



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 252**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **99952566 .0**
86 Fecha de presentación : **14.10.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1124824**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2001**

54 Título: **Derivados de cromenona y cromanona como inhibidores de integrina.**

30 Prioridad: **30.10.1998 DE 198 50 131**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Postfach
64271 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Fittschen, Claus;**
Goodman, Simon;
März, Joachim;
Raddatz, Peter y
Wiesner, Matthias

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 292 252 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).

ES 2 292 252 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de cromenona y cromanona como inhibidores de integrina.

5 La invención se refiere a compuestos seleccionados a partir del grupo

- a) (2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)propil]4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-pro-oxicarboxamido)-propionato de etilo,
- 10 b) ácido (2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico,
- c) ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico,
- 15 d) (2S)-3-{2-[3-(1H-bencimidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propionato de etilo,
- e) ácido (2S)-3-{2-[3-(1H-bencimidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico,
- 20 f) ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-butilsulfonamido-propiónico,
- g) ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-bencilsulfonamido-propiónico,

25 así como sus sales inofensivas desde el punto fisiológico, y solvatos.

Por ejemplo por la WO 94/29273, la WO 96/00730 y la WO 96/18602 son conocidos compuestos similares.

30 La invención tomaba como base la tarea de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en especial aquellos que se pueden emplear para la obtención de medicamentos.

Se encontró que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas, con buena compatibilidad. Estos actúan sobre todo como inhibidores de integrina, inhibiendo en especial las interacciones de los receptores de integrina α_v con ligandos. Los compuestos muestran especial eficacia en el caso de integrinas $\alpha_v\beta_3$, y $\alpha_v\beta_5$. Los compuestos son muy especialmente eficaces como antagonistas del receptor de adhesión para el receptor de vitronectina $\alpha_v\beta_3$.

40 Esta acción se puede identificar, por ejemplo, según el método que se describe por J. W. Smith *et al.* en J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 y 12267-12271.

B. Felding-Habermann y D.A. Cheresh describen en curr. Opin. Cell. Biol. 5, 864 (1993) los significados de integrinas como receptor de adhesión para los más diversos fenómenos y cuadros patológicos, especialmente en relación al receptor de vitronectina $\alpha_v\beta_3$.

45 Se describe la dependencia de la formación de angiogénesis con la interacción entre integrinas vasculares y proteínas matriz extracelulares por P. C. Brooks, R. A. Clark y D. A. Cheresh en Science 264, 569-71 (1994).

Se describe la posibilidad de inhibición de esta interacción y, por consiguiente, de introducción de apoptosis (muerte celular programada) de células angiogénicas vasculares a través de un péptido cíclico por P. C. Brooks, A. M. Montgomery, M. Rosenfeld, R. A. Reisfeld, T. -Hu, G. Klier y D. A. Cheresh en Cell 79, 1157-64 (1994).

55 La identificación experimental de que también los compuestos según la invención impiden la adhesión de células vivas a las correspondientes proteínas matriz, y correspondientemente también impiden la adhesión de células tumorales a proteínas matriz, se puede efectuar en un ensayo de adhesión celular, que se lleva a cabo análogamente al método de F. Mitjans y de J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995).

P.C. Brooks *et al.* describen en J. Clin. Invest. 96, 1815-1822 (1995) antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ para el combate de cáncer y para el tratamiento de enfermedades angiogénicas inducidas por tumores.

60 Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I según la invención se pueden emplear como principios activos farmacéuticos en especial para el tratamiento de enfermedades tumorales, osteoporosis, enfermedades osteolíticas, así como para la supresión de angiogénesis.

65 Los compuestos de la fórmula I, que bloquean la interacción de receptores de integrina y ligandos, como por ejemplo de fibrinógeno en el receptor de fibrinógeno (glicoproteína IIb/IIIa), impiden, como antagonistas de GPIIa/IIIa, la propagación de células tumorales a través de metástasis. Esto se justifica mediante las siguientes observaciones. La propagación de células tumorales de un tumor local al sistema vascular se efectúa a través de la formación de

ES 2 292 252 T3

microagregados (microtrombos) mediante interacción de células tumorales con plaquetas sanguíneas. Las células tumorales están apantalladas mediante la protección en el microagregado, y no se identifican por las células del sistema inmunitario.

5 Los microagregados se pueden fijar a las paredes vasculares, mediante lo cual se facilita una penetración adicional de células tumorales en el tejido. Ya que la formación de microtrombos mediante enlace de fibrinógeno a los receptores de fibrinógeno se transmite a plaquetas sanguíneas activadas, los antagonistas de GPIIa/IIIb se pueden considerar inhibidores de metástasis eficaces.

10 Los compuestos de la fórmula I inhiben, además de la formación de fibrinógeno, fibronectina, y del factor de Willebrand en el receptor de fibrinógeno de plaquetas sanguíneas, también el enlace de otras proteínas adhesivas, como vitronectina, colágeno y laminina, en los correspondientes receptores sobre la superficie de diferentes tipos celulares. Estos impiden en especial la producción de trombos de plaquetas sanguíneas, y se pueden emplear, por lo tanto, para el tratamiento de trombosis, apoplejía, infarto de corazón, inflamaciones y arteriosclerosis.

15 Las propiedades de los compuestos se pueden identificar también según métodos que se describen en la EP-A1-0 462 960. La inhibición del enlace de fibrinógeno en el receptor de fibrinógeno se puede identificar según el método que se describe en la EP-A1-0 381 033.

20 La acción inhibitoria de la agregación de trombocitos se puede identificar *in vitro* según el método de Born (Nature 4832, 927-929, 1962).

Correspondientemente, son objeto de la invención compuestos según la reivindicación 1, y/o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico y solvatos como antagonistas de GPIIb/IIIa para el combate de trombosis, infarto, enfermedades cardíacas coronarias y arteriosclerosis.

25 Además son objeto de la invención los compuestos según la reivindicación 1 y sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico y solvatos para la obtención de un medicamento para empleo como inhibidores de integrina. En especial son objeto de la invención compuestos según la reivindicación 1, y/o sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico y solvatos, para la obtención de un medicamento para el combate de enfermedades angiogénicas patológicas, tumores, osteoporosis, inflamaciones e infecciones.

30 Se pueden emplear los compuestos según la invención como principios activos farmacéuticos en la medicina humana y veterinaria, en especial para la profilaxis y/o terapia de trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, enfermedades tumorales, enfermedades osteolíticas, como osteoporosis, enfermedades angiogénicas patológicas, como por ejemplo inflamaciones, enfermedades oftalmológicas, retinopatía diabética, degeneración macular, miopía, histoplasmosis ocular, artritis reumática, osteoartritis, glaucoma rubeótico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, arteriosclerosis, psoriasis, restenosis tras angioplastia, infección viral, infección bacteriana, infección fúngica, en el caso de fallo renal agudo, y en el caso de cicatrización para el apoyo de procesos de curación.

35 Además se pueden emplear los compuestos como sustancias de acción antimicrobiana en operaciones donde se emplean biomateriales, implantes, catéteres o marcapasos. En este caso actúan como antisépticos. Se puede identificar la eficacia de la actividad antimicrobiana mediante el procedimiento descrito por P. Valentin-Weigund *et al.*, en Infection and Immunity, 2851-2855 (1988).

45 En los compuestos según la invención también están incluidos solvatos de los compuestos. Se entiende por éstos compuestos de adición, por ejemplo, con agua (hidratos), o alcoholes, como metanol o etanol.

50 Las abreviaturas indicadas anteriormente y a continuación representan:

Ac	acetilo,
BOC	terc-butoxicarbonilo,
55 CBZ o Z	benciloxicarbonilo,
DCCI	diciclohexilcarbodiimida,
60 DMF	dimetilformamida,
DOPA	(3,4-dihidroxifenil)-alanina,
DPFN	nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-formamininio,
65 DMAP	dimetilaminopiridina,

ES 2 292 252 T3

	EDCI	N-etil-N,N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida,
	Et	etilo,
5	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo,
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol,
	Me	metilo,
10	MTB-éter	metil-terc-butiléter,
	Mtr	4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonilo,
15	HONSu	N-hidroxisuccinimida,
	NP	neopentilo,
	OBn	éster bencílico,
20	OBu	éster terc-butílico,
	Oct	octanoilo,
25	OMe	éster metílico,
	OEt	éster etílico,
	Orn	ornitina,
30	POA	fenoxiacetilo,
	TBTU	tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio,
35	TFA	ácido trifluoracético,
	PSS-sal	sal de ácido para-toluenosulfónico,
	Trt	tritilo (trifenilmetilo),
40	Z o CBZ	benciloxicarbonilo.

Por lo demás, los compuestos según la invención, y también las sustancias de partida para su obtención, se obtienen según métodos conocidos en sí, como se describen en la literatura (por ejemplo en las obras standard, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, editorial Georg-Thieme, Stuttgart), y precisamente bajo condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las citadas reacciones. En este caso también se puede hacer uso de variantes conocidas en sí, no mencionadas aquí mas detalladamente.

En caso deseado, los productos de partida también se pueden formar *in situ*, de tal manera que no se aíslen de la mezcla de reacción, sino que se hagan reaccionar adicionalmente de inmediato para dar los compuestos según la invención.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferentemente liberándose los compuestos a partir de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

Los productos de partida preferentes para la solvólisis, o bien hidrogenólisis, son aquellos que corresponden a la fórmula I por lo demás, pero, en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, contienen correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, preferentemente aquellos que, en lugar de un átomo de H que está unido a un átomo de N, portan un grupo protector de amino, en especial aquellos que, en lugar de un grupo NH, portan un grupo R'-N, donde R' significa un grupo protector de amino, y/o aquellos que, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, portan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero, en lugar de un grupo COOH, portan un grupo -COOR'', donde R'' significa un grupo protector de hidroxilo.

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

ES 2 292 252 T3

La expresión "grupo protector de amino" es conocida generalmente, y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino ante reacciones químicas, pero que son fácilmente eliminables después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otro punto de la molécula. De tales grupos son típicos en especial grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo. Ya que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), por lo demás no es crítico su tipo y tamaño; no obstante son preferentes aquellos con 1 - 20, en especial 1 - 8 átomos de carbono. En relación con el presente procedimiento, la expresión "grupo acilo" se debe entender en el más amplio sentido. Esta comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, en especial, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, y sobre todo aralcoxycarbonilo. Son ejemplos de tales grupos acilo alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo, como POA; alcoxycarbonilo, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo, como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferentes son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La eliminación del grupo protector de amino se consigue -según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Como disolventes inertes son apropiados preferentemente ácidos orgánicos, a modo de ejemplo ácidos carboxílicos, como ácido acético, éteres, como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, como DMF, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, además también alcoholes, como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además entran en consideración mezclas de los citados disolventes. Se emplea TFA preferentemente en exceso, sin adición de un disolvente complementario, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70%, en proporción 9 : 1. De modo conveniente, las temperaturas de reacción para la disociación se sitúan entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°; preferentemente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr se puede eliminar preferentemente, por ejemplo, con TFA en diclorometano, o con HCl aproximadamente 3 a 5 n en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC con una disolución aproximadamente al 5 hasta al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Los grupos protectores eliminables mediante hidrogenólisis (por ejemplo CBZ o bencilo) se pueden disociar, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, como paladio, convenientemente sobre un sustrato, como carbono). En este caso son apropiados como disolventes los indicados anteriormente, en especial, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo por regla general a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100°, y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20 - 30°, y 1 - 10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se consigue convenientemente, por ejemplo, en Pd-C al 5 - 10% en metanol, o con formiato amónico (en lugar de H₂) en Pd-C en metanol/DMF a 20 - 30°.

Como disolventes inertes on apropiados, por ejemplo, hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como monometil- o monoetiléter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetiléter de etilenglicol (diglime); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, agua, o mezclas de los citados disolventes.

La transformación de un grupo ciano en un grupo amidino mediante reacción, por ejemplo, con hidroxilamina, y subsiguiente reducción de N-hidroxiamidina con hidrógeno, se efectúa en presencia de un catalizador, como por ejemplo Pd/C. Además es posible substituir un grupo protector de amino por hidrógeno, disociándose el grupo protector, como se describe anteriormente, mediante solvólisis o hidrogenólisis, o liberándose un grupo amino protegido a través de un grupo protector convencional mediante solvólisis o hidrogenólisis.

Para la obtención de compuestos según la invención se puede tratar un correspondiente amino compuesto con un agente de amidación. Como agente de amidación es preferente 1-amidino-3,5-dimetilpirazol (DPFN), que se emplea en especial en forma de su nitrato. Convenientemente se trabaja bajo adición de una base, como trietilamina o etildiiisopropilamina, que en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, por ejemplo agua/dioxano, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferentemente entre 60 y 120°C.

Para la obtención de una amidina según la invención se puede adicionar amoniaco a un nitrilo. La adición se efectúa preferentemente en varias etapas, transformándose de modo conocido en sí a) el nitrilo con H₂S en una tioamida, que se transforma con un agente de alquilado, por ejemplo CH₃I, en el correspondiente S-alquil-imidotioéster, que reacciona por su parte con NH₃ para dar amidina, b) transformándose el nitrilo con un alcohol, por ejemplo etanol en presencia de HCl, en el correspondiente imidoéster, y tratándose este con amoniaco, o c) haciéndose reaccionar el nitrilo con litio-bis-(trimetilsilil)-amida, e hidrolizándose a continuación el producto.

ES 2 292 252 T3

Además, los grupos aminolibres se pueden acilar de modo habitual con un cloruro o anhídrido de ácido, o alquilar con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un disolvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°.

5 Se puede transformar una base según la invención con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, a modo de ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte, como etanol, y subsiguiente concentración por evaporación. Para esta reacción entran en consideración ácidos que proporcionan sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico. De este modo se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, 10 como ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico, además ácidos orgánicos, en especial ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos, o heterocíclicos, mono o polibásicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 15 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalinmono- y disulfónico, ácido laurilsulfúrico. Las sales con ácidos no inofensivos desde el punto de vista fisiológico, por ejemplo picratos, se pueden emplear para el aislamiento y/o purificación de compuestos según la invención.

Por otra parte, se puede transformar un ácido según la invención en una de sus sales metálicas o amónicas inofensivas desde el punto de vista fisiológico mediante reacción con una base. En este caso entran en consideración 20 como sales en especial las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además sales amónicas substituidas, por ejemplo las sales de dimetil-, dietil- o diisopropilamonio, sales de monoetanol-, dietanol- o trietanolamonio, sales de ciclohexil-, dicitlohexilamonio, sales de dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, sales con arginina o lisina.

25 Los compuestos de la fórmula I contienen uno o varios centros quirales, y se pueden presentar, por lo tanto, en forma racémica u ópticamente activa. Se pueden separar los racematos obtenidos en los enantiómeros mecánica o químicamente según métodos conocidos en sí. Preferentemente se forman diastereómeros a partir de la mezcla racémica mediante reacción con un agente separador ópticamente activo. Son apropiados como agentes separadores, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido 30 dibenzoiltartárico, ácido amigdalico, ácido málico, ácido láctico, o los diversos ácidos canfosulfónicos ópticamente activos, como ácido β -canfosulfónico. También es ventajosa una separación de enantiómeros con ayuda de una columna cargada con agente separador ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina); como agente eluyente es apropiada, por ejemplo, una mezcla de hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en proporción volumétrica 82 : 15 : 3.

35 Naturalmente, también es posible obtener compuestos de la fórmula I ópticamente activos según los métodos descritos anteriormente, empleándose productos de partida que ya son ópticamente activos.

Además es objeto de la invención el empleo de compuestos de la fórmula I, y/o de sus sales inofensivas desde 40 el punto de vista fisiológico, para la obtención de preparados farmacéuticos, en especial por vía no química. En este caso se puede llevar éstos a una forma apropiada de dosificación junto con al menos una substancia soporte o auxiliar sólida, líquida y/o semilíquida, y, en caso deseado, en combinación con uno o varios principios activos adicionales.

Además son objeto de la invención preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula 45 I y/o una de sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico.

Se pueden emplear estos preparados como medicamento en la medicina humana y veterinaria. Como substancias soporte entran en consideración substancias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral, tópica, o para una aplicación en forma un spray inhalador, y que no reaccionen con los nuevos compuestos, a modo de ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, 50 triacetato de glicerina, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación oral sirven en especial comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas; para la aplicación rectal sirven supositorios, para la aplicación parenteral disoluciones, preferentemente disoluciones oleaginosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, para la aplicación tópica pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden estar liofilizados, y los productos liofilizados obtenidos se 55 pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados de inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener substancias auxiliares, como agentes deslizantes, agentes conservantes, estabilizadores, y/o humectantes, emulsionantes, sales para la influencia de la presión osmótica, substancias tampón, colorantes, saborizantes y/o uno o varios principios activos adicionales, por ejemplo una o varias vitaminas. Para la aplicación como spray inhalador se pueden emplear aerosoles que contienen el principio activo disuelto, o bien suspendido en un gas propulsor o mezcla de gases propulsores (por ejemplo CO₂ o hidrocarburos fluorclorados). En este caso, se emplea el principio activo convenientemente en forma micronizada, pudiendo estar presente uno o varios disolventes adicionales, compatibles desde el punto de vista fisiológico, por ejemplo etanol. Se pueden administrar las disoluciones de 60 inhalación con ayuda de inhaladores habituales.

65 También es objeto de la invención el empleo de los compuestos según la invención como productos activos terapéuticos.

ES 2 292 252 T3

Se pueden emplear según la invención y sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico como inhibidores de integrina en el combate de enfermedades, en especial de enfermedades angiogénicas desde el punto de vista patológico, trombosis, infarto de corazón, enfermedades cardíacas coronarias, arteriosclerosis, tumores, inflamaciones e infecciones.

5

En este caso, por regla general, las sustancias según la invención se administran análogamente a otros péptidos conocidos, que se encuentran en el comercio, pero en especial análogamente a los compuestos descritos en la US-A-4 472 305, preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente 0,05 mg y 500 mg, en especial entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se sitúa de modo preferente entre aproximadamente 0,01 y 2 mg/kg de peso corporal. No obstante, la dosis especial para cada paciente depende de los más diversos factores, a modo de ejemplo de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, de la alimentación, del momento y vía de administración, de la velocidad de sedimentación, combinación farmacológica, y gravedad de la enfermedad en cuestión, para la cual sirve la terapia. Es preferente la aplicación parenteral.

15 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, "elaboración habitual" significa: se añade agua en caso necesario, se ajusta a valores de pH entre 2 y 10 en caso necesario, según constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra por evaporación, y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

20

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización de choque electrónico) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M + H)⁺

25 Ejemplo 1

Ácido (2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico

30

La síntesis del compuesto se efectúa, por ejemplo, como se indica en el esquema 1.

Se suspenden 80 g (0,31 moles) de 3-acetil-L-tirosina en un l de etanol anhidro, y se llevan a ebullición a 80°C 12 horas bajo reflujo en presencia de 70 g (0,37 moles) de ácido tolueno-4-sulfónico. Tras el enfriamiento a RT se añaden 500 ml de MTB-éter, se separan los cristales precipitados mediante filtración por succión, y se lavan posteriormente con MTB-éter, y se secan.

35

Rendimiento: 99,4 g de 3-acetil-L-tirosin-etiléster ("AB") como pTSS-sal.

Se suspenden 20 g (47,2 mmoles) de "AB" en 320 ml de agua y 160 ml de THF, y se mezclan en porciones bajo agitación con 8 g (94 mmoles) de NaHCO₃.

40

Después se gotea una disolución de 8,6 g (56 mmoles) de cloroformiato de neopentilo en 160 ml de THF, y se agita 30 minutos a RT y se elabora como habitualmente. El residuo se recrystaliza a partir de MTB-éter.

45

Rendimiento: 16,1 g (93%) de N-(2,2-dimetilpropil-oxicarbonil)-3-acetil-L-tirosin-etiléster ("AC").

5 g (14,2 mmoles) de "AC" y 3,3 g (17 mmoles) de ácido 4-benciloxi-butírico se disuelven en 100 ml de DMF, y se mezclan a RT con 3,1 ml (28,4 mmoles) de N-metilmorfolina y 4,08 g de (21,3 mmoles) de EDCI. Después de 5 horas se añade la disolución de reacción a 700 ml de agua, y se elabora como habitualmente. Rendimiento: 7,4 g de 4-benciloxi-butirato de-(2-acetil-4-(2-carboxietil-2-(2,2-dimetilpropil)oxicarbonilamino-etil)-fenilo ("AD").

50

Se disuelven 6,2 g (11,4 mmoles) de "AD" en 100 ml de THF anhidro, y se agitan a RT con 342 mg (11,4 mmoles) de hidruro sódico (80% en aceite mineral). Después de 30 minutos se neutraliza la disolución con cambiador de iones ácido, y se concentra por evaporación.

55

Rendimiento: 6,2 g de (2S)-3-(2-hidroxi-2-(3-benciloxi-propil)-4-oxo-croman-6-il)-2-(2,2-dimetil-propil)oxicarbonilamino-propionato de etilo ("AE").

A una disolución de 6,2 g (11,4 mmoles) de "AE" en 180 ml de diclorometano se añaden 18 ml de ácido trifluoracético y se agita a RT durante la noche. La disolución se concentra por evaporación a continuación, se concentra por evaporación tres veces más con 50 ml de tolueno respectivamente, y se cromatografía en gel de sílice con tolueno/metanol 20/1 como eluyente.

60

Rendimiento: 4,2 g de (2S)-3-(2-(3-benciloxi-propil)-4-oxo-4H-cromen-6-il)-2-(2,2-dimetilpropil)oxicarbonilamino-propionato de etilo ("AF"), FAB 534.

65

ES 2 292 252 T3

Se hidrogenan 3,5 g (6,7 mmoles) "AF" en 50 ml de etanol en presencia de 350 mg de paladio (10% sobre carbón activo) 1 hora a RT y presión normal. Tras la separación por filtración del catalizador y concentración por evaporación de la disolución, el producto se forma como masa incolora, amorfa.

5 Rendimiento: 2,6 g de (2S)-3-(2-(3-hidroxiopropil)-4-oxo-4H-cromen-6-il)-2-(2,2-dimetilpropil)oxicarbonilamino-propionato de etilo ("AG"), FAB 434.

10 A una disolución de 500 mg (1,15 mmoles) de "AG" y 357 mg (1,38 mmoles) de 2-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino-1H-imidazol en 20 ml de THF anhidro se añade 0,267 ml (1,72 mmoles) de DEAD (dietilazadicarboxilato, azodicarboxilato de dietilo) y 450 mg (172 mmoles) de trifenilfosfina, y se agita durante la noche a 60°C. La disolución se concentra por evaporación a continuación, y el residuo se cromatografía en gel de sílice RP-8 con metanol/agua 2:1.

15 Rendimiento: 560 mg de (2S)-3-(2-(3-((1H-imidazol-2-il)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino)-propil)-4-oxo-4H-cromen-6-il)-2-(2,2-dimetil-propil)oxicarbonilamino-propionato de etilo ("AH") como aceite incoloro, FAB 675.

Una disolución de 280 mg (4,15 mmoles) de "AH" en 5 ml de THF con 0,5 ml de ácido acético y 0,5 ml de agua se mezcla con 500 mg (7,7 mmoles) de polvo de cinc, y se agita 1 hora a RT. A continuación se filtra, se concentra la disolución por evaporación, y se seca el residuo.

20 Rendimiento: 210 mg de (2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propionato de etilo ("AI"), FAB 499.

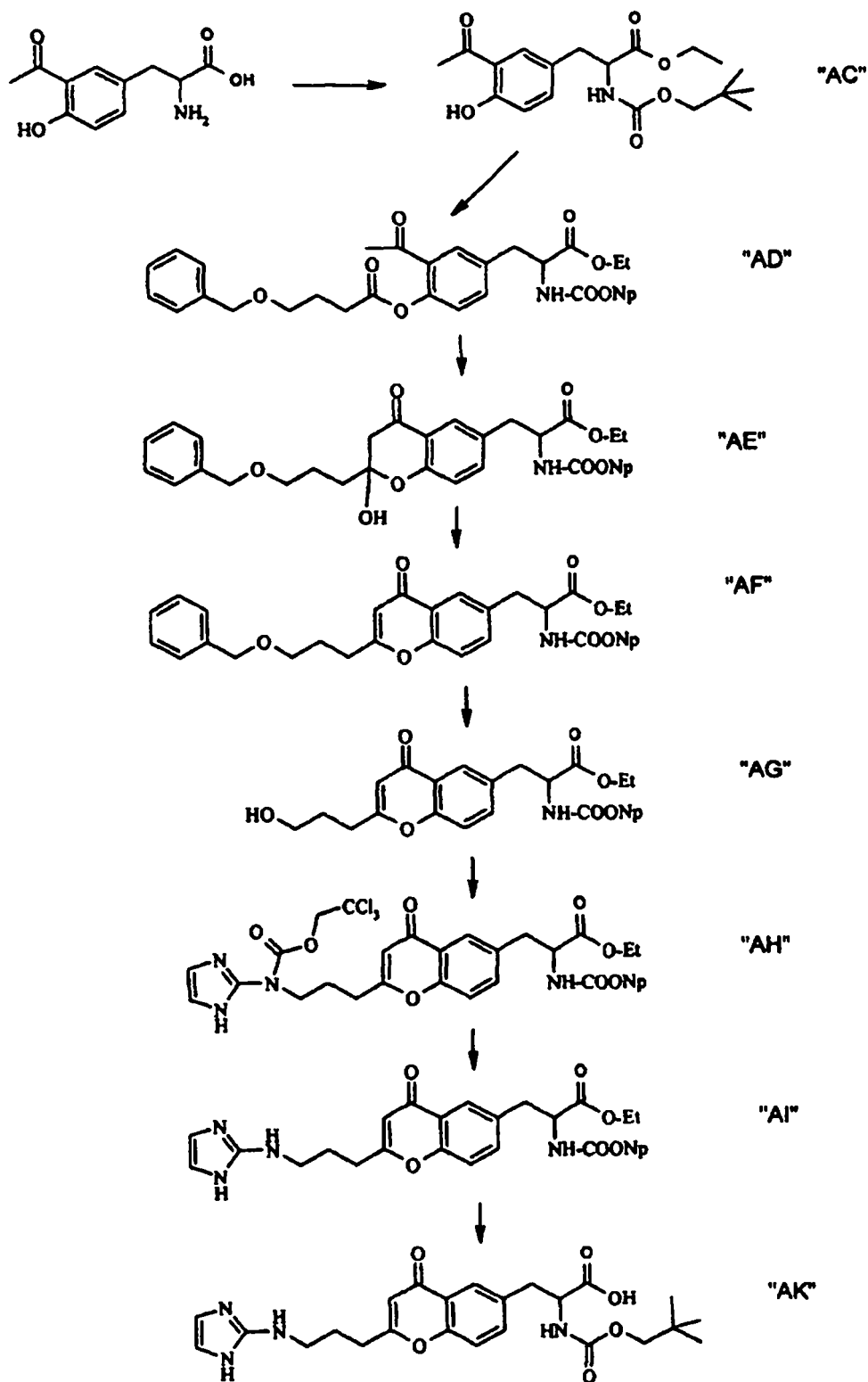
25 Se disuelven 200 mg (0,4 mmoles) de "AI" en 4 ml de dioxano, y se agitan con 2 ml de HCl 1 N 12 h a 75°C. La disolución se concentra por evaporación, y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa en gel de sílice RP-18 con un gradiente de eluyente (agua/acetonitrilo 99 : 1 después de 1 : 99 en 60 minutos). El producto precipita tras liofilizado de las fracciones de HPLC como polvo blanco amorfo.

30 Rendimiento: 103 mg de (2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico ("AK") p.i. 105-110°; FAB 471.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



ES 2 292 252 T3

Ejemplo 2

Ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propióni-
co

La síntesis del compuesto se efectúa, por ejemplo, como se indica en el esquema 2.

Una disolución de 0,5 g (1,37 mmoles) de "AC" y 630 mg (1,77 mmoles) de ácido 4-(piridin-2-il-(2,2,2-tricloro-
etoxicarbonil)-amino)-butírico en 10 ml de diclorometano se mezcla a RT con 420 mg (2,04 mmoles) de DDC y 20
mg DMAP, y se agita 15 horas. Después se separa por filtración de la dicitohexilurea precipitada, se lava el residuo
con diclorometano, y se concentra la disolución por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice con
tolueno/acetona 20 : 1.

Rendimiento: 130 mg de ácido 4-(piridin-2-il-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino)-butirato de (2-acetil-4-(2-car-
boxietil-2-(2,2-dimetilpropil)oxicarbonilamino-etil)-fenilo ("BB"), FAB 704.

Se hacen reaccionar 130 mg (0,185 mmoles) de "BB" con 5,4 mg (0,18 mmoles) de hidruro sódico (80% en aceite
mineral) en 5 ml de THF a RT. Después de 45 minutos se neutraliza con ácido acético y se concentra por evaporación
para dar el residuo.

Rendimiento: 130 mg en (2S)-3-(2-hidroxi-2-(3-(piridin-2-il-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino)-propil)-4-oxo-
croman-6-il)-2-(2,2-dimetilpropil)oxicarbonilamino-propionato de etilo ("BC").

Se agitan 130 mg (0,18 mmoles) "BC" en 5 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoracético a RT 15. La
disolución se concentra por evaporación a continuación, y el residuo se cromatografía en gel de sílice.

Rendimiento: 55 mg de (2S)-3-(2-(3-((piridin-2-il)-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino)-propil)-4-oxo-4H-cromen-
6-il)-2-(2,2-dimetilpropil)oxicarbonilamino-propionato de etilo ("BD") FAB 686.

La disociación del grupo TROC de "BD" se efectúa análogamente a "AI", y proporciona tras elaboración 40
mg de (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propio-
nato de etilo ("BE").

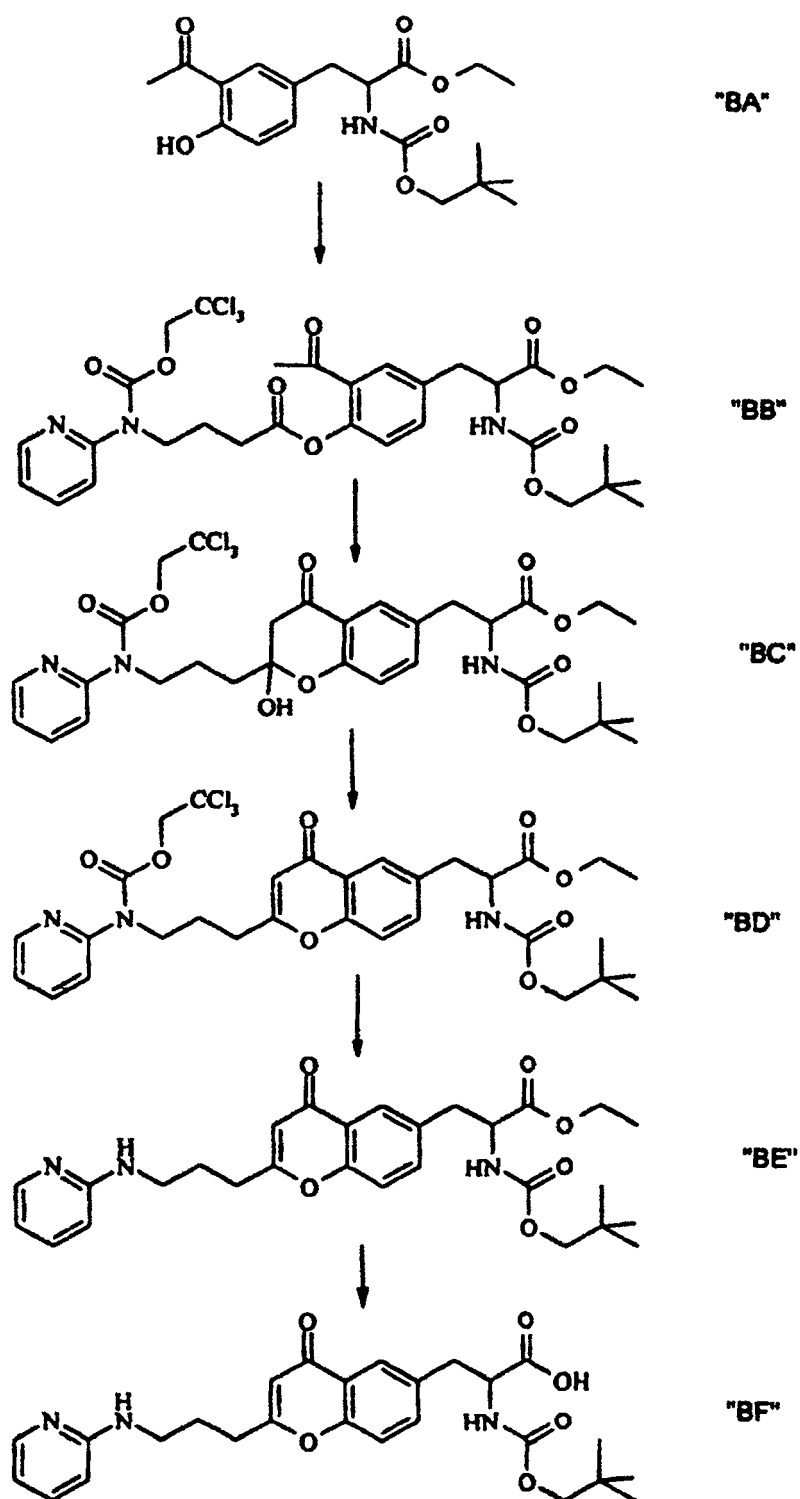
Se agitan 40 mg (78 μ moles) "BE" en 2 ml de dioxano con 1 ml de HCl 1N 60 h a 70°C. Tras la concentración por
evaporación se purifica el residuo mediante HPLC preparativa en gel de sílice RP-18.

Rendimiento: ácido 20 mg de (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-pro-
poxicarboxamido)-propiónico ("BF") como polvo blanco, amorfo, tras liofilizado, p.i. 80-85°, FAB 482.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



ES 2 292 252 T3

Ejemplo 3

Ácido (2S)-3-{2-[3-(1H-benzimidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico

La síntesis del compuesto se efectúa, por ejemplo, como se indica en el esquema 3.

Se hacen reaccionar 6,5 g (17,8 mmoles) de "AD" análogamente al ejemplo 1 con 5,2 mg (35,6 mmoles) de ácido 4-acetoxi-butírico en presencia de 7,5 g (39,1 mmoles) de EDCI y 5,9 ml (53,6 mmoles) de NMP en 200 ml de DMF. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetona 6 : 1 como eluyentes.

Rendimiento: 7,7 g de 4-acetoxi-butirato de (2-acetil-4-(2-carboxietil-2-(2,2-dimetilpropil)oxicarbonilamino-etil)-fenilo "CA" como aceite incoloro, FAB 494.

Correspondientemente al ejemplo 1 se hacen reaccionar 7,7 g (15,7 mmoles) de "CA" con 489 mg (16,3 mmoles) de NaH (80% en aceite mineral) en 200 ml de THF 16 horas a RT, y se elaboran.

Rendimiento: 7,2 g de (2S)-3-(2-hidroxi-2-(3-acetoxi-propil)-4-oxo-croman-6-il)-2-(2,2-dimetilpropil) oxicarbonilaminopropionato de etilo ("CB"), que se hace reaccionar adicionalmente sin purificación.

Análogamente al ejemplo 1 se desarrolla la deshidratación de 7,2 g (15,7 mmoles) de "CB" con 18 ml de ácido trifluoracético en 180 ml de diclorometano en 48 h a RT. El producto crudo obtenido tras concentración por evaporación de la disolución de reacción se seca y se hace reaccionar adicionalmente de manera directa.

Rendimiento: 7,0 g de (2S)-3-(2-(3-acetoxi-propil)-4-oxo-4H-cromen-6-il)-2-(2,2-dimetilpropil) oxicarbonilamino-propionato de etilo ("CC") como aceite incoloro.

Se agitan 7,0 g de (14,7 mmoles) de "CC" en 200 ml de etanol anhidro con 1,9 g (28 mmoles) de etilato sódico 1 h a RT. A continuación se neutraliza con cambiador de iones ácido, se concentra la disolución por evaporación para dar el residuo, y se cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetona 2 : 1.

Rendimiento: 2,4 g de (2S)-3-(2-(3-hidroxi-propil)-4-oxo-4H-cromen-6-il)-2-(2,2-dimetilpropil) oxicarbonilamino-propionato de etilo ("CD"), FAB 434.

Se disuelven 500 mg (1,15 mmoles) de "CD" en 20 ml de diclorometano, y se oxida 1,5 h a RT con 370 mg (1,73 mmoles) de clorocromato de piridinio. La disolución de reacción se filtra a través de 30 g de gel de sílice, la torta de filtración se lava adicionalmente con acetato de etilo, y la disolución se concentra por evaporación. El producto crudo se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 392 mg de (2S)-3-(2-(3-oxopropil)-4-oxo-4H-cromen-6-il)-2-(2,2-dimetilpropil) oxicarbonilaminopropionato de etilo ("CE").

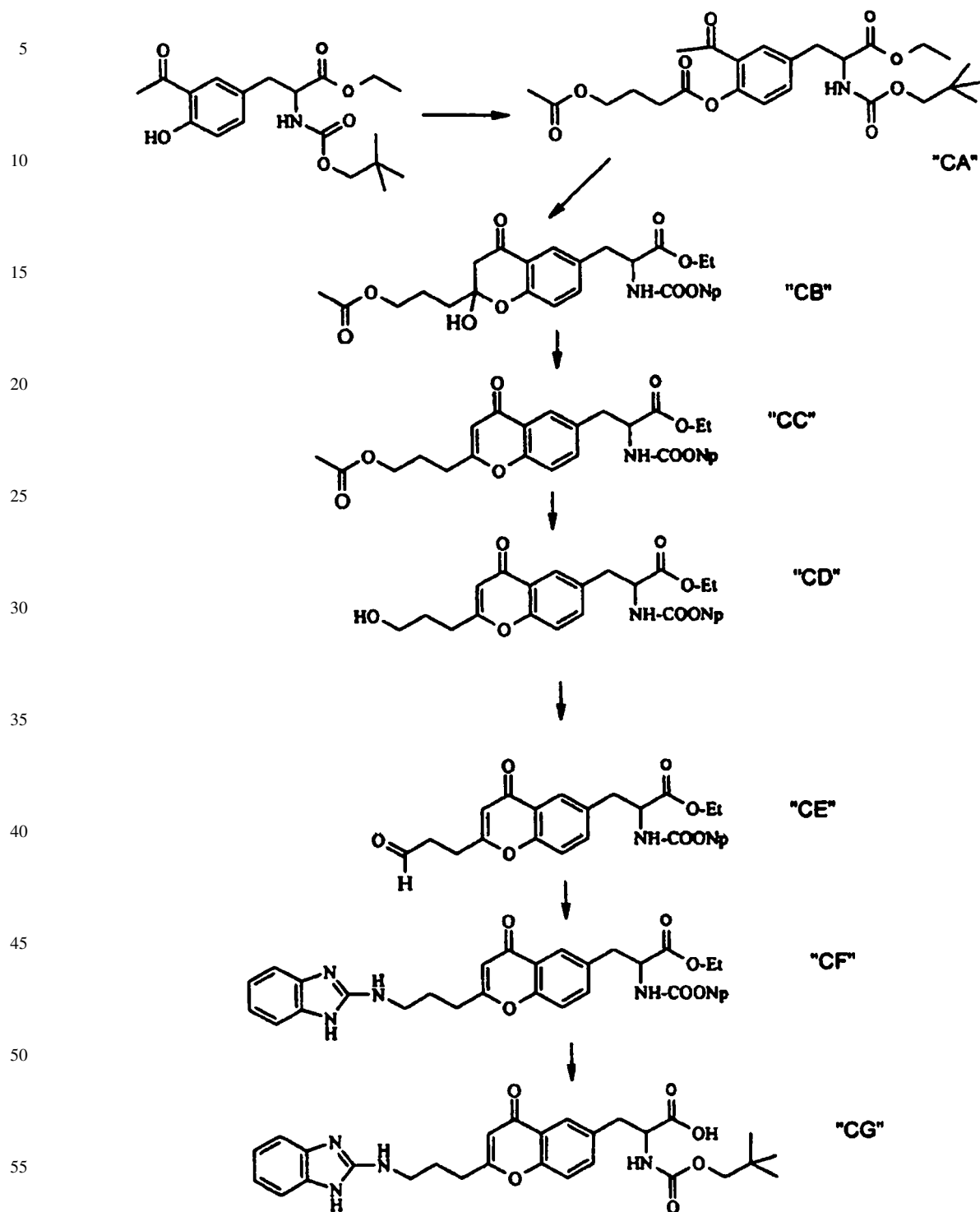
El producto crudo "CE" (100 mg, 0,23 mmoles) se disuelve en 10 ml de piridina, y se hace reaccionar en presencia de 0,13 ml (0,93 mmoles) de trietilamina con 33 mg (0,25 mmoles) de 2-amino-benzimidazol. Una vez concluida la reacción (3 h a RT) se añade 18 mg (0,46 mmoles) de borhidruro sódico, y se agita otras 3 h a RT. A continuación se neutraliza con ácido acético diluido, se concentra la disolución por evaporación, y se purifica el residuo mediante HPLC en RP-18.

Rendimiento: 64 mg de (2S)-3-{2-[3-(1H-benzimidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propionato de etilo ("CF") como polvo amorfo incoloro tras liofilizado, FAB 549.

Se agitan 50 mg (0,09 mmoles) de "CF" en 2 ml de dioxano con 1 ml de HCl 1 N 12 h 80°C, y a continuación se concentra por evaporación.

Rendimiento: ácido 45 mg de ácido (2S)-3-{2-[3-(1H-benzimidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico ("CG"), FAB 521.

Esquema 3



Ejemplo 8

Análogamente a los ejemplos 1, 2 y 3 se obtienen los siguientes derivados de sulfonamida ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-butilsulfonamido-propiónico, ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4H-cromen-6-il}-2-bencilsulfonamido-propiónico.

Los siguientes ejemplos se refieren a preparados farmacéuticos.

ES 2 292 252 T3

Ejemplo A

Viales para inyección

- 5 Se ajusta una disolución de 100 g de un ciclopéptido de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra en medio estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles, y se cierra en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

10 Ejemplo B

Supositorios

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

Ejemplo C

Disolución

- 20 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$, y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro, y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución se puede emplear en forma de colirio.

25 Ejemplo D

Pomada

- 30 Se mezcla 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E

Comprimidos

- 35 Se prensa una mezcla de 1 kg de un ciclopéptido de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de modo habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F

Grageas

- 40 De modo análogo al del ejemplo E se presan comprimidos, que se revisten a continuación de modo habitual con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

45 Ejemplo G

Cápsulas

- 50 Se cargan de modo habitual 2 kg de principio activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo H

Ampollas

- 55 Se filtra en medio estéril una inhalación de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra en medio estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

60 Ejemplo I

Spray de inhalación

- 65 Se disuelve 14 g de principio activo de la fórmula I en 10 l de disolución isotónica de NaCl, y se carga la disolución en recipientes pulverizadores comerciales con mecanismo de bomba. Se puede pulverizar la disolución en boca o nariz. Un pulverizado (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados a partir del grupo

- 5
- a) (2S)-3-{2-[3-(1*H*-imidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4*H*-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propionato de etilo,
- 10 b) ácido (2S)-3-{2-[3-(1*H*-imidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4*H*-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico,
- c) ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4*H*-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)propiónico,
- 15 d) (2S)-3-{2-[3-(1*H*-bencimidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4*H*-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propionato de etilo,
- e) ácido (2S)-3-{2-[3-(1*H*-bencimidazol-2-ilamino)propil]-4-oxo-4*H*-cromen-6-il}-2-(2,2-dimetil-propoxicarboxamido)-propiónico,
- 20 f) ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4*H*-cromen-6-il}-2-butilsulfonamido-propiónico,
- g) ácido (2S)-3-{2-[3-(piridin-2-ilamino)propil]-4-oxo-4*H*-cromen-6-il}-2-bencilsulfonamido-propiónico,

25 así como sus sales inofensivas desde el punto fisiológico, y solvatos.

2. Empleo de compuestos según la reivindicación 1 y sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico y solvatos para la obtención de un medicamento para el combate de enfermedades angiogénicas desde el punto de vista patológico, trombosis, infarto de corazón, enfermedades cardiacas coronarias, arterioesclerosis, tumores, osteoporosis y artritis reumatoide.

30

3. Preparado farmacéutico, **caracterizado** por un contenido en al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o una sal inofensiva desde el punto de vista fisiológico o solvato.

35 4. Procedimiento para la obtención de un preparado farmacéutico, **caracterizado** porque se lleva a una forma de dosificación apropiada un compuesto según la reivindicación 1 y/o una de sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico o solvatos, junto con al menos una substancia soporte o auxiliar sólida, líquida o semilíquida.

40 5. Empleo de compuestos según la reivindicación 1 y sus sales inofensivas desde el punto de vista fisiológico y solvatos para la obtención de un medicamento para empleo como inhibidor de integrina α_v .

45

50

55

60

65