturados, más en concreto los que contienen de tres a ocho átomos de carbono, y aún más preferiblemente de tres a seis átomos de carbono. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que también portan uno o más sustituyentes. "Cicloalquilo monoinsaturado" se refiere a un cicloalquilo que contiene un doble enlace o un triple enlace. "Cicloalquilo poliinsaturado" se refiere a un cicloalquilo que contiene al menos dos dobles enlaces o dos triples enlaces, o una combinación de al menos un doble enlace y un triple enlace.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Los grupos alqueno preferidos tienen de uno a doce carbonos. Los grupos alqueno más preferidos tienen de uno a seis carbonos. "Alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno que también portan uno o más sustituyentes.

El término "cicloalqueno" se refiere al análogo cíclico de un grupo alqueno, según se definió anteriormente, opcionalmente sustituido. Los grupos cicloalqueno preferidos son los que contienen de cuatro a ocho átomos de carbono. "Cicloalqueno sustituido" se refiere a grupos cicloalqueno que también portan uno o más sustituyentes. "Cicloalqueno monoinsaturado" se refiere a un cicloalqueno que contiene un doble enlace. "Cicloalqueno poliinsaturado" se refiere a un cicloalqueno que contiene al menos dos dobles enlaces.

El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, e incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Los grupos alquino preferidos tienen de uno a doce carbonos. Los grupos alquino más preferidos tienen de uno a seis carbonos. "Alquino sustituido" se refiere a grupos alquino que también portan uno o más sustituyentes.

El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen un intervalo de 6 a 14 átomos de carbono, y "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que también portan uno o más sustituyentes. Debe entenderse que cualquier término de combinación que emplea un prefijo "ar" o "aril" se refiere a análogos según la anterior definición de "arilo". Por ejemplo, un término tal como "ariloxi" se refiere a un grupo arilo unido a un segundo grupo a través de un oxígeno.

Debe entenderse que cada uno de los anteriormente definidos "alquilo", "cicloalquilo" y "arilo" incluye sus análogos halogenados, por lo cual los análogos halogenados pueden comprender uno o varios átomos de halógeno. Los análogos halogenados, así, comprenden cualquier radical halógeno según se define a continuación.

El término "halo" se refiere a un radical halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical heterocíclico aromático estable de 5 a 8 miembros, preferiblemente monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier átomo del ciclo, que preferiblemente da como resultado la creación de una estructura estable. Los radicales heteroarilo preferidos, según se emplean en la presente, incluyen, por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, naftridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo y fenoxazinilo. "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que también portan uno o más sustituyentes.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical heteroarilo estable de 5 a 8 miembros, preferiblemente monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático. Cada heterociclo consiste en un átomo o átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier átomo del ciclo, que preferiblemente da como resultado la creación de una estructura estable. Los radicales heterociclo preferidos, según se emplean en la presente, incluyen, por ejemplo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, indolinilo, azetidínilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina, dihidro-oxazolilo, 1,2-tiazinil-1,1-dióxido, 1,2,6-tiadiazinil-1,1-dióxido, isotiazolidinil-1,1-dióxido e imidazolidinil-2,4-diona. "Heterociclilo monoinsaturado" se refiere a un heterociclilo que contiene un doble enlace o un triple enlace. "Heterociclilo poliinsaturado" se refiere a un heterociclilo que contiene al menos dos dobles enlaces o dos triples enlaces, o una combinación de al menos un doble enlace y un triple enlace.

"Heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterociclilo que también portan uno o más sustituyentes.

Los términos "heterociclilo", "heteroarilo" y "arilo", cuando están asociados a otro resto, a menos que se indique lo contrario, tienen los mismos significados que los indicados anteriormente. Por ejemplo, "aróilo" se refiere a fenilo o

naftilo unido a un grupo carbonilo (C=O).

Cada arilo o heteroarilo, a menos que se indique lo contrario, incluye su derivado parcial o totalmente hidrogenado. Por ejemplo, quinolinilo puede incluir decahidroquinolinilo y tetrahidroquinolinilo, y naftilo puede incluir sus derivados hidrogenados, tales como tetrahidrofátilo.

- 5 Tal como se empleó anteriormente y tal como se emplea a lo largo de esta solicitud, "nitrógeno" o "N", y "azufre" o "S", incluyen cualquier forma oxidada del nitrógeno y del azufre, y la forma cuaternizada de cualquier sulfóxido, sulfona, nitrona, N-óxido de nitrógeno básico.

10 Tal como se emplea en la presente, la expresión "y cualquiera de sus derivados", contenida en una relación de un grupo de compuestos, significa que cualquiera de los compuestos puede estar presente como un derivado. Este derivado puede ser cualquier derivado descrito en la presente, y más preferiblemente es cualquier derivado especificado en conexión con dichos compuestos y grupo de compuestos, respectivamente. También se contempla dentro de la presente invención que cualquier sustitución de cualquier compuesto pueda estar unida a dicho compuesto en cualquier posición, preferiblemente cualquier posición que permita la formación de un compuesto químicamente estable.

15 Tal como se emplea en la presente, una expresión que define los límites de un intervalo de longitud, tal como, por ejemplo, "de 1 a 5", significa cualquier número entero de 1 a 5, es decir, 1, 2, 3, 4 y 5. En otras palabras, cualquier intervalo definido por dos números enteros explícitamente mencionados pretende incluir cualquier número entero que define dichos límites y cualquier número entero incluido en dicho intervalo.

20 Tal como se emplea en la presente, el término sustituido significa que uno o más átomos de H del grupo o compuesto que está sustituido es reemplazado por un átomo diferente, un grupo de átomos, una molécula o un resto de una molécula. Este átomo, grupo de átomos, molécula o resto de una molécula también se denomina en la presente sustituyente.

25 También se contempla dentro de la presente invención que cualquier sustituyente puede, a su vez, estar sustituido con un sustituyente. Un grupo, estructura, resto o similares que esté sustituido puede comprender varios sustituyentes que pueden ser diferentes o iguales.

30 El sustituyente puede seleccionarse de cualquiera de los grupos, restos y sustituyentes descritos en la presente. Sin embargo, el sustituyente se selecciona preferiblemente del grupo que comprende hidroxilo, alcoxi, mercapto, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, ariloxi, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, nitrona, amino, amido, -C(O)H, acilo, oxiacilo, carboxilo, carbamato, sulfonilo, sulfonamida y sulfurilo. Cualquiera de los sustituyentes puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes mencionados. Esto se aplica preferiblemente a cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo y ariloxi. También se prefiere que alcoxi y mercapto sean los de un grupo alquilo inferior. Debe reconocerse que cualquiera de las definiciones proporcionadas en la presente también se aplica a cualquier sustituyente.

35 Tal como se emplea en la presente en conexión con una realización de los diversos aspectos de la presente invención, la expresión "cada uno seleccionado independientemente de un grupo" o "se seleccionan independientemente entre sí del grupo" se refiere a dos o más átomos, grupos, sustituyentes, restos u otros, e indica que el único átomo, grupo, etc., mencionado puede seleccionarse del grupo. La expresión utilizada es un truncamiento que evita la repetición innecesaria, puesto que de otra forma, habría que repetirse la misma definición de grupo para cada uno de los átomos, grupos, etc.

40 Tal como se emplea en la presente en conexión con una realización de los diversos aspectos de la presente invención, la expresión "cada uno individualmente ausente" se refiere a dos o más átomos, grupos, sustituyentes, restos u otros, e indica que el único átomo, grupo, etc., mencionado puede estar ausente, independientemente de que cualquier otro de los átomos, grupos, etc., mencionados pueda estar ausente. La expresión utilizada es un truncamiento que evita la repetición innecesaria, puesto que de otra forma, para cada uno de los átomos, grupos, etc. habría que repetir el hecho de que pueda estar ausente en una realización de la invención.

45 Se contempla dentro de la presente invención que al menos algunos de los sustituyentes sean no simétricos en su diseño y, por tanto, proporcionan diferentes orientaciones y opcionalmente posiciones o sitios de reacción que pueden utilizarse para unir el sustituyente a otro resto del compuesto. Basándose en esto, el enlace entre el sustituyente y el respectivo resto del compuesto varía dependiendo de la orientación concreta y, así, el sitio o sitios del sustituyente empleado para dicho enlace en diversas realizaciones de los compuestos descritos en la presente. Se contempla dentro de la presente invención que cualquiera de dichas orientaciones del sustituyente y, por tanto, el enlace, estén cubiertos por la presente descripción y representaciones. Lo mismo se aplica también a otros grupos o restos.

55 Se contempla dentro de la presente invención que las características de las diversas realizaciones de la presente invención puedan realizarse solas o en combinación con las características de cualquier otra realización o realizaciones de la presente invención. Así, cualquier combinación de una/la característica individual o la combinación de características de una realización de la presente invención con una/la característica o características

individuales o la combinación de características de cualquier otra realización o realizaciones, sola o en combinación con una u otras realizaciones, será descrita por la presente memoria descriptiva. Esto se aplica en particular a las diversas realizaciones y características, respectivamente, de los compuestos descritos en la presente.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de los aspectos de la presente invención, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Cualquiera de los compuestos según la presente invención que contiene uno o más átomos de carbono asimétricos puede aparecer en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S, o una combinación de configuraciones.

Los expertos en la técnica entenderán que todos los compuestos de la invención son preferiblemente compuestos que son químicamente estables. Esto se aplica a cualquiera de los diversos usos de los compuestos según la presente invención descrita en la presente.

15 En una realización, la composición comprende otro compuesto farmacéuticamente activo, preferiblemente dicho otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que comprende a agentes quimioterapéuticos, antihormonas, agentes que influyen en la permeabilidad vascular, agentes para la terapia fotodinámica y fármacos antiangiogénicos. La combinación de fármacos antiangiogénicos con diferentes mecanismos de acción puede conducir a efectos antiangiogénicos sinérgicos.

20 Cualquier de estos agentes son conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes quimioterapéuticos preferidos son 5-fluorouracilo, gemcitabina, carboplatino, paclitaxel, taxol, oxaliplatino, irinotecano, y cisplatino. Los agentes preferidos empleados como antihormonas son acetato de ciproterona y tamoxifeno. Los agentes preferidos que influyen en la permeabilidad vascular y/o la angiogénesis son inhibidores de COX-2, inhibidores de NO-sintasa, antagonistas del receptor de bradiquinina, tales como Icatibant, y otros. Otros fármacos antiangiogénicos preferidos son los compuestos que afectan a la actividad de VEGF, tales como anticuerpos de VEGF o del receptor de VEGF, o fragmentos de estos, por ejemplo, Avastin, Lucentis, fragmentos del receptor de VEGF soluble, aptámeros de unión a VEGF (Macugen, Eye001), inhibidores de quinasa del receptor de VEGF, por ejemplo, SU5416 o PTK787/ZK222584, o agentes que afectan a la acción de otros factores del crecimiento angiogénico, tales como PDGF y otros. Otros fármacos antiangiogénicos son inhibidores de metaloproteasas de matriz, inhibidores endógenos, tales como endostatina y angiostatina, otros inhibidores de integrinas, talidomida y derivados, y otros. Un agente preferido para su uso en la terapia fotodinámica es Visudyne.

En una realización preferida de la composición, el compuesto está presente como una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente activo.

35 En una realización aún más preferida, el compuesto farmacéuticamente activo está solo o en combinación con cualquiera de los ingredientes de la composición presente en una multitud de dosificaciones individualizadas y/o formas de administración.

También se contempla dentro de la presente invención que la composición farmacéutica, así como el medicamento que se fabrica empleando los compuestos según la presente invención, se emplee con otras terapias empleadas para la prevención y/o el tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas en la presente, preferiblemente cualquier enfermedad para cuya prevención y/o tratamiento se emplea la composición farmacéutica y/o el medicamento que se fabrica empleando los compuestos según la presente invención. Estas otras terapias se seleccionan del grupo que comprende quimioterapia, terapia antihormonal, terapia de radiación, terapia fotodinámica, terapia antiangiogénica y cirugía. Estas otras terapias son conocidas por los expertos en la técnica. Básicamente, la quimioterapia significa la quimioterapia convencional aplicada habitualmente a pacientes con cáncer, así como la terapia metronómica, la aplicación frecuente de compuestos quimioterapéuticos a dosis baja (Hahnfeldt, 2003, J. Theor. Biol., 220, 545). La terapia antihormonal preferiblemente significa la terapia hormonal convencional que habitualmente se aplica a pacientes con cáncer, con cánceres dependientes de hormonas, tales como el cáncer de mama o de próstata. La terapia fotodinámica es el actual tratamiento convencional para estadios definidos de la degeneración macular relacionada con la edad, basada en la lesión fotoquímica de los vasos sanguíneos en las membranas neovasculares de pacientes con AMD, mediante las propiedades de un compuesto fotoactivo y un tratamiento con láser dirigido de las áreas afectadas en el ojo (verteporfina en Visudyne, Novartis).

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos según la presente invención para su uso como medicamento y para la fabricación de un medicamento, respectivamente. Debe entenderse que cualquiera de los compuestos según la presente invención puede utilizarse para el tratamiento o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas en la presente, independientemente del modo de acción o del agente causal implicado, tal como puede especificarse en la presente. Por supuesto, puede emplearse en particular para cualquier forma de dicha enfermedad en la cual el agente causal concreto esté implicado. El agente causal, tal como se emplea en la presente, también significa cualquier agente que se observa

en conexión con la enfermedad concreta descrita, y dicho agente no es necesariamente causal en el sentido de que provoque las enfermedades o trastornos de enfermedad observados. Se contempla dentro de la presente invención que el medicamento sea preferiblemente una composición farmacéutica, según se describe en la presente. Las características descritas en conexión con el medicamento y su fabricación también son aplicables a la composición farmacéuticas, y las características descritas en conexión con la composición farmacéutica también son aplicables al medicamento. Más preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención puede utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de cualquiera de la enfermedades descritas en la presente.

Tal como se emplea en la presente, el término “enfermedad” indica cualquier enfermedad, trastorno de enfermedad o trastorno patológico. Esta enfermedad también puede definirse como un trastorno anómalo, preferiblemente relacionado con una angiogénesis patológica o la proliferación y migración patológica de células. Además, en el caso de un patógeno, una enfermedad significa un trastorno en el que un patógeno o un organismo no deseado está presente, o está presente a una concentración o en un compartimento indeseados y, así, está sujeto a una reducción en su número, retirada, eliminación, prevención de la invasión y/o destrucción empleando los compuestos según la presente invención.

El término “tratamiento”, tal como se emplea en la presente, comprende el tratamiento y la prevención de una enfermedad. También comprende el tratamiento de seguimiento y un tratamiento de combinación de una enfermedad. El tratamiento de seguimiento se realiza después de un tratamiento de una enfermedad empleando compuestos preferiblemente diferentes del compuesto según la presente invención, por ejemplo, después de un pretratamiento fallido o insuficiente de la enfermedad diana, tal como quimioterapia, terapia antihormonas, terapia de radiación, terapia fotodinámica, otro terapia antiangiogénica o tratamiento quirúrgico. Un tratamiento de combinación significa el tratamiento de una enfermedad con un compuesto según la presente invención, en combinación con otro método o compuesto terapéuticamente activo. Estos compuestos pueden ser agentes quimioterapéuticos, antihormonas, un agente para la terapia fotodinámica, agentes que influyen en la permeabilidad vascular o compuestos antiangiogénicos, tales como compuestos que afectan a la actividad de VEGF, o agentes que afectan a la acción de otros factores del crecimiento angiogénicos, tales como PDGF. Estos métodos pueden ser terapia de radiación o terapia fotodinámica.

La expresión “inhibición de la angiogénesis” preferiblemente significa la inhibición de la angiogénesis en un tejido en un individuo, mediante la administración de un compuesto según la presente invención, por lo cual el compuesto interacciona con una integrina, preferiblemente alfa5beta1, reduciendo o inhibiendo con ello la angiogénesis en el tejido en el individuo. Esta inhibición proporciona la reducción de la gravedad de un trastorno patológico asociado con la angiogénesis. La inhibición de la angiogénesis también significa la reducción de la cantidad de los vasos sanguíneos recién formados en un tejido en presencia del compuesto según la presente invención, comparado con el tejido en ausencia de este compuesto. Los métodos para determinar la cantidad de formación de vasos sanguíneos en un tejido se describen en el ejemplo y son muy conocidos en la técnica.

Los compuestos según la presente invención puede caracterizarse por el valor de CI50, que también se denomina en la presente CI50. El término “CI50” significa la constante de inhibición, la inhibición de la interacción entre la integrina y el ligando más preferido de esta integrina. La integrina es preferiblemente alfa5beta1, pero para determinar la selectividad del compuesto también puede emplearse otra integrina. El término “selectividad” preferiblemente significa un valor de CI50 más de 10 veces y, más preferiblemente, 100 veces menor para la integrina alfa5beta1 en comparación con las otras integrinas.

Se entiende que los compuestos según la presente invención se unen a una integrina y, así, interfieren con la unión de la integrina a un ligando. Preferiblemente, este ligando se expresa en la matriz extracelular de un tejido o sobre una superficie celular. La especificidad de la interacción de los compuestos según la presente invención con las integrinas, más preferiblemente con la integrina alfa5beta1, también denominada alfa5beta1, define el entorno molecular en el que los compuestos según la presente invención son activos en términos de inhibición de las integrinas y como compuestos para el tratamiento de una enfermedad. Las integrinas son fundamentales en la mediación de una serie de procesos biológicos, por lo cual particularmente la integrina alfa5beta1 es una integrina muy asociada con la angiogénesis, y aún más preferiblemente está relacionada con la angiogénesis patológica. Tal como se emplea en la presente, la angiogénesis patológica es cualquier angiogénesis que no sea deseada. Una angiogénesis no deseada es cualquier angiogénesis que provoca una enfermedad o trastorno que es diferente de una condición deseada, al menos desde un punto de vista médico. Además, alfa5beta1 también está muy asociada con otros procesos basados en la migración y proliferación patológica de células.

Sin embargo, el modo de acción de los compuestos según la presente invención no se limita a la inhibición competitiva de la unión de una integrina y su ligando, sino que un compuesto según la presente invención también puede cambiar las características de unión de la integrina al ligando y, opcionalmente también viceversa, preferiblemente a través de un mecanismo diferente, tal como un mecanismo alostérico tras lo cual la integrina o el ligando se cambia para modular la interacción entre la integrina y uno de sus ligandos. Por último, en principio, los compuestos según la presente invención también pueden inducir efectos agonistas sobre las integrinas (Humphries, 2000, Trends Pharmacol Science, 21, 29). Cualquiera de estas situaciones, es decir, una situación inhibidora, así como una situación estimuladora, con respecto a la unión de una integrina y uno de sus ligandos, independientemente del modo de acción subyacente concreto, representa un estado asociado a la integrina, que

puede verse influenciado por los compuestos según la presente invención y, por tanto, puede ser una reducción o inhibición de la angiogénesis o la inducción de efectos agonistas sobre las integrinas, tal como se emplea en la presente. La expresión estado asociado a la integrina es preferiblemente cualquiera de las enfermedades descritas en la presente.

5 Debido a la biodistribución de las integrinas y, en particular, de alfa5beta1 en los tejidos, órganos y células, respectivamente, y la aparición de la angiogénesis patológica, los compuestos según la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades de diversos tejidos y órganos, o que implican a diversos tejidos y órganos, respectivamente. Estos tejidos comprenden tejidos oculares, tales como córnea, retina y mácula, la piel, las articulaciones y los neoplasmas. Otros tejidos son el tejido sinovial, los tejidos intestinales y el tejido óseo.

10 Basándose en esto, los compuestos según la presente invención preferiblemente se emplean para el tratamiento de la retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad, como un ejemplo de enfermedades relacionadas con tejidos oculares, preferiblemente la degeneración macular relacionada con la edad por neovascularización, para el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como hemangioma, y enfermedades inflamatorias del grupo que comprende psoriasis, gingivitis, trastornos artríticos, tales como artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedad del intestino inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y otras. Los expertos en la técnica sabrán que algunas de las enfermedades pueden agruparse en diferentes categorías. En esta medida, la categorización presentada no limita el uso real de los compuestos según la presente invención. Por el contrario, los compuestos según la presente invención pueden emplearse para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas en la presente.

20 Otras enfermedades oculares contempladas para su tratamiento empleando los compuestos según la presente invención son enfermedades que están conectadas con la neovascularización coroidal, tales como, por ejemplo, síndrome de histoplasmosis ocular, miopía alta, estrías angioides, ruptura coroidal, drusas del disco óptico, fosetas ópticas, epiteliopatía del pigmento placoide multifocal posterior aguda, coroiditis serpigiosa, enfermedad de Harada, enfermedad de Stargard, toxoplasmosis, sarcoidosis, retinopatía serosa central, ribella congénita, coloboma, síndrome de Morning Glory, hemangioma coroidal, melanoma coroidal, nevus coroidal, osteoma coroidal, toxocariasis, oclusión de ramificaciones de la vena retiniana, oclusión central de la vena retiniana, telangiectasis parafoveal, retinitis pigmentosa, enfermedad de Best, distrofia macular foveal de adultos, problemas después de la fotocoagulación, o enfermedades vascular retinianas, tales como, por ejemplo, retinopatía hipertensa, retinopatía diabética, retinopatía de células falciformes, retinopatía de prematuridad, retinopatía de fondo, u otras enfermedades oculares conectadas con la neovascularización y/o interacciones mediadas por integrinas, tales como, por ejemplo, enfermedad de Behçet, hemangioma cavernoso de la retina, ruptura coroidal, telangiectasia retiniana, maculopatía cistoide, enfermedad de Eale, corioidopatía serosa central idiopática, neovascularización del iris, melanoma coroidal maligno, fibrosis de la mácula prerretiniana, histoplasmosis ocular, tumores hemangiomarretinianos de capilares retinianos, tumores del iris y cuerpo ciliar, enfermedades con neovascularización corneal patológica, pterigio.

35 Los compuestos según la presente invención también son útiles para el tratamiento de neoplasmas, siendo el neoplasma la formación de un tumor, que se caracteriza, en parte, por una angiogénesis. El neoplasma puede ser benigno, tal como hemangioma, glioma, teratoma, o maligno, y el neoplasma maligno puede o no ser metastásico. Los neoplasmas malignos pueden ser tumores sólidos y cánceres hematopoyéticos, tales como linfoma y leucemia. Más preferiblemente, el tumor sólido se selecciona del grupo que comprende carcinoma, sarcoma, osteoma, fibrosarcoma, condrosarcoma, glioblastoma astrocitoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y otros.

Más preferiblemente, el trastorno maligno se selecciona del grupo que comprende cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer ovárico, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, y cáncer de cabeza y cuello; y sarcomas, tales como osteosarcoma y sarcoma de Kaposi. Preferiblemente, el cáncer de pulmón es no microcítico

45 Debe entenderse que las enfermedades mencioandas anteriormente son particularmente enfermedades que se basan en una angiogénesis patológica. Sin embargo, los compuestos según la presente invención no se limitan al uso en conexión con este tipo de enfermedades, sino que, en realizaciones alternativas, también pueden emplearse para el tratamiento de enfermedades que se basan, en general, en la interacción de integrinas con ligandos, tales como fibronectina, en la matriz extracelular o sobre una superficie celular. Por tanto, los compuestos son útiles para la inhibición de la adhesión y la migración celular. En la actualidad, se entiende que las siguientes enfermedades se basan en este tipo de interacción. Por consiguiente, los compuestos según la presente invención también pueden emplearse para el tratamiento de enfermedades con base inmunológica y/o inflamatorias, más preferiblemente artritis reumatoide, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn y trombosis coronaria, y enfermedades infecciosas que están provocadas por una infección microbiana, que incluye infecciones fúngicas, infecciones bacterianas e infecciones víricas. De nuevo, debe advertirse que cualquiera de las enfermedades específicamente descritas en la presente puede ser tratada con el compuesto según la presente invención sin limitarse al modo de acción concreto.

60 En otra realización, la enfermedad con base inmunológica y/o inflamatoria es una enfermedad autoinmunitológica o trastorno autoinmunitológico. En otra realización, la enfermedad con base inmunológica y/o inflamatoria se selecciona del grupo que comprende artritis reumatoide, artritis juvenil, glomerulonefritis, gingivitis, enfermedad del intestino

inflamatoria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis asociada al lupus eritematoso sistémico, síndrome del intestino irritable, asma bronquial, esclerosis múltiple, pénfigo, penfigoide, escleroderma, miastenia grave, granulomatosis de Wegener, granulomatosis alérgica de Churg-Strauss, escleroderma, síndrome de Sjögren, síndrome de sicca, enfermedad de Goodpasture, estados trombocitopénicos y hemolíticos autoinmunológicos, síndrome de Goodpasture, hemorragia pulmonar, vasculitis, enfermedad de Crohn, y dermatomiositis.

En otra realización, la enfermedad con base inmunológica y/o inflamatoria se selecciona del grupo que comprende inflamación asociada con espondilitis anquilosante, quemaduras, lesiones pulmonares, infarto de miocardio, trombosis coronaria, oclusión vascular, reclusión vascular postquirúrgica, nefropatía de IgA, sarcoidosis, granulomata eosinofílica, granuloma de la línea media, arteritis temporal, arteritis de Takayasu, pterigio, enfermedad de Kawasaki, aterosclerosis, lesión del sistema nervios central traumática, enfermedad cardíaca isquémica y lesión por isquemia-reperfusión, síndrome de insuficiencia respiratoria agudo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémico, síndrome de disfunción de múltiples órganos, rechazo de tejido de injerto y rechazo hiperagudo de órganos transplantados.

Los compuestos según la presente invención también son útiles para inhibir a organismos patógenos y, por tanto, son útiles para tratar enfermedades infecciosas. Muchos patógenos interactúan directamente con proteínas de la matriz extracelular, o son mediados por estas, de células hospedantes, lo cual provoca la adhesión celular y la invasión de estos patógenos. Esta interacción está mediada por integrinas de la célula hospedante, tales como alfa5beta1 (Cue, 2000, PNAS, 97, 2858; Frankel, 1996, JBC, 271, 20359; van Putten, 1998, Mol. Microbiology, 29, 369; Finlay, 1997, Microbiol. Mol. Biol. Rev., 61, 136). Otros patógenos también pueden expresar ellos mismos las integrinas para entrar en la célula hospedante.

En una realización preferida, la infección se selecciona del grupo que comprende una infección fúngica, vírica, bacteriana y parasitaria.

Las infecciones fúngicas contempladas para el tratamiento empleando los compuestos y los métodos de la presente invención incluyen infecciones fúngicas sistémicas, dermatofitosis e infecciones fúngicas del tracto genitourinario. Las infecciones fúngicas, preferiblemente las infecciones fúngicas sistémicas, incluyen las provocadas por *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Sporothrix*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor*, *Hormodendrum*, *Phialophora*, *Rhinosporidium*, y similares. Las infecciones por dermatófitos incluyen las provocadas por *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Candida*, *Pityrosporum*, y similares. Los trastornos fúngicos del tracto genitourinario incluyen infecciones provocadas por *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Zygomycodoides*, y similares. La infección por estos organismos provoca una amplia diversidad de trastornos, tales como tiña, afta o candidiasis, fiebre de San Joaquín o fiebre del valle o coccidiomicosis, enfermedad de Gilchrist o blastomicosis, aspergilosis, criptococcosis, histioplasmosis, paracoccidiomicosis, zigomicosis, queratitis micótica, enfermedad de las uñas, pelo y piel, enfermedad de Lobo, lobomicosis, cromoblastomicosis, micetoma, similares. Estas infecciones pueden ser particularmente graves, e incluso mortales, en pacientes con el sistema inmunológico deprimido, tales como los receptores de transplantes de órganos y personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En esta medida, los grupos de pacientes que pueden ser tratados utilizando los inhibidores según la presente invención son personas con SIDA, en particular las que padecen cualquiera de las enfermedades infecciosas descritas en la presente.

En otra realización, la infección bacteriana se selecciona del grupo que comprende infecciones provocadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, que incluyen infecciones provocadas por *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Diplococcus*, *Hemophilus*, *Neisseria*, *Erysipelothricosis*, *Listeria*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Camphylobacter*, *Mycobacteria*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Nocardia* y similares.

En una realización preferida, la infección bacteriana provoca una amplia diversidad de enfermedades. Dichos trastornos se seleccionan, entre otros, del grupo que comprende neumonía, diarrea, disentería, antrax, fiebre reumática, síndrome del choque tóxico, mastoiditis, gonorrea, fiebre tifoidea, brucelosis, enfermedad de Lyme, gastroenteritis, tuberculosis, cólera, tétanos y peste bubónica. En otra realización, la enfermedad es una infección vírica, más en concreto una infección vírica provocada por un virus seleccionado del grupo que comprende retrovirus, VIH, virus del papiloma, virus de Epstein-Barr, herpesvirus, virus de la hepatitis, papovavirus, virus de la gripe, rabia, JC, virus que provocan encefalitis, virus que provocan fiebres hemorrágicas, tales como el virus del ébola y el virus de Marburgo.

En otra realización, la infección parasitaria se selecciona del grupo que comprende infecciones provocadas por *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Trichinella*, *Echinococcus*, *Nematodes*, clases *Cestoda*, *Trematoda*, *Monogenea*, *Toxoplasma*, *Giardia*, *Balantidium*, *Paramecium*, *Plasmodium* o *Entamoeba*.

Los compuestos según la presente invención son útiles para inhibir y, por tanto, para el tratamiento de enfermedades que implican o comprenden una proliferación celular no deseada, que incluyen, pero no se limitan a trastornos proliferativos en tejidos oculares, tales como vitreoretinopatía proliferativa.

En el caso de que la enfermedad sea un trastorno proliferativo celular no neoplásico, preferiblemente se selecciona

farmacéuticos convencionales en cultivo celular o en animales experimentales. Los ensayos de cultivos celulares y los estudios en animales pueden utilizarse para determinar la LD₅₀ (la dosis letal para 50% de una población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de una población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que puede expresarse como la proporción LD₅₀/ED₅₀. Los compuestos que muestran unos altos índices terapéuticos son los preferidos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivo de células y estudios en animales pueden emplearse para formular un intervalo de dosificaciones adecuadas para su uso en seres humano. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de una diversidad de factores, por ejemplo, la forma de dosificación empleada, la vía de administración utilizada, la condición del sujeto, y la enfermedad que se va a tratar.

Para cualquier compuesto según la presente invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede calcularse inicialmente a partir de ensayos de unión de proteínas y de cultivo celular, determinando una CI₅₀ (es decir, la concentración de la sustancia de ensayo que logra una inhibición semimáxima de la unión de la integrina o la adhesión celular). Después puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en la circulación en el plasma u otros compartimentos, tales como, por ejemplo, humor vítreo, líquido sinovial u otros, que incluye la IC₅₀ determinada en ensayos de unión. Esta información puede emplearse para determinar con más precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en el plasma u otros compartimentos pueden medirse, por ejemplo, mediante HPLC, LC/MC o ELISA.

Debe advertirse que el médico encargado sabrá cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad, a la disfunción de órganos y similares. A la inversa, el médico encargado también sabrá ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (previniendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en la gestión del trastorno de interés variará según la gravedad del trastorno que se va a tratar, de la vía de administración y similares. La gravedad del trastorno puede evaluarse, por ejemplo, en parte, mediante métodos de evaluación pronóstica convencionales. Además, la dosis, y quizá la frecuencia de dosis también variará según la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. Generalmente, la dosis estará entre aproximadamente 0,0001-100 mg/kg de peso corporal o 1 ng-1 mg por ojo o concentraciones comparables para otros compartimentos. A un niño se le administrarán preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, y a un adulto se le administrarán preferiblemente entre 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg.

Un programa comparable al analizado anteriormente puede emplearse en medicina veterinaria. La dosis exacta dependerá del trastorno que se va a tratar y podrá ser determinada por los expertos en la técnica empleando técnicas conocidas.

Dependiendo de los trastornos específicos que se van a tratar, estos compuestos pueden formularse y administrarse de modo sistémico o local. Las técnicas para la formulación y la administración pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 1990, 18ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA. La administración de un compuesto según la presente invención puede realizarse en una diversidad de maneras, que incluyen, pero no se limitan a la vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular, periocular, intraorbital, intracapsular, intrasinovial, intracisternal, tópica, por mencionar algunas. En algunos casos, por ejemplo, en el tratamiento de heridas e inflamación, el compuesto según la presente invención puede aplicarse directamente como un ungüento, polvo, disolución o pulverizado. La administración tópica también comprende la absorción pasiva o facilitada, preferiblemente a través de la piel, que incluye parches dérmicos e iontoforesis.

Dependiendo de la vía de administración, algunas formulaciones son particularmente ventajosas. En el caso de la administración del compuesto al ojo, se prefieren las siguientes formulaciones. En el caso de la administración local, se prefiere una inyección intraocular o periocular, implantes locales, gotas y ungüentos. En el caso de la administración sistémica, se prefiere una inyección y la administración oral. En el caso de una inyección intraocular, se prefieren inyecciones intravítreas, intracamerales o subretinianas. Las inyecciones perioculares se seleccionan del grupo que comprende subconjuntiva, para/retrobulbar, juxtaescleral, subtenuar y otras. En el caso de implantes locales se administrarán dispositivos de liberación sostenida especializados de modo intraocular o periocular, para permitir una liberación lenta y constante del compuesto al ojo (Robinson, 2002, Exp. Eye Res., 74, 309; Geroski, 2000, 41, 961); otros sistema de liberación sostenida son microesferas, liposomas, nanopartículas u otras matrices poliméricas (Bourlais, 1998, Prog. Retin Eye Res., 17, 33). Para mejorar la estabilidad y las propiedades farmacológicas del compuesto para la administración ocular, el compuesto puede modificarse, tal como se describió anteriormente y/o administrarse en combinación con una formulación especial, la adición de potenciadores de la penetración, bioadhesivos y/o polímeros biodegradables (Clark, 2003, Nature Rev. Drug Discovery, 2, 448; Sasaki, 1999, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 16, 85; Kauer, 2002, Drug. Dev. Ind. Pharm., 28, 473; Kimura, 2001, Ophthalmologica, 215, 143). Un ejemplo de la liberación sostenida de un compuesto en el ojo es la preparación de un gránulo de compuesto seco que puede ser revestido con una capa de silicona, y después de la implantación en el ojo, el compuesto farmacéuticamente activo se liberará de forma constante a lo largo de un periodo largo de tiempo (Robinson, 2002, Exp. Eye Res., 74, 309).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto activo y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Tal

como se emplea en la presente, el compuesto activo es un compuesto según la presente invención, una de sus sales farmacéuticas o bases, si no se indica lo contrario.

5 Para la inyección, los compuestos de la invención pueden formularse en disolución acuosa, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como disolución de Hank, disolución de Ringer, o tampón de disolución salina fisiológica. Para la administración transmucósica, en la formulación se emplean penetrantes apropiados para la barrera que va a ser permeada. Estos penetrantes son conocidos en la técnica en general.

10 El uso de vehículos farmacéuticamente aceptables para formular los compuestos según la presente invención en dosificaciones o composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración sistémica está dentro del alcance de la presente invención. Con la elección apropiada del vehículo y la práctica de fabricación adecuada, las composiciones de la presente invención, en particular las formuladas como disoluciones, pueden administrarse por vía parenteral, tal como mediante una inyección intravenosa. Los compuestos pueden formularse con facilidad empleando vehículos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica, para formar dosificaciones adecuadas para la administración oral. Estos vehículos permiten que los compuestos según la presente invención puedan formularse como comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por el sujeto que se va a tratar.

15 Los compuestos según la presente invención o los medicamentos que los comprenden, previstos para ser administrados de modo intracelular, pueden administrarse empleando técnicas muy conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, estos agentes pueden encapsularse en liposomas y después administrarse como se describió anteriormente. Los liposomas son bicapas lipídicas esféricas con interiores acuosos. Todas las moléculas presentes en una disolución acuosa en el momento de la formación del liposoma se incorporan en el interior acuoso. Los contenidos liposómicos están protegidos del microentorno externo y, debido a que los liposomas se fusionan con las membranas celulares, son transportados con eficacia hacia el citoplasma celular. Los sistemas de transporte que implican a liposomas se describen en la publicación de patente internacional n.º WO 91/19501, así como la patente de EEUU n.º 4.880.635 de Janoff *et al.* Las publicaciones y las patentes proporcionan descripciones útiles de técnicas para el transporte de fármacos con liposomas.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la presente invención para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas del compuesto o compuestos activos en forma hidrosoluble. Además, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos en forma de suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o aceite de ricino, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener compuestos que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sodio, sorbitol, dextrano o similares. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la presente invención para un uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto o compuestos activos con un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

40 Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol y similares; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio, polivinilpirrolidona (PVP) y similares, así como mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores. Si se desea pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una de sus sales, tal como alginato de sodio, y similares.

45 Los núcleos de grageas, como composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, pueden emplearse disoluciones de azúcares concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, dióxido de titanio, disoluciones de laca, disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes y similares. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

50 Las preparaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la presente invención que pueden utilizarse por vía oral incluyen cápsulas duras fabricadas con gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas con gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga, tal como lactosa, ligantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Un "paciente", para los fines de la presente invención, es decir, aquel al que se administra un compuesto según la

5 presente invención o una composición farmacéutica según la presente invención, incluyen seres humanos y otros animales y organismos. Así, los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos son aplicables o pueden relacionarse con aplicaciones de terapia humana y veterinaria, que incluyen diagnósticos, procedimientos y métodos de diagnóstico, así como procedimientos y métodos de estadificación. Por ejemplo, las aplicaciones veterinarias incluyen, pero no se limitan a animales caninos, bovinos, felinos, porcinos, caprinos, equinos y ovinos, así como otros animales domesticados, que incluyen reptiles, tales como iguanas, tortugas y serpientes, aves, tales como pinzones y miembros de la familia de los loros, lagomorfos, tales como conejos, roedores, tales como ratas, ratones, cobayas, monos, hámsters, anfibios, peces, y artrópodos. También pueden tratarse animales no domesticados valiosos, tales como animales de zoo. En la realización preferida, el paciente es un mamífero, y en la realización más preferida, el paciente es un ser humano.

15 La composición farmacéutica según la presente invención comprende al menos un compuesto según la presente invención en una forma adecuada para la administración a un paciente. Preferiblemente, un compuesto según la presente solicitud está en una forma hidrosoluble, por ejemplo, está presente como una sal farmacéuticamente aceptable, que pretende incluir las sales de adición de ácidos y bases, que también se denominan generalmente en la presente sales farmacéuticamente aceptables. Una "sal de adición de ácidos", y más en concreto "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales que conservan la eficacia biológica de las bases libres y que no son biológicamente indeseables o indeseables de otra forma, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares. Las "sales de adición de bases", y más en concreto "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención también pueden incluir uno o más de los siguientes: proteínas vehículo, tales como albúmina de suero; tampones; cargas, tales como celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz y otros almidones; agentes ligantes; edulcorantes y otros agentes aromatizantes; agentes colorantes; y polietilenglicol. Los aditivos son muy conocidos en la técnica, y se emplean en una diversidad de formulaciones.

35 Los compuestos según la presente invención, en otra realización, se administran a un sujeto solo o en una composición farmacéutica, en la que el compuesto o compuestos se mezclan con un vehículo o excipiente, o con vehículos o excipientes adecuados. En el tratamiento del sujeto, se administra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto (es decir, ingrediente activo). Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del ingrediente activo que produce una mejora de los síntomas o una prolongación de la supervivencia de un sujeto que puede ser determinada por los expertos en la técnica realizando los ensayos habituales.

40 En una realización de los diversos aspectos de la presente invención, un compuesto según la presente invención se administra junto con otro compuesto farmacéuticamente activo. Más preferiblemente, este otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que comprende agentes quimioterapéuticos, tales como, por ejemplo, 5-fluorouracilo, gemcitabina, carboplatino, paclitaxel, cisplatino, taxol, oxaliplatino, irinotecano y otros, agentes para la terapia antihormonas, tales como, por ejemplo, acetato, tamoxifeno y otros, agentes para la terapia fotodinámica, agentes que influyen en la permeabilidad vascular y/o la angiogénesis, tales como, por ejemplo, inhibidores de COX-2, inhibidores de NO-sintasa, antagonistas del receptor de bradiquinina u otros, o compuestos antiangiogénicos, tales como compuestos que afectan a la actividad de VEGF (tales como anticuerpos de VEGF o receptor de VEGF, fragmentos del receptor de VEGF soluble, inhibidores de quinasa del receptor de VEGF), u otros agentes que afectan a la acción de factores del crecimiento angiogénicos. La combinación de compuestos que afectan a diferentes etapas de la vía angiogénica o que se dirigen a diferentes mecanismos, que provocan la enfermedad, puede ser beneficiosa para un tratamiento óptimo de la enfermedad.

Según la presente invención, los compuestos descritos en la presente, denominados compuesto según la presente invención, pueden utilizarse como medicamento o para la fabricación de un medicamento o en un método de tratamiento de un paciente que lo necesite. En esta medida, cualquiera de estos compuestos constituye un compuesto farmacéutico.

55 Además, los compuestos según la presente invención pueden transformarse tras su aplicación a un organismo, tal como un paciente, para producir el compuesto farmacéuticamente activo. En esta medida, los compuestos según la presente invención pueden ser profármacos que, no obstante, se emplean para la fabricación de los medicamentos, tal como se describe en la presente, dado el hecho de que, al menos en el organismo, cambian para tomar una forma que permite lo deseado.

60 Debe entenderse que cualquiera de las composiciones farmacéuticas según la presente invención puede emplearse para cualquiera de las enfermedades descritas en la presente.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden fabricarse de una manera que es conocida, por ejemplo, mediante mezclado, disolución, granulación, mezclado de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, liofilización, o procesos convencionales, o similares.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos según la presente invención como medio de diagnóstico. Tal como se emplea en la presente, un medio de diagnóstico es lo mismo que un diagnóstico o una herramienta de diagnóstico. Más preferiblemente, los compuestos según la presente invención pueden emplearse para la fabricación de dicho diagnóstico.

10 Este uso de los compuestos según la presente invención se basa en particular en el hecho de que dichos compuestos interaccionan específicamente con las integrinas, más en concreto con la integrina alfa5beta1. Debido a la expresión muy restringida de alfa5beta1 sobre las células endoteliales activadas en tumores y después de la estimulación con factores del crecimiento (Kim, 2000, Am. J. Path., 156, 1345; Collo, 1999, J. Cell Sc., 112, 569), esta molécula es un marcador adecuado para la angiogénesis en condiciones patológicas.

15 En realizaciones preferidas, los compuestos según la presente invención son compuestos marcados según la presente invención. El marcador es preferiblemente un marcador detectable y permite el uso de los respectivos compuestos, en particular en la realización de métodos de formación de imágenes *in vivo*, tales como la formación de imágenes de radionúclidos, la tomografía de emisión de positrones, la tomografía axial computerizada y la formación de imágenes de resonancia magnética. Lo más preferiblemente, se emplea un radionúclido o un material paramagnético como marcador en los métodos mencionados. Además, la interacción específica del compuesto con la integrina también puede detectarse *ex vivo*, por ejemplo, sobre células aisladas y en tejidos retirados mediante biopsia.

El problema que subyace a la presente invención también se soluciona a través de las indicaciones técnicas según las reivindicaciones independientes adjuntas. Las realizaciones preferidas pueden extraerse de las reivindicaciones dependientes.

25 A continuación, la invención se ilustra más a fondo haciendo referencia a las siguientes figuras y ejemplos, a partir de los cuales pueden extraerse otras ventajas, características y realizaciones. Debe entenderse que estos ejemplos se ofrecen solo como ilustración y no como limitación.

La figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis del éster bencílico del ácido 2S,4R-4-carboximetoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1).

30 La figura 2 muestra un esquema de reacción para la derivatización del éster terc-butílico del ácido 2S,4R,20S-3-[terc-butoxicarbonil-(2-{5-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetil)amino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico (7). El resto R se especifica en la tabla 1.

La figura 3 muestra un esquema de reacción para la derivatización del éster bencílico del ácido 2S,4R,20S-4-[(2-amino-2-terc-butoxicarboniletilcarbamoil)metoxi]-2-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-iloxi}acetil)amino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico (8). El resto R se especifica en la tabla 1.

35 La figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis de derivados del éster bencílico del ácido 2S,4R-4-carboximetoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1), comenzando a partir del éster bencílico del ácido 2S,4R-4-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (3) para producir derivados de 11. El resto R se especifica en la tabla 1.

40 La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis en fase sólida que emplea el éster bencílico del ácido 2S,4R-4-carboximetoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1) para producir los derivados de 12. Los restos X₁, X₂ y R se especifican en la tabla 1.

La figura 6 muestra una gráfica que indica la inhibición de la adhesión de células K562 a placas de microtitulación revestidas con fibronectina, expresada como DO 570, empleando diferentes concentraciones del compuesto 71 que es un compuesto según la presente invención.

45 La figura 7 muestra una gráfica que ilustra el efecto del compuesto 5, que es un compuesto según la presente invención, sobre la angiogénesis retiniana en ratas recién nacidas, expresado como área del recipiente, más en concreto como porcentaje del área retiniana total.

Para que la invención descrita en la presente pueda entenderse mejor, se ofrece la siguiente descripción detallada. Tal como se emplean en la presente, se utilizan las siguientes abreviaturas:

50 Sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

AMD: degeneración macular relacionada con la edad

bFGF: factor del crecimiento de fibroblastos básico

- Boc: *tert*-butoxicarbonilo
- BSA: albúmina de suero bovina
- CD31: marcador de células endoteliales - molécula de adhesión a células endoteliales/plaquetas
- COX: ciclooxigenasa
- 5 Comp.: compuesto
- d: doblete
- DCM: diclorometano
- DIC: diisopropilcarbodiimida
- DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
- 10 DMF: N,N-dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- DMSZ: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
- EC: células endoteliales
- ECM: matriz extracelular
- 15 EDTA: etilendiaminotetraacetato
- ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
- eq.: equivalente o equivalentes
- Fc: fragmento de la región constante de la inmunoglobulina humana G1
- FITC: isotiocianato de fluoresceína
- 20 Fmoc: 9-fluorenilmetiloxycarbonilo
- h: hora
- HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- Hepes: ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfónico
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- 25 HPLC: cromatografía líquida de alta presión
- HRP: peroxidasa de rábano
- LC/MS: cromatografía líquida/espectrometría de masas
- m: múltiples
- Me: metilo
- 30 MES: ácido 2-(N-morfolino)etansulfónico
- min: minuto o minutos
- ml: mililitro
- MTBE: metil *tert*-butil éter
- RMN: resonancia magnética nuclear
- 35 NO: óxido nítrico
- DO: densidad óptica

PBS: disolución salina tamponada con fosfato

PMA: 12-miristato 13-acetato de forbol

PDR: retinopatía diabética

PVP: polivinilpirrolidona

5 PDGF: factor del crecimiento derivado de plaquetas

PIDA: diacetato de Iodobenzol

RGD: arginina-glicina-aspartato

RPE: epitelio pigmentario retiniano

RPMI: medio desarrollado en Roswell Park Memorial Institute

10 TA: temperatura ambiente

s: singulete

tBu: terc-butilo

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

15 TIBS: tributilsilano

TMB: 3,3,5,5'-tetrametiletildiamina

Tris: Tris(hidroximetil)aminometano

TRITC: isotiocianato de tetrametilrodamina

VEGF: factor del crecimiento endotelial vascular

20 Se emplearon los siguientes materiales en los métodos de los ejemplos descritos.

Disolventes:

Los disolventes se emplearon con la calidad indicada sin más purificación.

25 Acetonitrilo (calidad de gradiente, J.T. Baker); diclorometano (para síntesis, Merck Eurolab); éter dietílico (para síntesis, Merck Eurolab); *N,N*-dimetilformamida (LAB, Merck Eurolab); dioxano (para síntesis, Aldrich); metanol (para síntesis, Merck Eurolab).

Agua:

Milli-Q Plus, Millipore, desmineralizada.

Productos químicos:

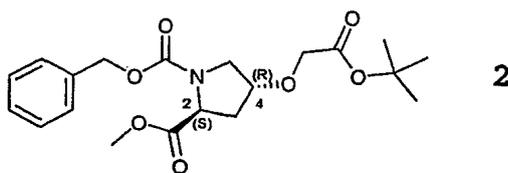
30 Se adquirieron en Advanced ChemTech (Bamberg, Alemania), Sigma-Aldrich-Fluka (Deisenhofen, Alemania), Bachem (Heidelberg, Alemania), J.T. Baker (Phillipsburg, EEUU), Lancaster (Mühlheim/Main, Alemania), Merck Eurolab (Darmstadt, Alemania), Neosystem (Estrasburgo, Francia), Novabiochem (Bad Soden, Alemania, ab 2003 Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania) y Acros (Geel, Belgien, Vertriebsgesellschaft Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Alemania), Peptech (Cambridge, MA, EEUU), Synthetech (Albany, OR, EEUU), Pharmacore (High Point, NC, EEUU), Anaspec (San Jose, CA, EEUU) y se emplearon con la calidad indicada sin más purificación.

35 Los utensilios de plástico para los ensayos bioquímicos se adquirieron en Greiner Bio-one (Alemania), Nunc (Nalge Europe Ltd).

Ejemplo 1: Éster bencilico del ácido 2*S*,4*R*-4-carboximetoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1)

La síntesis del compuesto del título se muestra en la figura 1.

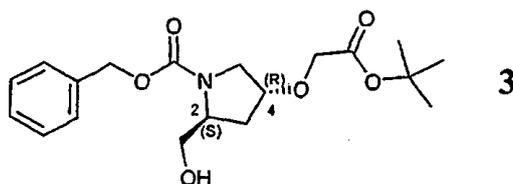
40 a) Síntesis del 1-bencil éster 2-metil éster del ácido 2*S*,4*R*-4-terc-butoxicarbonilmetoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (2)



Se suspendieron 4,8 g (120 mmol) de NaH (al 60% en parafina) bajo una atmósfera de Ar en 50 ml de THF absoluto y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron lentamente 16,8 g (60 mmol) de Z-Hyp-OMe, disuelto en 100 ml de THF absoluto a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadieron 41 ml (278 mmol) de bromoacetato de terc-butilo a la suspensión, y la mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C y se agitó durante 12 h. Después de la adición de 7,5 ml de THF/H₂O (1:1), la mezcla de reacción se secó con Na₂SO₄ y el precipitado se retiró mediante filtración. El disolvente se eliminó en un evaporador, y la mezcla de reacción bruta se suspendió en 200 ml de MeOH. Se retiró el aceite de parafina. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano.

10 Rendimiento, 12,91 g (77 %). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 7,42-7,24 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,96 (d, 1H, J = 9,6), 4,31 (dt, 1H, J = 16,1, 7,8), 4,18 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,54 (dt, 1H, J = 4,4, 11,7), 2,37 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). RMN-¹³C (DMSO-d₆) (duplicación de la señal parcial debido a rotámeros-Cbz): δ = 172,6 (Cq), 172,3 (Cq), 169,4 (Cq), 154,1 (Cq), 153,5 (Cq), 136,7 (Cq), 136,5 (Cq), 128,5 (CH), 128,4 (CH), 128,3 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 127,5 (CH), 127,3 (CH), 80,8 (Cq), 77,63 (CH₂), 76,8 (CH₂), 69,2 (CH), 66,2 (CH₂), 66,2 (CH₂), 57,7 (CH₂), 57,3 (CH₂), 52,2 (CH₂), 52,0 (CH₂), 5,18 (CH), 35,8 (CH₂), 34,9 (CH₂), 27,7 (CH₃). LCMS: m/z: 394,5 [M⁺].

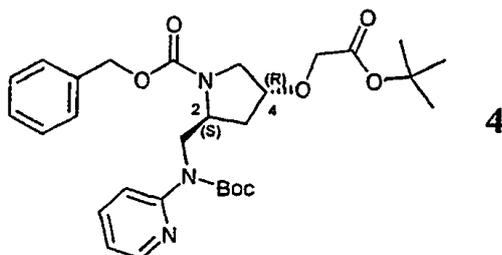
b) Síntesis del éster bencílico del ácido 2S,4R-4-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (3)



20 Se disolvieron 5 g (12,71 mmol) de 2 en 70 ml de MeOH y se añadieron 10,08 g (266,91 mmol) de NaBH₄ en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 6 h. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y el disolvente se eliminó en un evaporador. La mezcla de reacción bruta se suspendió en 150 ml de acetato de etilo y se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró en un evaporador.

25 Rendimiento, 2,85 g (58%). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 7,40-7,28 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,60-3,29 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). RMN-¹³C (DMSO-d₆) (duplicación de la señal parcial debido a rotámeros-Cbz): δ = 169,4 (Cq), 154,2 (Cq), 137,0 (Cq), 128,3 (CH), 127,7 (CH), 127,5 (CH), 127,4 (CH), 127,4 (CH), 80,7 (Cq), 77,6 (CH₂), 77,0 (CH₂), 67,4 (CH), 65,9 (CH₂), 65,7 (CH₂), 66,2 (CH₂), 61,2 (CH₂), 59,7 (CH), 57,8 (CH₂), 57,2 (CH₂), 52,4 (CH₂), 52,0 (CH₂), 27,7 (CH₃). LCMS: m/z: 366,4 [M⁺].

c) Síntesis del éster bencílico del ácido 2S,4R-4-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico (4)

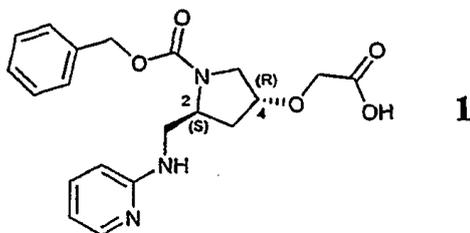


30 Se disolvieron 7,2 g (19,8 mmol) de 3 y 44 ml (317 mmol) de NEt₃ en 300 ml de DCM/DMSO (v/v = 3/1) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 47,3 g (297,2 mmol) de complejo de SO₃-piridina, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min. Se retiró el DCM en un evaporador, y la mezcla de reacción bruta se vertió en 500 ml de acetato de etilo. La

capa orgánica se extrajo con H₂O y una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó en un evaporador. La mezcla de reacción bruta se disolvió en 500 ml de dicloroetano y se añadieron 2,24 g (23,76 mmol) de 2-aminopiridina y 7,1 ml (29,78 mmol) de Ti(OiPr)₄. Después de 30 min se añadieron 29,4 g (138,6 mmol) de NaBH(OAc)₃ y la reacción se agitó durante 4 h. Se añadieron 10 ml de NaHCO₃ saturado, la mezcla de reacción se secó con Na₂SO₄ y el precipitado se retiró mediante filtración. El disolvente se eliminó en un evaporador y la mezcla de reacción bruta se suspendió en 150 ml de THF absoluto. Se añadieron 12,9 g (59,4 mmol) de (BocO)₂O y 200 mg de DMAP. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h se añadieron 4,3 g (19,8 mmol) de (BocO)₂O y 1,7 ml (9,9 mmol) de DIPEA, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Después de la eliminación del disolvente en un evaporador, el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano.

Rendimiento, 5,17 g (51%). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,29 (dd, 1H, *J* = 3,9, 13,2), 7,70 (t, 1H, *J* = 7,3), 7,46 (dd, 1H, *J* = 4,4, 7,8), 7,39-7,23 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H, *J* = 4,9, 7,3), 5,05-4,84 (m, 2H), 4,25-4,04 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,44 (t, 1H, *J* = 12,2), 3,21 (dd, 1H, *J* = 4,9, 11,7), 1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 3H). RMN-¹³C (DMSO-d₆) (duplicación de la señal parcial debido a rotámeros-Cbz): δ = 169,3 (Cq), 160,1 (Cq), 154,1 (Cq), 153,6 (Cq), 147,3 (CH), 137,0 (CH), 136,9 (Cq), 128,3 (CH), 127,7 (CH), 127,4 (CH), 120,4 (CH), 120,0 (CH), 80,7 (Cq), 80,6 (Cq), 80,4 (Cq), 77,6 (CH), 77,0 (CH), 66,2 (CH₂), 65,7 (CH₂), 55,4 (CH), 54,9 (CH), 51,4 (CH₂), 51,2 (CH₂), 48,3 (CH₂), 48,2 (CH₂), 34,6 (CH₂), 33,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), (CH₃). LCMS: *m/z*: 542,4 [M⁺].

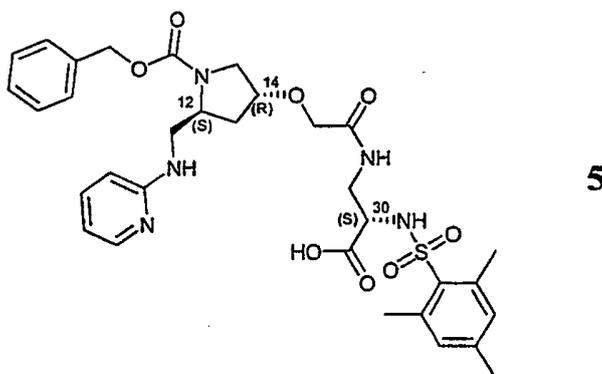
d) Síntesis del éster bencílico del ácido 2*S*,4*R*-4-carboximetoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1)



Se disolvieron 400 mg (0,74 mmol) de 4 en 5 ml de TFA y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en un evaporador, y el producto bruto se liofilizó empleando HCl 0,5 M y ACN/H₂O.

Rendimiento, 328 mg (105%, sal HCl). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,87 (s, ancho, 1H), 8,01-7,82 (m, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,17 (t, 1H, *J* = 8,8), 7,02-6,78 (s, 2H), 5,07 (m, 2H), 4,23-4,08 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,74-3,34 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,92 (m, 1H). RMN-¹³C (DMSO-d₆) (duplicación de la señal parcial debido a rotámeros-Cbz): δ = 171,5 (Cq), 171,3 (Cq), 154,9 (Cq), 154,5 (Cq), 153,1 (Cq), 152,9 (Cq), 136,7 (Cq), 136,5 (Cq), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,3 (CH), 128,2 (CH), 127,7 (CH), 127,6 (CH), 127,3 (CH), 112,6 (CH), 111,9 (CH), 85,9 (CH), 77,2 (CH), 77,0 (CH), 66,0 (CH₂), 65,5 (CH₂), 55,0 (CH), 54,4 (CH), 51,8 (CH₂), 49,8 (CH₂), 46,2 (CH₂), 44 (CH₂), 34,2 (CH₂), 33,9 (CH₂). LCMS: *m/z*: 386,3 [M⁺].

Ejemplo 2: Síntesis del éster bencílico del ácido 12*S*,14*R*,30*S*-4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (5)

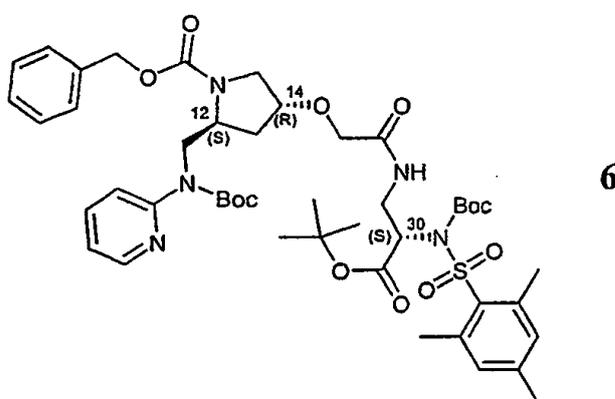


Se disolvieron 17 mg (0,04 mmol) de 1, preparado como en el ejemplo 1, 14 mg (0,0409 mmol) del éster terciario del ácido de 3*S*-3-amino-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propionico, 20 mg (0,0409 mmol) de HBTU y

16 ml (0,12 mmol) de DIPEA, en 2 ml de DMF y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró en un evaporador, y el producto bruto se purificó mediante HPLC. El producto se disolvió en 2 ml de TFA y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación del TFA, el producto bruto se liofilizó empleando ACN/H₂O.

5 Rendimiento, 14,4 mg (47%, sal TFA), RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,59 (s, ancho, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 8,8), 7,94 (s, ancho, 1H), 7,70 (t, 1H, J = 5,8), 7,35 (s, ancho, 3H), 7,31 (s, ancho, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 9,2), 6,96 (s, 2H), 6,92-6,76 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,02 (t, 1H, J = 12,2), 4,11 (s, ancho, 2H), 3,88-3,35 (m, 8H), 2,52 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (m, 1H). RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ = 17,2 (Cq), 169,2 (Cq), 153,3 (Cq), 141,3 (Cq), 138,4 (Cq), 136,7 (Cq), 134,5 (Cq), 131,4 (CH), 128,4 (CH), 127,8 (CH), 127,5 (CH), 112,1 (CH), 77,2 (CH), 73,2 (CH₂), 67,5 (CH₂), 66,4 (CH₂), 66,1 (CH₂), 55,0 (CH), 54,3 (CH), 51,6 (CH₂), 44,0 (CH₂), 22,5 (CH₃), 20,3 (CH₃). LCMS: m/z: 654,6 [M⁺].

10 **Ejemplo 3: Síntesis del éster bencilico del ácido 12S,14R,30S-4-(2-[[2-terc-butoxicarbonil-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonil-terc-butoxicarbonilamino)-2-(terc-butoxicarbonil)etil]amino]-2-oxoetoxi)-2-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico (6)**

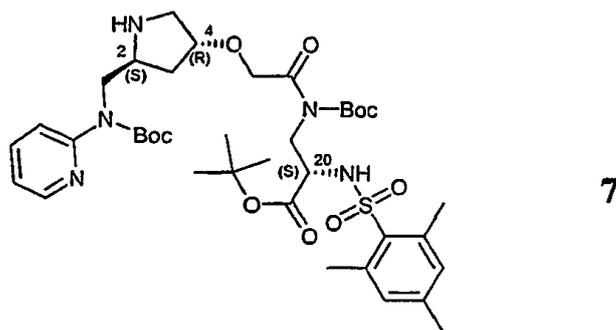


15 Se disolvieron 3 g (7,1 mmol) de 1, preparado como en el ejemplo 1, 2,67g (7,8 mmol) del éster terc-butílico del ácido 3S-3-amino-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico, 3,26 g (7,8 mmol) de HBTU y 4,5 ml (31,2 mmol) de DIPEA en 50 ml de DMF y se agitaron durante 2,5 h. El disolvente se retiró en un evaporador y el producto bruto se suspendió en 600 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en un evaporador. La mezcla de reacción bruta se suspendió en 100 ml de THF absoluto. Se añadieron 2,77 g (59,4 mmol) de (BocO)₂O y DMAP. Después de 3 días a temperatura ambiente se añadieron 0,92 g (4,2 mmol) más de (BocO)₂O, y después de un día se añadieron 1,84 g (8,5 mmol) más de (BocO)₂O y se agitó durante 24 h. El disolvente se retiró en un evaporador y el producto bruto se suspendió en 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en un evaporador. El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano.

25 Rendimiento, 3,11 g (48%). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,27 (dd, 1H, J = 3,4, 13,2), 7,75-7,61 (m, 2H), 7,44 (t, 1H, J = 5,8), 7,38-7,22 7,07 (m, 3H), 5,03 (dd, 1H, J = 5,3, 7,8), 4,99-4,82 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,51 (dd, 1H, J = 12,2, 21,9), 3,21 (dd, 1H, J = 4,4, 11,2), 2,54 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,39 (s, 21H), 1,28 (s, 9H). RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ = 169,2 (Cq), 166,6 (Cq), 162,2 (Cq), 153,5 (Cq), 150,2 (Cq), 147,2 (CH), 143,1 (CH), 140,0 (CH), 131,7 (CH), 128,2 (CH), 127,6 (CH), 127,4 (CH), 127,3 (CH), 84,3 (Cq), 82,16 (Cq), 80,6 (Cq), 80,4 (Cq), 77,6 (CH₂), 73,5 (CH), 67,8 (CH₂), 66,0 (CH), 65,8 (CH), 57,8 (CH₂), 55,4 (CH), 35,7 (CH₂), 30,7 (CH₂), 27,7 (CH₃), 27,4 (CH₃), 27,3 (CH₃), 22,4 (CH₃), 20,5 (CH₃). LCMS: m/z: 910,6 [M⁺].

30 **Ejemplo 4: Síntesis del éster terc-butílico del ácido 2S,4R,20S-3-[terc-butoxicarbonil-2-{5-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetil)amino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico (7)**

35

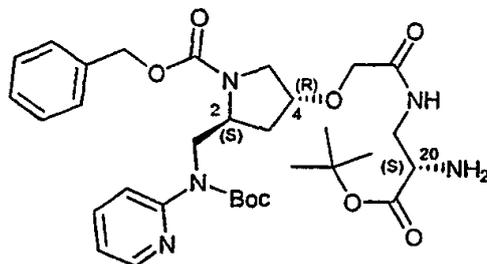


7

Se disolvieron 1,3 g (1,42 mmol) de 6, preparado como en el ejemplo 3, en 25 ml de isopropanol y 130 mg de Pd (al 10% sobre carbono). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 12 h, se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró en un evaporador. El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/MeOH.

Rendimiento, 820 mg (74%). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,27 (dd, 1H, J = 0,9, 4,9), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 8,3), 7,07 (m, 3H), 5,02 (dd, 1H, J = 4,9, 8,3), 4,03 (m, 1H), 3,92-3,62 (m, 7H), 3,43 (t, 1H, J = 6,8), 2,80 (d, 2H, J = 2,9), 2,53 (s, 6H), 1,84 (dd, 1H, J = 7,3, 14,2), 1,40 (s, 21H), 1,28 (s, 9H). RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ = 169,6 (Cq), 166,7 (Cq), 154,3 (Cq), 153,5 (Cq), 150,2 (Cq), 147,3 (CH), 143,1 (Cq), 140,0 (Cq), 137,2 (CH), 133,6 (Cq), 131,7 (CH), 120,4 (CH), 119,9 (CH), 84,3 (Cq), 82,2 (Cq), 80,8 (CH), 80,3 (Cq), 67,5 (CH₂), 59,7 (CH₂), 57,9 (CH), 55,9 (CH), 51,3 (CH₂), 50,4 (CH₂), 35,9 (CH₂), 27,8 (CH₃), 27,5 (CH₃), 27,3 (CH₃), 22,4 (CH₃), 20,5 (CH₃). LCMS: m/z: 778,6 [M⁺].

Ejemplo 5: Síntesis del éster bencílico del ácido 2S,4R,20S-4-[(2-amino-2-terc-butoxicarboniletilcarbamoil)metoxi]-2-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-il-amino)metil]pirrolidin-1-carboxílico (8)



8

Se disolvieron 2,58 g (6,12 mmol) de 1, preparado como en el ejemplo 1, 2,34 g (6,12 mmol) del éster terc-butilico del ácido 3S-3-amino-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)propiónico, 2,55 g (6,73 mmol) de HBTU y 4,2 ml (24,5 mmol) de DIPEA, en 40 ml de DMF y se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se suspendió en 600 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en un evaporador. La mezcla de reacción bruta se suspendió en 70 ml de THF absoluto. Se añadieron 5,34 g (24,5 mmol) de (BocO)₂O, 150 mg (1,22 mmol) de DMAP y 1,28 (12,24 mmol) de DIPEA. Después de 12 h a temperatura ambiente se añadieron 2,67 g (12,2 mmol) de (BocO)₂O y 150 mg (1,22 mmol) de DMAP, y se agitó durante 12 h más a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en un evaporador y el producto bruto se vertió en 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en un evaporador. el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano.

El producto se disolvió en 25 ml de DCM absoluto y se añadieron 1,6 g (18,4 mmol) de morfolina y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y la mezcla de reacción bruta se suspendió en MeOH. El precipitado se retiró mediante filtración y el disolvente se eliminó en un evaporador. El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano.

Rendimiento, 588 mg (15%). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,31 (dd, 1H, J = 3,4, 12,7), 7,70 (tm, 1H, J = 8,3), 7,55 (t, 1H, J = 5,4), 7,46 (tm, 1H, J = 6,3), 7,39-7,23 (m, 6H), 7,10 (ddd, 1H, J = 1,0, 4,9, 7,3), 5,05-4,81 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,81 (d, 2H, J = 2,0), 3,50 (ddm, 2H, J = 12,2, 20,0), 3,33 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,36 (s, 9H). RMN-¹³C (DMSO-d₆) (duplicación de la señal parcial debido a rotámeros-Cbz): δ = 173,1 (Cq), 168,8 (Cq), 154,0 (Cq), 153,9 (Cq), 153,5 (Cq), 147,3 (CH), 137,2 (CH), 137,0 (CH), 136,8 (Cq), 128,3 (CH), 127,7 (CH), 127,4 (CH), 120,0 (CH), 80,6 (Cq), 80,4 (Cq), 80,2 (Cq), 77,6 (CH), 77,1 (CH), 67,8 (CH₂), 66,0

(CH₂), 65,7 (CH₂), 55,4 (CH₂), 55,0 (CH₂), 54,1 (CH), 51,1 (CH₂), 50,8 (CH₂), 48,3 (CH₂), 42,2 (CH₂), 27,8 (CH), 27,6 (CH₃). LCMS: *m/z*: 628.3 [M⁺].

Ejemplo 6: Derivatización del éster terc-butílico del ácido 2S,4R,20S-3-[terc-butoxicarbonil-(2-{5-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetil)amino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico (7)

Comenzando a partir de la síntesis del éster terc-butílico del ácido 2S,4R,20S-3-[terc-butoxicarbonil-(2-{5-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetil)amino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico (7), preparado como en el ejemplo 4, se sintetizaron diversos derivados de este según los siguientes protocolos.

El esquema de reacción se muestra en la figura 2.

10 *Protocolo A:*

Se disolvieron 15 mg (0,019 mmol) de 7, preparado como en el ejemplo 4, y 7 ml (0,039 mmol) de DIPEA, en 300 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 0,057 mmol de ClSO₂-R o ClCO-R, disueltos en 200 ml de DCM, y se agitó durante 2 h con un calentamiento suave hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en un evaporador y al producto bruto se le añadieron 300 ml de TFA. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un evaporador. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

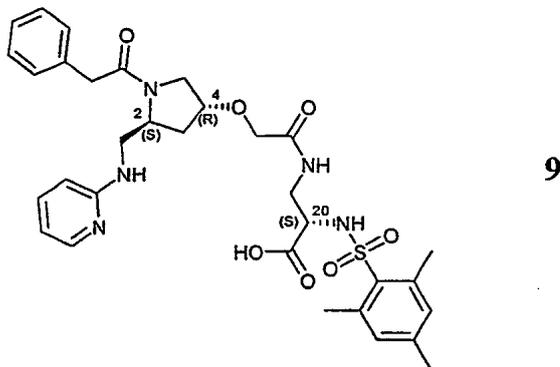
Protocolo B:

Se disolvieron 15 mg (0,019 mmol) de 7, preparado como en el ejemplo 4, y 7 ml (0,039 mmol) de DIPEA, en 300 ml de DCM. Se añadieron 0,057 de OCN-R o SCN-R, disueltos en 200 ml de DCM, y se agitó durante 2 h a 40 °C. El disolvente se retiró en un evaporador, y al producto bruto se le añadieron 300 ml de TFA. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en un evaporador. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

Protocolo C:

Se disolvieron 15 mg (0,019 mmol) de 7, preparado como en el ejemplo 4, y 7 ml (0,039 mmol) de DIPEA, en 500 ml de DCM. Se añadieron 0,057 mmol de Cl-R, Br-R o I-R y se agitó durante 12 h a 40 °C. El disolvente se eliminó en un evaporador y al producto bruto se le añadieron 300 ml de TFA. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en un evaporador. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

30 **Ejemplo 7: Síntesis del ácido 2S,4R,20S-3-{2-[1-fenilacetil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxilacetilamino]-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico (9)**



Protocolo A (véase el ejemplo 6): Se disolvieron 15 mg (0,019 mmol) de 7 y 7 ml (0,039 mmol) de DIPEA en 300 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 4,6 mg (0,057 mmol) de cloruro de fenilacetilo, disueltos en 200 ml de DCM, y se agitó durante 2 h con un calentamiento suave hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en un evaporador y se añadieron 300 ml de TFA al producto bruto. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un evaporador. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

Rendimiento, 8,9 mg (61%, sal TFA). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,67 (s, ancho, 1H), 8,03-7,86 (m, 3H), 7,73 (t, 1H, J = 5,4), 7,34-7,09 (m, 6H), 6,97 (s, 2H), 6,86 (t, 1H, J = 6,8), 4,28-3,36 (m, 9H), 3,18 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,26 (m, 1H). LCMS: m/z: 638,5 [M⁺].

5 Debe entenderse que, según el protocolo descrito en la presente, puede sintetizarse cualquiera de los compuestos 13 a 65, según se especifica en la tabla 1 de la presente.

Ejemplo 8: Derivatización del éster bencílico del ácido 2S,4R,20S-4-[(2-amino-2-terc-butoxicarboniletilcarbamoil)metoxi]-2-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-il-amino)metil]pirrolidín-1-carboxílico (8)

10 Comenzando a partir del éster bencílico del ácido 2S,4R,20S-4-[(2-amino-2-terc-butoxicarboniletilcarbamoil)metoxi]-2-[(terc-butoxicarbonilpiridin-2-il-amino)metil]pirrolidín-1-carboxílico (8), preparado como en el ejemplo 5, se sintetizaron diversos derivados de este según los siguientes protocolos.

El esquema de reacción se muestra en la figura 3.

Protocolo A:

15 Se disolvieron 15 mg (0,0318 mmol) de 8 y 16 ml (0,0954 mmol) de DIPEA en 300 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 0,0954 mmol de ClSO₂-R o ClCO-R, disueltos en 200 ml de DCM, y se agitó durante 2 h con un calentamiento suave hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en un evaporador y se añadieron 300 ml de TFA al producto bruto. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un evaporador. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

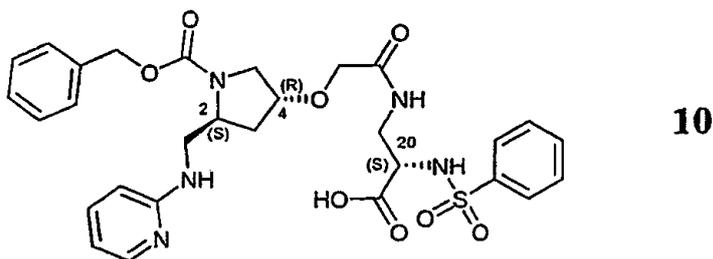
Protocolo B:

20 Se disolvieron 15 mg (0,0318 mmol) de 8 y 16 ml (0,0954 mmol) de DIPEA en 300 ml de DCM. Se añadieron 0,0954 de OCN-R o SCN-R, disueltos en 200 ml de DCM, y se agitó durante 2 h a 40 °C. El disolvente se retiró en un evaporador, y se añadieron 300 ml de TFA al producto bruto. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en un evaporador. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

Protocolo C:

25 Se disolvieron 15 mg (0,0318 mmol) de 8 y 16 ml (0,0954 mmol) de DIPEA, en 500 ml de DCM. Se añadieron 0,0954 mmol de Cl-R, Br-R o I-R y se agitó durante 12 h a 40 °C. El disolvente se eliminó en un evaporador y se le añadieron 300 ml de TFA al producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

Ejemplo 9: Síntesis del éster bencílico del ácido 2S,4R,20S-4-[(2-bencensulfonilamino-2-carboxietilcarbamoil)metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidín-1-carboxílico (10)



35 Protocolo A (véase el ejemplo 8): Se disolvieron 15 mg (0,0318 mmol) de 8 y 16 ml (0,0954 mmol) de DIPEA en 300 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 16,8 mg (0,0954 mmol) de cloruro de bencensulfonilo, disueltos en 200 ml de DCM, y se agitó durante 2 h con un calentamiento suave hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en un evaporador y al producto bruto se añadieron 300 ml de TFA. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un evaporador. El producto bruto se purificó mediante HPLC y se liofilizó empleando ACN/H₂O.

Rendimiento, 10,7 mg (46%, sal TFA). RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 8,25 (s, ancho, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,3), 7,98-7,67 (m, 5H), 7,67-7,48 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 7,02 (dm, 1H, J = 8,3), 6,81 (tm, 1H, J = 5,9), 5,08 (s, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,95-3,34 (m, 6H), 3,14 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,91 (m, 1H). LCMS: m/z: 612,5 [M⁺].

Debe entenderse que, según el protocolo descrito en la presente, puede sintetizarse cualquiera de los compuestos 66 a 128, según se especifica en la tabla 1 de la presente.

Ejemplo 10: Síntesis de derivados de 11

5 La figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis de derivados del éster bencílico del ácido 2*S*,4*R*-4-carboximetoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1), comenzando a partir del éster bencílico del ácido 2*S*,4*R*-4-terc-butoxicarbonilmetoxi-2-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico (2) para producir los derivados de 11. La síntesis de los derivados de 11 se realizó empleando un protocolo modificado (sin emplear los grupos de protección Boc) de la síntesis de 4, 1 y 5, y se purificó mediante HPLC.

10 Debe entenderse que, según el protocolo descrito en la presente, puede sintetizarse cualquiera de los compuestos 129-148, según se especifica en la tabla 1 de la presente.

Ejemplo 11: Síntesis en fase sólida de los derivados de 12

15 La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis en fase sólida que emplea el éster bencílico del ácido [2*S*,4*R*-4-carboximetoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico (1) para producir los derivados de 12. Los derivados de 12 se sintetizaron mediante una síntesis de péptidos en fase sólida convencional empleando una resina de tritilo y se purificaron mediante HPLC.

Debe entenderse que, según el protocolo descrito en la presente, puede sintetizarse cualquiera de los compuestos 149-157, según se especifica en la tabla 1 de la presente.

20 También es posible emplear derivados de los materiales de partida 1, 3, 8 y 7 en el ejemplo 6, 8, 10 y 11 para producir otros derivados de los compuestos descritos en la tabla 1, empleando los protocolos descritos. Estos pequeños cambios en los materiales de partida 1, 3, 8 y 7 pueden ser realizados por cualquier experto en la técnica, más concretamente por cualquier químico orgánico.

Ejemplo 12: Caracterización biológica de los compuestos

1. Ensayos de unión al receptor de integrina

25 Se determinaron los valores de CI50 de inhibidores seleccionados empleando estudios de ELISA competitivo mediante la inhibición de la unión de la integrina con el ligando más activo de la integrina. Las concentraciones óptimas de la integrina y el ligando se seleccionaron a partir de estudios de unión de ELISA con concentraciones variables de ambos para obtener una proporción de señal al ruido óptima para posteriores estudios. Los estudios de CI50 se realizaron con una concentración fija de ligando e integrina y una dilución en serie del inhibidor. Las placas se midieron con un lector SpectraMax Plus (Molecular Devices). Las curvas de inhibición resultantes se analizaron empleando el programa informático Soft-MaxPro 4.0, y el punto de inflexión indica el valor de CI50.

La fibronectina y la vitronectina se obtuvieron en Sigma, el fibrinógeno en Calbiochem (EMD Biosciences, Darmstadt, Alemania). La fusión de Fc-dominio extracelular de la integrina alfa5beta1 se expresó y se purificó como se describe en Coe, 2001, JBC, 276, 35854. Las integrinas alfavbeta3 y alfavbeta5 se obtuvieron en Chemicon (Chemicon Europe, Alemania) y alfallbbeta3 en Kordia (Kordia Life Science, Leiden, Países Bajos).

35 1.1. Ensayo de unión de fibronectina-alfa5beta1

La fibronectina se diluyó con tampón de revestimiento (Na₂CO₃ 15 mM, NaHCO₃ 35 mM, pH 9,6) y se revistieron placas Nunc-Immuno Maxisorp (Nalge Nunc Europe Ltd.) con 100 µl/pocillo durante la noche a 4 °C. Después de retirar la disolución de revestimiento, las placas se lavaron 3 veces con tampón 1 (Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 150 mM, MnCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml) y se bloquearon con 100 µl de tampón de bloqueo (BSA al 3% en PBS, Tween20 al 0,1%) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de lavar las placas bloqueadas (3 veces) con el tampón 1 se añadió la integrina (50 µl) y el inhibidor (dilución en serie en el tampón 1) o tampón 1 (50 µl) a los pocillos y se incubó durante una hora a TA. Las placas después se lavaron (3 veces) con el tampón 1 y se incubaron con 100 µl de conjugado de anticuerpo anti-Fc humano-HRP (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) en tampón 1 durante 1 hora a TA. Después de más etapas de lavado (3 veces) con el tampón 1, se añadieron 50 µl de la disolución sustrato de HRP TMB (Seramun, Alemania) a los pocillos. Se detuvo el revelado del color después de 3-5 minutos con 50 µl de H₂SO₄ 1 M. El color revelado se midió a 450 nm y se analizó como se describió anteriormente.

1.2. Ensayo de unión de vitronectina

1.2.1. alfavbeta3

5 La vitronectina se diluyó con tampón de revestimiento (Na₂CO₃ 15 mM, NaHCO₃ 35 mM, pH 9,6) y se revistieron placas Nunc-Immuno Maxisorp con 100 µl/pocillo durante la noche a 4 °C. Después de retirar la disolución de revestimiento, las placas se lavaron 3 veces con tampón 1 (Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 150 mM, MnCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml) y se bloquearon con 100 µl de tampón de bloqueo (BSA al 3% en PBS, Tween20 al 0,1%) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de lavar las placas bloqueadas (3 veces) con el tampón 1 se añadió la integrina alfavbeta3 (50 µl) y el inhibidor (dilución en serie en el tampón 1) o tampón 1 (50 µl) a los pocillos y se incubó durante una hora a TA. Las placas después se lavaron (3 veces) con el tampón 1 y se incubaron con 100 µl de anticuerpo anti-avbeta3 (Pharmingen, BD Bioscience Europa) en tampón 1 durante 1 hora a TA. Las placas se lavaron (3 veces) con tampón 1 y se incubaron durante 1 hora con 100 µl de anticuerpo secundario (conjugado de anti-ratón-HRP, Sigma) en el tampón 1. Después de más etapas de lavado (3 veces) con el tampón 1, se añadieron 50 µl de la disolución sustrato de HRP TMB (Seramun) a los pocillos. Se detuvo el revelado del color después de 3-5 minutos con 50 µl de H₂SO₄ 1 M. El color revelado se midió a 450 nm y se analizó como se describió anteriormente.

1.2.2. alfavbeta5

15 La vitronectina se diluyó con tampón de revestimiento (Na₂CO₃ 15 mM, NaHCO₃ 35 mM, pH 9,6) y se revistieron placas Nunc-Immuno Maxisorp con 100 µl/pocillo durante la noche a 4 °C. Después de retirar la disolución de revestimiento, las placas se lavaron 3 veces con tampón 1 (Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 150 mM, MnCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml) y se bloquearon con 100 µl de tampón de bloqueo (BSA al 3% en PBS, Tween20 al 0,1%) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de lavar las placas bloqueadas (3 veces) con el tampón 1 se añadió la integrina alfavbeta5 (25 µl) y el inhibidor (dilución en serie en el tampón 2: Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 150 mM, MnCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml, Tween20 al 0,05%) o tampón 2 (25 µl) a los pocillos y se incubó durante una hora a TA.

25 Las placas después se lavaron (3 veces) con el tampón 2 y se incubaron con 50 µl de anticuerpo anti-alfavbeta5 (Chemicon) en tampón 2 durante 1 hora a TA. Las placas se lavaron (3 veces) con tampón 2 y se incubaron durante 1 hora con 50 µl de anticuerpo secundario (conjugado de anti-ratón-HRP, Sigma) en el tampón 2. Después de más etapas de lavado (3 veces) con el tampón 2, se añadieron 50 µl de la disolución sustrato de HRP TMB (Seramun) a los pocillos. Se detuvo el revelado del color después de 3-5 minutos con 50 µl de H₂SO₄ 1 M. El color revelado se midió a 450 nm y se analizó como se describió anteriormente.

1.3. Ensayo de unión de fibrinógeno-alfallbeta3

30 El fibrinógeno se diluyó con tampón de revestimiento (Na₂CO₃ 15 mM, NaHCO₃ 35 mM, pH 9,6) y se revistieron placas Nunc-Immuno Maxisorp con 100 µl/pocillo durante la noche a 4 °C. Después de retirar la disolución de revestimiento, las placas se lavaron 3 veces con tampón 1 (Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 150 mM, MnCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml) y se bloquearon con 100 µl de tampón de bloqueo (BSA al 3% en PBS, Tween20 al 0,1%) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de lavar las placas bloqueadas (3 veces) con el tampón 1 se añadió la integrina alfallbeta3 (50 µl) y el inhibidor (dilución en serie en el tampón 3: Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 150 mM, MnCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂), o tampón 3 (50 µl) a los pocillos y se incubó durante una hora a TA. Las placas después se lavaron (3 veces) con el tampón 3 y se incubaron con 100 µl de anticuerpo anti-alfallbeta3 (anti-CD41b, Pharmingen) en tampón 3 durante 1 hora a TA. Las placas se lavaron (3 veces) con tampón 3 y se incubaron durante 1 hora con 100 µl de anticuerpo secundario (conjugado de anti-ratón-HRP, Sigma) en el tampón 3. Después de más etapas de lavado (3 veces) con el tampón 3, se añadieron 50 µl de la disolución sustrato de HRP TMB (Seramun) a los pocillos. Se detuvo el revelado del color después de 3-5 minutos con 50 µl de H₂SO₄ 1 M. El color revelado se midió a 450 nm y se analizó como se describió anteriormente.

Los resultados de los diversos ensayos realizados con algunos de los compuestos según la presente invención se muestran como valores de CI50 en la tabla 2.

Tabla 2

| Valores de CI50 de compuestos seleccionados con diferentes integrinas | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Compuesto n.º | CI ₅₀ de alfa5beta1 en nM | CI ₅₀ de alfavbeta3 en nM | CI ₅₀ de alfavbeta5 en nM | CI ₅₀ de alfallbeta3 en nM |
| 5 | 3,7 | 11,6 | 230 | 9000 |
| 71 | 2,4 | aprox. 30.000 | >50.000 | >50.000 |

ES 2 530 056 T3

| | | | | |
|----|------|---|---|---|
| 44 | 5,8 | - | - | - |
| 38 | 11,9 | - | - | - |

Tabla 3

| Actividades de unión de compuestos seleccionados con la integrina alfa5beta1 determinadas según el método descrito en la anterior sección 1.1 | |
|---|-------|
| Basándose en las actividades de unión, los diversos compuestos descritos en la presente pueden agruparse como sigue: | |
| Grupo A: menor que 10 nM | |
| Grupo B: entre 10 nM y 500 nM | |
| Grupo C: mayor que 500 nM | |
| Compuesto n.º | Grupo |
| 5 | A |
| 31 | A |
| 35 | B |
| 36 | B |
| 38 | B |
| 41 | A |
| 44 | A |
| 63 | C |
| 69 | C |
| 71 | A |
| 74 | B |
| 86 | C |
| 90 | A |
| 91 | A |
| 92 | A |
| 96 | A |
| 97 | A |
| 104 | B |

| | |
|-----|---|
| 106 | B |
| 117 | A |
| 118 | A |
| 126 | C |
| 127 | B |
| 148 | A |

2. Ensayos de inhibición celular

2.1. Ensayo de adhesión celular con K562

5 Las células de eritroleucemia K562 se obtuvieron de the German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH (DMSZ, Braunschweig, Alemania). Las células se cultivaron en medio RPMI que contenía suero de ternera fetal al 10%, glutamina 2 mM y penicilina-estreptomina 100 U/ml (todo de Biochrom AG, Alemania).

10 Los ensayos de adhesión celular se realizaron en placas Nunc-Immuno Maxisorp de 96 pocillos. Los pocillos se revistieron durante 1 h a 37 °C con partes alícuotas de 100 µl de fibronectina (10 µg/ml en disolución salina tamponada con fosfato, fragmento de 120 kDa, Chemicon Europe, Alemania), y después se bloquearon con BSA termodesnaturalizado 10 mg/ml en tampón fosfato durante 30 min.

15 Las células K562 se resuspendieron hasta 4×10^6 células/ml en 150 ml de NaCl, Hepes 25 mM, EDTA 2 mM, pH 7,4, y se incubaron durante 30 min a 37 °C. Como siguiente etapa, las células se lavaron dos veces con el mismo tampón. Después se añadieron partes alícuotas de 100 µl de células a partes alícuotas de 100 µl del mismo tampón, con la adición de MgCl₂ 4 mM, PMA 100 mM y diferentes concentraciones de compuestos. Estas muestras se preincubaron durante 30 min a 37 °C. Después de esto se trasladaron partes alícuotas de 100 µl a las placas de microtitulación y se dejó que las células se adhirieran al sustrato durante 20 min a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Para determinar el valor de referencia para una unión del 100%, las células se sembraron sobre pocillos revestidos con poli-L-lisina (disolución al 0,01%) y para la detección de la unión mínima, las células se sembraron en pocillos no revestidos.

20 Las células adherentes después se fijaron mediante la adición de glutaraldehído al 5% (100 µl/pocillo) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de tres etapas de lavado con tampón fosfato, las células se tiñeron con violeta cristal (al 0,1% en tampón MES 200 mM, pH 6,0) durante 1 h a temperatura ambiente. El exceso de tinte se retiró mediante tres lavados con tampón fosfato, y el tinte unido se solubilizó con 100 µl de ácido acético al 10%.

25 Después se midió la absorbancia de cada pocillo a 570 nm empleando el lector SpectraMax Plus. Cada muestra se ensayó por cuadruplicado, y se restó la unión mínima de todas las mediciones.

El resultado se muestra en la figura 6. Como puede observarse en la figura 6, el compuesto 71 y otros compuestos del grupo de actividad A son significativamente activos para inhibir la adhesión celular en el ensayo descrito anteriormente a 0,5 µM.

3. Estudios *in vivo*

30 3.1. Angiogénesis retiniana fisiológica en ratas recién nacidas

Las ratas nacieron con una retina completamente avascular, apareciendo el desarrollo vascular retiniano fisiológico de una manera centrípeta en las primeras dos semanas de vida. En el día postnatal P6, aproximadamente 65% están fisiológicamente vascularizadas, siendo la vascularización completa para P10-P14.

35 Se emplearon ratas Sprague-Dawley según protocolos que están en conformidad con las instrucciones de Association for Research in Vision and Ophthalmology sobre el uso de animales en la investigación oftálmica.

Cachorros de rata en las primeras 24 h del nacimiento se inyectaron por vía intravitreal en P1 con 3 µl del compuesto seleccionado en disolución salina. La misma inyección se repitió en P3. Los controles incluyen vehículo

inyectado, así como ojos no inyectados. Los animales se sacrificaron mediante decapitación en P6. Tras el sacrificio, los ojos fueron extraídos y fijados en formaldehído fosfato tamponado al 10% (Fisher Scientific) durante 30 minutos a TA. Las retinas se diseccionaron y después se fijaron en metanol durante 10 minutos a -20 °C. Las retinas se lavaron con Triton X-100 al 1% en PBS y se incubaron durante la noche con una disolución 1/100 de lectina de *Griffonia simplicifolia* conjugada con TRITC (Sigma-Aldrich) en Triton X-100 al 1% en PBS. Después de lavar con PBS, las retinas se montaron sobre un plano, se visualizaron y se fotografiaron con un microscopio epifluorescente (Nikon) y un montaje de cámara digital (Act1). El porcentaje de área vascularizada total se calculó como porcentaje del área vascularizada frente a la superficie específica total (Adobe-Photoshop).

Los resultados se representan en la figura 7. Bajo la influencia del compuesto 5, la angiogénesis retiniana se redujo significativamente comparado con los ojos tratados con vehículo o no tratados.

3.2. Angiogénesis corneal en ratones

Inducción de neovascularización en la córnea: Ratones de un mes de edad (C57) fueron anestesiados con una mezcla de Rompun y Ketanest. Para la anestesia local de los ojos se empleó Novesine (al 0,4%, Novartis). La neovascularización fue inducida por la aplicación de 2 µl de NaOH 0,15 M a la córnea de cada ratón, y el epitelio corneal y limbal fue raspado con un cuchillo corneal Tooke (Arista Surgical Supply, Nueva York). Para evitar la infección, los ojos fueron tratados con un ungüento antibiótico. Tratamiento: 7-10 días después de la inducción de la neovascularización se implantaron por vía intraperitoneal minibombas osmóticas (Alzet, modelo 2001, Alza Corporation, Mountain View, CA). Los ratones fueron implantados con bombas que contenían el compuesto de ensayo o vehículo, respectivamente. La velocidad de la bomba era de 1,0 µl/h. El tratamiento se realizó durante 7 días.

Visualización de los vasos: Al final del experimento, los ratones fueron eutanizados empleando CO₂. Las córneas se montaron sobre un plano y se tiñeron con anticuerpo anti-CD31 FITC para detectar las células endoteliales. Después las córneas se fijaron durante 20 min en acetona enfriada en hielo (al 100%). Después de lavar 2-3 veces con PBS, las córneas se incubaron durante la noche a 4 °C con anticuerpos acoplados a fluorescencia (anti-CD31-FITC (558738, BD Pharmingen) en PBS con BSA al 2%). Después de la incubación, las córneas se lavaron durante 5-10 min en PBS y se sumergieron en medio de montaje (Sigma). Se cuantificó la neovascularización corneal empleando un microscopio de fluorescencia y un programa informático de digitalización (Zeiss Improvisation OpenLab, imagen NIH).

Los compuestos del grupo de actividad A fueron capaces de inhibir significativamente la neovascularización corneal en ratones.

3.3. Angiogénesis retiniana inducida por oxígeno en ratas

Animales: Se emplearon ratas Sprague-Dawley según un protocolo en conformidad con las instrucciones de Association for Research in Vision and Ophthalmology sobre el uso de animales en la investigación oftálmica.

Cachorros de rata fueron expuestos a 8 ciclos de hiperoxia (80% de O₂, 21 h), hipercapnia (10% de CO₂) e hipoxia (8% de O₂, 1 h) con un retorno gradual a 80% de O₂ desde P1 a P8 (modificación del modelo de Holmes *et al.*: Holmes, 1996, Curr. Eye Res., 15, 403; Holmes, 1997, Curr. Eye Res., 16, 725). Las ratas fueron devueltas al aire ambiental y se evaluó la neovascularización en P13, después de 5 días de isquemia relativa.

Administración del fármaco: Cachorros de rata fueron inyectados durante la fase isquémica que sigue a la exposición al oxígeno. Los cachorros de rata fueron inyectados con 5 µl de compuesto de ensayo (en el ojo derecho) y vehículo (en el ojo izquierdo) en P9 y P11, y se sacrificaron en P13.

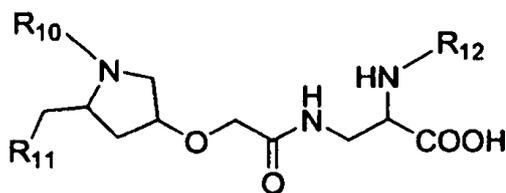
Cuantificación de la neovascularización intravitreal: Después del sacrificio, los ojos se retiraron y se fijaron en formaldehído fosfato tamponado al 10% (Fisher Scientific) durante 30 min a temperatura ambiente. Las retinas se diseccionaron y después se fijaron en metanol durante 10 min a -20 °C. Las retinas se lavaron con Triton X-100 al 1% en PBS y se incubaron durante la noche con una disolución 1/100 de lectina de *Griffonia simplicifolia* conjugada con TRITC (Sigma-Aldrich) en Triton X-100 al 1% en PBS. Después de lavar con PBS, las retinas se montaron sobre un plano, se visualizaron y fotografiaron con un microscopio epifluorescente (Nikon) y un montaje de cámara digital (Act-1). Se contaron las horas de reloj de neovascularización anómala.

Análisis estadístico: Se determinaron las diferencias estadísticamente significativas entre el ojo tratado y no tratado del mismo animal mediante un ensayo de la t apareado.

Los compuestos del grupo de actividad A fueron capaces de inhibir significativamente la neovascularización inducida por oxígeno en ratas.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula (VIII):



VIII

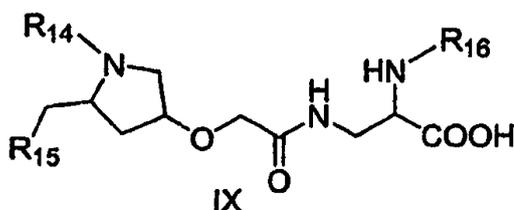
en la que R₁₀ es -CO-R₁₃ o -CO-O-R₁₃,

en la que R₁₁ es una piridin-2-ilamina sustituida,

5 en la que R₁₂ es -CO-R₁₃, -SO₂-R₁₃, y

en la que R₁₃ es un radical seleccionando del grupo que comprende alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

2.- Un compuesto que tiene la fórmula (IX):



IX

10 en la que R₁₄ es 3,3-dimetilbutirilo o 3-carboxifenilo,

en la que R₁₅ es piridin-2-ilamina, 4-metoxipiridin-2-ilamina,

en la que R₁₆ es -CO-R₁₇, y

en la que R₁₇ es mesitileno o 1-metilciclohexilo.

15 3.- Un compuesto que es el compuesto 46: ácido 3-{2-[1-bencilcarbamoil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico.

4.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende:

compuesto 5: éster bencílico del ácido [2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

20 compuesto 9: ácido 2-[1-fenilacetil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 10: éster bencílico del ácido (2-bencensulfonilamino-2-carboxietilcarbamoil)metoxi-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

25 compuesto 13: éster butílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 14: ácido 3-{2-[1-(3-fenilpropionil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 29: ácido 3-{2-[1-(2-metilpentanoil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

30 compuesto 30: ácido 3-{2-[1-(3-ciclopentilpropionil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

- compuesto 31: ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 32: ácido 3-{2-[1-ciclohexancarbonil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 5 compuesto 33: ácido 3-{2-[5-(piridin-2-ilaminometil)-1-(3,5,5-trimetilhexanoil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 34: ácido 3-{2-[5-(piridin-2-ilaminometil)-1-(2-tiofen-2-ilacetil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 10 compuesto 35: ácido 3-{2-[1-(2-ciclopentilacetil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 36: ácido 3-{2-[1-[2-(3-metoxifenil)acetil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 37: ácido 3-{2-[1-isobutiril-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 15 compuesto 38: ácido 3-{2-[1-propionil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 39: ácido 3-{2-[1-(2-fenoxiacetil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 20 compuesto 40: ácido 3-{2-[1-benzoil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 41: éster isobutílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 42: éster etílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 25 compuesto 43: éster hexílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 44: éster prop-2-inílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 30 compuesto 45: éster but-3-enílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 52: ácido 3-{2-[1-acetil-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 53: éster metílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 35 compuesto 54: ácido 3-{2-[1-[2-(2-metoxietoxi)acetil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 55: éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 40 compuesto 56: éster 4-clorobencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 57: ácido 3-{2-[1-[3-(4-fluorofenil)propionil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 58: ácido 3-{2-[1-[3-(4-clorofenil)propionil]-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- 45 compuesto 59: éster bencílico del ácido 4-[[2-etoxicarbonil-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 60: ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-

trimetilbenzoilamino)propiónico

compuesto 63: ácido 3-{2-[1-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluorooctanoil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

5 compuesto 64: ácido 3-{2-[1-(3,5-bis-trifluorometilbenzoil)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico

compuesto 65: ácido 3-{2-[1-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-3-iloxi]acetilamino}-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]propiónico

compuesto 66: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico

10 compuesto 67: éster bencílico del ácido 4-{[2-(butan-1-sulfonilamino)-2-carboxietilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 68: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-fenilmetansulfonilaminoetilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

15 compuesto 69: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-metansulfonilaminoetilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 70: éster bencílico del ácido 4-{[2-benzoilamino-2-carboxietilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 71: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

20 compuesto 72: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-fenilacetilaminoetilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 73: éster bencílico del ácido 4-{[2-(bifenil-4-carbonil)amino]-2-carboxietilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

25 compuesto 74: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(3-fenilpropionilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 83: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(2-trifluorometilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 84: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(3-trifluorometilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

30 compuesto 85: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(4-trifluorometilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 86: éster bencílico del ácido 4-{[2-(3,5-bis-trifluorometilbenzoilamino)-2-carboxietilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

35 compuesto 87: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(2-metilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 88: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(2-metoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 89: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(4-metilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

40 compuesto 90: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(2,6-dimetoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 91: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(ciclohexancarboxilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

45 compuesto 92: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(2,6-dimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 93: éster bencílico del ácido 4-{[2-carboxi-2-(3,5-dimetilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi}-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico

- compuesto 94: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3,4,5-trimetoxibenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 95: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-fluorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 5 compuesto 96: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-nitrobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 97: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-clorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 10 compuesto 98: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-diclorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 99: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,6-difluorobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 100: éster bencílico del ácido 4-((2-carboxi-2-[(3-metiltiofen-2-carbonil)amino]etilcarbamoil)metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 15 compuesto 101: éster bencílico del ácido 4-((2-carboxi-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]etilcarbamoil)metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 102: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3-metil-2-fenilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 20 compuesto 103: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-etilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 104: éster bencílico del ácido 4-((2-[(bifenil-2-carboxil)amino]-2-carboxietilcarbamoil)metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 105: éster bencílico del ácido 4-((2-carboxi-2-[(2-metilciclohexancarboxil)amino]etilcarbamoil)metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 25 compuesto 106: éster bencílico del ácido 4-((2-carboxi-2-[(1-fenilciclopropanecarboxil)amino]etilcarbamoil)metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 107: éster bencílico del ácido 4-((2-carboxi-2-[(1-fenilciclopentanecarboxil)amino]etilcarbamoil)metoxi)-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 30 compuesto 108: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,2-diciclohexilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 109: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-dimetilaminobenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 110: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-difluorometilsulfanilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 35 compuesto 111: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-metilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 112: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3-ciclopentilpropionilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 40 compuesto 113: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(ciclobutancarboxilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 114: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3,3-dimetilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 115: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(3,5,5-trimetilhexanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 45 compuesto 116: éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-propionilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 117: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,2-dimetilpropionilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-

- ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 118: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,2-dimetilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 5 compuesto 119: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(ciclopropancarboxilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 120: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-ciclopentilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 121: éster bencílico del ácido 4-[(2-carboxi-2-isobutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 10 compuesto 122: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-ciclohexilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 123: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-propilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 15 compuesto 124: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(4-metilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 125: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2-cicloheptilacetilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 126: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-triisopropilbenzoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 20 compuesto 127: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(4-fenilbutirilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 128: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(5-fenilpentanoilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico
- 25 compuesto 131: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-cloropiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 134: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 136: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 30 compuesto 137: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(6-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 138: éster bencílico del ácido 2-[(6-aminopiridin-2-ilamino)metil]-4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]pirrolidin-1-carboxílico
- 35 compuesto 139: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 141: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(5-fenilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 142: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metilpiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 40 compuesto 143: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- compuesto 144: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-[(4-cloropiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico
- 45 compuesto 145: ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)propiónico
- compuesto 146: ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-iloxi}acetilamino)-2-(2,4,6-trimetilbenzoilamino)propiónico

compuesto 147: éster bencílico del ácido 4-({2-carboxi-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]etilcarbamoil}metoxi)-2-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-1-carboxílico

compuesto 148: ácido 3-(2-{1-(3,3-dimetilbutiril)-5-[(4-metoxipiridin-2-ilamino)metil]pirrolidin-3-ilo}acetilamino)-2-[(1-metilciclohexancarboxil)amino]propiónico

5 compuesto 157: éster bencílico del ácido 4-[[2-carboxi-2-(2,4,6-trimetilbencensulfonilamino)etilcarbamoil]metoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)pirrolidin-1-carboxílico.

5.- Uso *in vitro* de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un inhibidor de una integrina.

6.- El uso según la reivindicación 5, en el que la integrina es la integrina alfa5beta1.

10 7.- El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad.

8.- El uso de un compuesto según la reivindicación 7, en el que el medicamento es para una enfermedad mediada por la integrina alfa5beta1 o que implica a esta.

15 9.- El uso según la reivindicación 7 u 8, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que comprende enfermedades basadas en una angiogénesis patológica y/o enfermedades basadas en la interacción de una integrina con un ligando.

10.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la enfermedad está relacionada con un tejido ocular, la piel, articulaciones, neoplasmas, tejido sinovial, tejido intestinal y/o tejido óseo.

11.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la enfermedad es la retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad o degeneración macular.

20 12.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la enfermedad es hemangioma o psoriasis.

13.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la enfermedad es la artritis reumatoide y/u osteoartritis.

14.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la enfermedad es un neoplasma maligno.

15.- El uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad es el neoplasma maligno es un carcinoma.

25 16.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

17.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la enfermedad es una enfermedad infecciosa.

30 18.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 y 16, en el que la enfermedad es una enfermedad seleccionada del grupo que comprende gingivitis, enfermedad del intestino inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y trombosis coronaria.

19.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 y 17, en el que la enfermedad es una infección provocada por hongos, bacterias y/o virus, o que implica a estos.

20.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la enfermedad es un trastorno proliferativo celular no neoplásico.

35 21.- El uso según la reivindicación 20, en el que el trastorno proliferativo celular no neoplásico es la fibrosis.

22.- El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración macular y/o neoplasmas.

23.- El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como una herramienta de diagnóstico, o para la fabricación de una herramienta de diagnóstico.

40 24.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 23, en el que compuesto comprende otro resto, que está unido al compuesto y que se selecciona del grupo que consiste en un resto dirigido, un resto de transporte y un resto de detección.

25.- El uso según la reivindicación 24, en el que el otro resto está conjugado con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

45 26.- El uso según la reivindicación 24 o 25, en el que el resto de detección es un marcador, en el que el marcador se selecciona del grupo que comprende marcadores de radionúclidos, material paramagnético, material atenuante de

rayos X, inmunomarcadores, marcadores coloreados, marcadores quimioluminiscentes, marcadores luminiscentes, marcadores fluorescentes, sustratos de enzimas, enzimas y marcadores complejados con iones detectables.

- 5 27.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en el que la herramienta de diagnóstico se emplea en un método de formación de imágenes *in vivo* y/o un método de formación de imágenes *ex vivo*, seccionado del grupo que consiste en la formación de imágenes de radionúclidos, tomografía de emisión de positrones, tomografía axial computerizada, formación de imágenes de resonancia magnética, luminiscencia, fluorescencia y quimioluminiscencia.
- 10 28.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que el resto es un resto dirigido, en el que el resto dirigido es un resto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que comprende citotoxinas, compuestos quimioterapéuticos, anticuerpos, radionúclidos y proteínas citotóxicas.
- 29.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que el resto dirigido se selecciona del grupo que comprende anticuerpos, moléculas conectoras y liposomas.
- 30.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 31.- La composición farmacéutica según la reivindicación 30, que comprende otro compuesto farmacéuticamente activo.
- 32.- La composición farmacéutica según la reivindicación 30 o 31, en la que el compuesto está presente como una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente activo.
- 20 33.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, en la que el compuesto está solo o está en combinación con cualquiera de los ingredientes de la composición presentes en una multitud de dosificaciones individuales y/o formas de administración.
- 34.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en la que la enfermedad se selecciona de enfermedades mediadas por la integrina alfa5beta 1 o que implican a esta.
- 25 35.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en la que la enfermedad es cualquiera de las enfermedades definidas en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21.
- 36.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35, para su uso en el tratamiento de una enfermedad junto con otro método de tratamiento para una enfermedad.
- 30 37.- La composición farmacéutica según la reivindicación 36, en la que el otro método de tratamiento se selecciona del grupo que comprende quimioterapia, terapia antihormonas, terapia de radiación, terapia fotodinámica, cirugía, y terapia antiangiogénica.
- 35 38.- Un compuesto para su uso en un método para tratar un estado asociado a una integrina en un sujeto, en el que el compuesto es un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, y en el que dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto, de modo que se trata dicho estado asociado a una integrina.
- 39.- El compuesto según la reivindicación 38, en el que la integrina es la integrina alfa5beta1.
- 40.- Un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad en un sujeto, en el que el compuesto es un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, y en el que dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto, de modo que se trata la enfermedad.
- 40 41.- El compuesto según la reivindicación 40, en el que la enfermedad es cualquiera de las enfermedades definidas en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21.

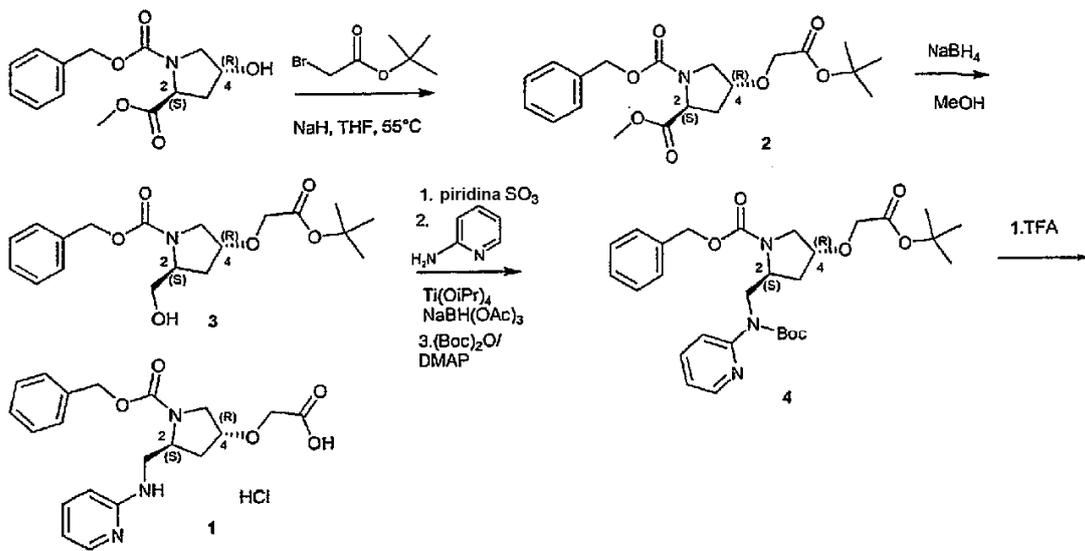


Fig. 1

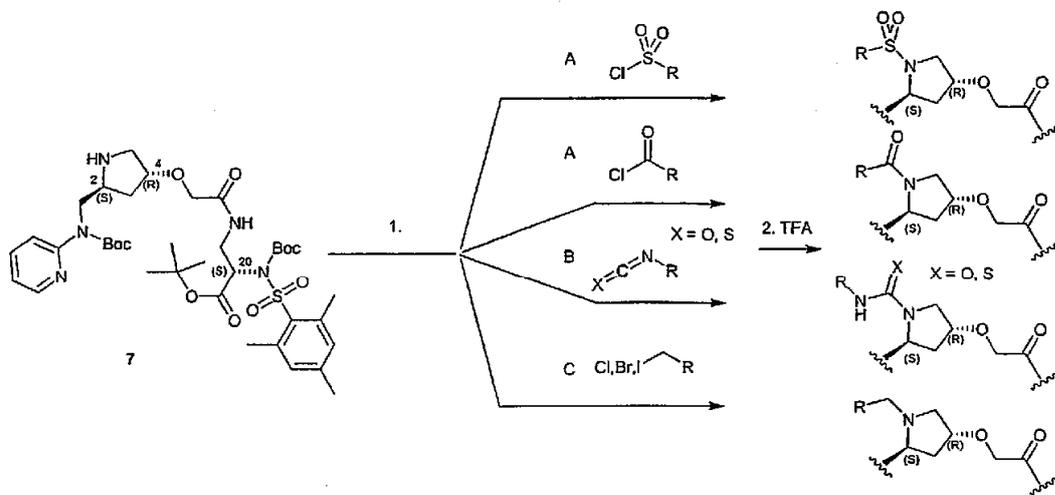


Fig. 2

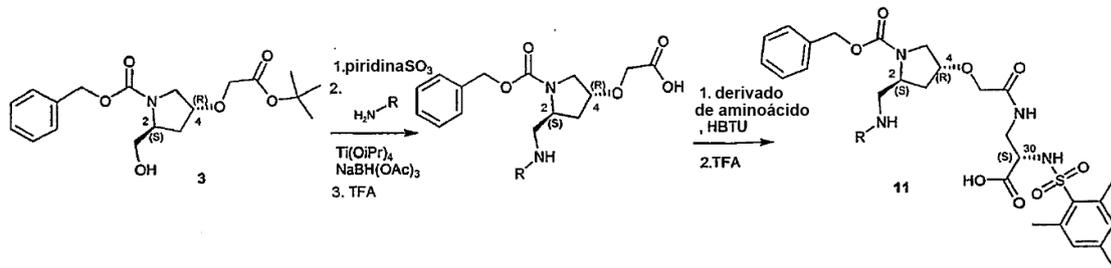


Fig. 4

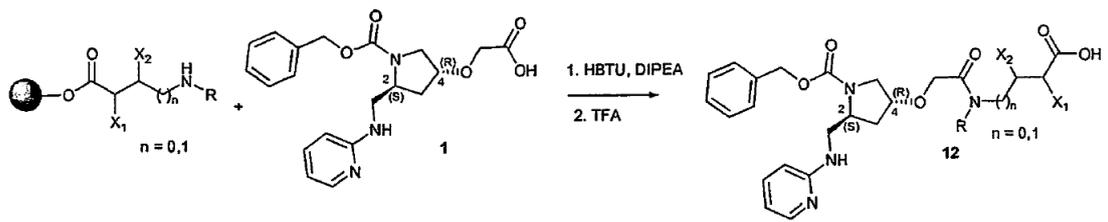


Fig. 5

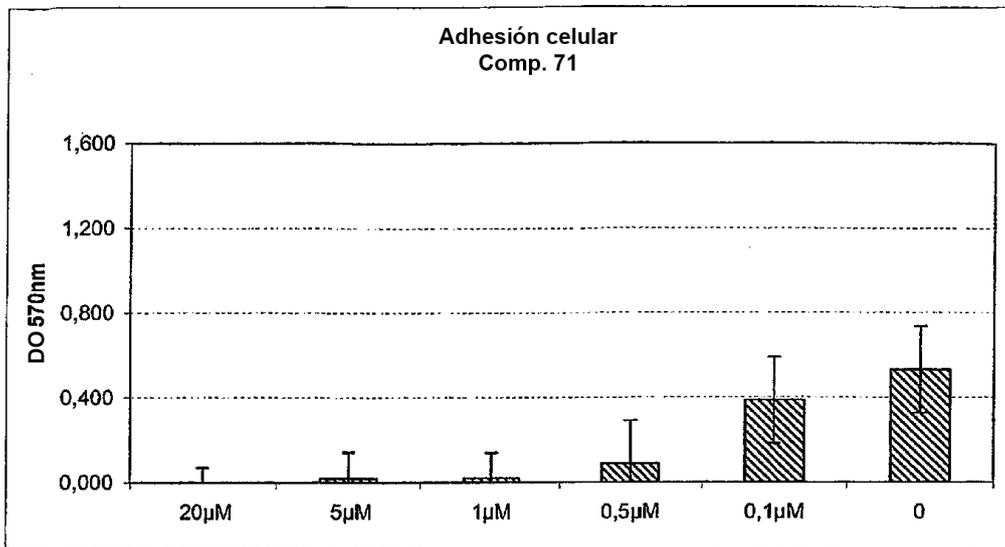


Fig. 6

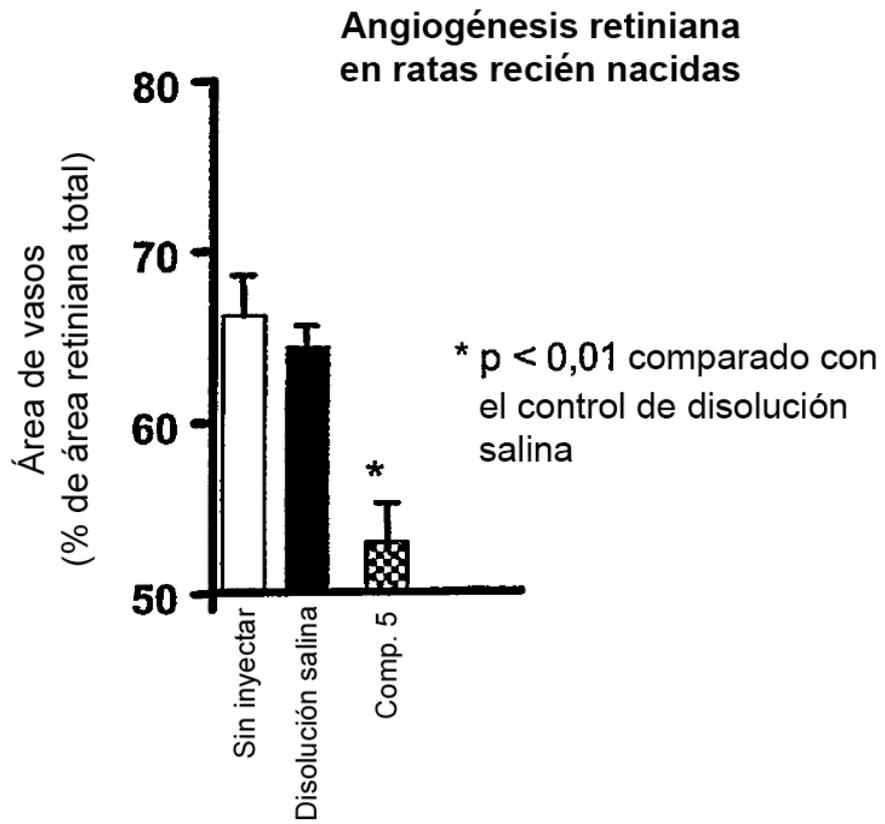


Fig. 7