



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 556**

51 Int. Cl.:
C07C 237/04 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02724175 .1**
96 Fecha de presentación : **21.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1377540**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

54 Título: **Inhibidores de la integrina $\alpha_v\beta_6$.**

30 Prioridad: **16.03.2001 DE 101 12 771**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Schadt, Oliver;**
Jonczyk, Alfred;
Stähle, Wolfgang y
Goodman, Simon

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

ES 2 316 556 T3

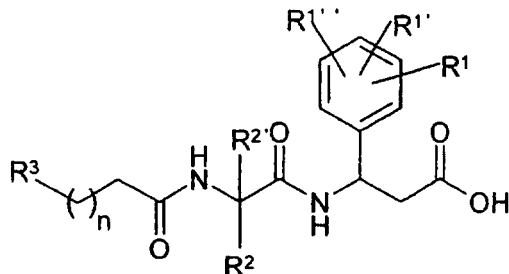
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 2 316 556 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la integrina $\alpha_v\beta_6$.

La invención se refiere a nuevos inhibidores de la integrina, de la fórmula I



en la que

R^1 , $R^{1'}$ y $R^{1''}$ significan H, A, Ar, Het¹, Hal, NO₂, CN, OR⁴, COA, NHCOA, NH(CHO), R⁴, COOR⁴ o CONHR⁴,₂,

R^2 significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR^{2'}, (CH₂)_mCH₂A, (CH₂)_mCHA₂, (CH₂)_mCA₃, (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ o (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, en donde X e Y pueden significar, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en donde, en el caso que $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X e Y no pueden significar S=O o SO₂,

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

R^2 y $R^{2'}$ conjuntamente pueden significar, de manera alternativa, -(CH₂)_p-,

R^3 significa Het²-NH-, en la que Het² significa piridilo,

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

A significa alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono,

Ar significa fenilo, naftilo, antranoilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o puede estar monosustituido o puede estar polisustituido por Hal, por A, por OA, por OH, por CO-A, por CN, por COOA, por COOH, por CONH₂, por CONHA, por CONA₂, por CF₃, por OCF₃ o por NO₂,

Het¹ significa un radical heterocíclico, aromático, monocíclico o bicíclico con 1 hasta 3 átomos de N, de O y/o de S, que puede no estar sustituido o que puede estar monosustituido o que puede estar disustituido por F, por Cl, por Br, por A, por OA, por SA, por OCF₃, por -CO-A, por CN, por COOA, por CONH₂, por CONHA, por CONA₂, por NA₂ o por NO₂,

Het² significa un radical heterocíclico, monocíclico o bicíclico, con 1 hasta 4 átomos de N, que puede no estar sustituido o que puede estar monosustituido o que puede estar disustituido por NH₂ o por NHA,

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

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

o significa 0, 1, 2 o 3,

p significa 2, 3, 4 o 5,

a sus estereoisómeros y a sus sales y sus solvatos fisiológicamente aceptables.

Se han descrito en las publicaciones WO 96/22966 A1, WO 97/08145 A1 y WO 00/48996 A2 compuestos que tienen una estructura parcialmente similar, siendo todos los compuestos efectivos como inhibidores de la integrina. Las integrinas son glicoproteínas heterodímeras, enlazadas con la membrana, que están constituidas por una subunidad α y por una subunidad β más pequeña. La afinidad relativa y la especificidad para el ligando de enlace está determinada por

ES 2 316 556 T3

la combinación de las diferentes subunidades α y β . De conformidad con la exposición contenida en dichas solicitudes de patente, los compuestos de la publicación WO 96/22966 A1 inhiben, de manera selectiva, al receptor de la integrina $\alpha_4\beta_1$, y los compuestos de la publicación WO 97/08145 A1 inhiben, de manera selectiva, al receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$. Los compuestos de la publicación WO 00/48996 A2 inhiben, principalmente, a los receptores de la integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$.

La invención tenía como cometido encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan ser empleados para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado, que los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas y que son bien tolerados. De manera sorprendente, los nuevos compuestos, de conformidad con la invención, inhiben, de manera preferente, al receptor de la integrina $\alpha_v\beta_6$.

Se atribuyen a las integrinas diversas funciones fisiológicas y patológicas, que están descritas en detalle, por ejemplo, por medio de las siguientes publicaciones: Integrins and signal transduction (Integrinas y transducción de señales). Dedhar-S, Curr-Opin-Hematol. 1999 Jan; 6(1): 37-43, *Integrins take partners: cross-talk between integrin and other membrane receptors* (Las integrinas adquieren asociados: diálogo entre la integrina y otros receptores de la membrana). Porter-JC; Hogg-N, Trends-Cell-Biol. 1998 Oct; 8(10): 390-6, Regulation of integrin-mediated adhesion during cell migration (Regulación de la adhesión facilitada por la integrina durante la migración celular). Cox-EA; Huttenlocher-A, Microsc-Res-Tech. 1998 Dec 1; 43(5): 412-9, The role of integrins in the malignant phenotype of gliomas (El papel de las integrinas en el fenotipo maligno de gliomas). Uhm-JH; Gladson-CL; Rao-JS, Front-Biosci. 1999 Feb 15; 4: D188-99, o Sperm disintegrins, egg integrins, and other cell adhesion molecules of mammalian gamete plasma membrane interactions (Desintegrinas de esperma, integrinas de huevo, y otras moléculas de adhesión celular de interacciones de la membrana de plasma de gametos de mamíferos). Evans-JP Front-Biosci. 1999 Jan 15; 4: D114-31.

En este caso, se atribuye un papel importante a las integrinas α_v , como se ha encontrado, por ejemplo, en la publicación The role of alpha v-integrins in tumor progression and metastasis (El papel de las alfa v-integrinas en la progresión y en la metástasis de tumores). Marshal-JF; Hart-IR Semin-Cancer-Biol. 1996 Jun; 7(3): 129-38 o en la publicación The role of alpha v-integrins during angiogenesis (El papel de las alfa v-integrinas durante la angiogénesis). Eliceiri-BP and Cheresh-DA Molecular Medicine 4: 741-750 (1998).

Así mismo, estas integrinas incluyen las *integrinas epiteliales* $\alpha_v\beta_6$. Sheppard-D Bioessays. 1996 Aug; 18(8): 655-60 y las dos integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, que son receptores de adhesión conocidos, cuya importancia biológica ha sido descrita, por ejemplo, en la publicación de los autores J.A. Varner et al. Cell Adhesion and Communication (Adhesión y comunicación celular) 3, 367-374 (1995) y en la publicación de los autores J. Samanen et al. Curr. Pharmaceutical Design (Diseño farmacéutico), 3, 545-584 (1997).

La $\alpha_v\beta_6$ es una integrina relativamente rara (Busk et al., 1992 J. Biol. Chem. 267(9), 5790), que se forma de manera creciente en el tejido epitelial durante los procesos de reparación y, de manera preferente, enlaza las moléculas de fibronectina y de tenascina de la matriz natural (Wang et al., 1996, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 15(5), 664). Por otra parte, la vitronectina también se enlaza con la $\alpha_v\beta_6$ (Characterization of the integrin alpha v beta 6 as a fibronectin-binding protein (Caracterización de la integrina alfa v beta 6 como proteína de enlace con la fibronectina). Busk-M; Pytela-R; Sheppard-D. J-Biol-Chem. 1992 Mar 25; 267(9): 5790-6; Restricted distribution of integrin beta 6 mRNA in primate epithelial tissues (Distribución restringida de la integrina beta ARNm en tejidos epiteliales de primates). Breuss, -J-M; Gi/lett, -N; Lu, -L; Sheppard, -D; Pytela, -R J-Histochem-Cytochem. 1993 Oct; 41 (10): 1521-7; Differential regulation of airway epithelial integrins by growth factors (Regulación diferencial de integrinas epiteliales de las vías respiratorias por factores de crecimiento). Wang-A; Yokosaki-Y; Ferrando-R; Balmes-J; Sheppard-D. Am-J-Respir-Cell-Mol-Biol. 1996 Nov; 15(5): 664-72); The integrin alpha v beta 6 is critical for keratinocyte migration on both its known ligand, fibronectin, and on vitronectin (La integrina alfa v beta 6 es crítica para la migración de los queratinocitos tanto sobre su ligandos conocido, la fibronectina, como sobre la vitronectina). Huang, -X; Wu, -J; Spong, -S; Sheppard, -D J-Cell-Sci. 1998 Aug; 111 (Pt 15)2189-95).

Las funciones fisiológicas y patológicas de la $\alpha_v\beta_6$ aún no son conocidas con precisión, pero se supone que esta integrina juega un papel importante en los procesos y en los desórdenes fisiológicos (por ejemplo inflamación, en la curación de las heridas y en los tumores) en los que están involucradas las células epiteliales (Expression of the beta 6 integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling (La expresión de la subunidad de integrina beta 6 en el desarrollo, en la neoplasia y en la reparación tisular sugiere un papel en la remodelación epitelial). Breuss, -J-M; Gallo, -J; DeLisser, -H-M; Klimanskaya, -I-V; Folkesson, -H-G; Pittet, -J-F; Nishimura, -S-L; Aldape, -K; Landers, -D-V; Carpenter, -W; et-al. J-Cell-Sci. 1995 Jun; 108 (Pt 6)2241-51).

De este modo, la $\alpha_v\beta_6$ es expresada sobre queratinocitos en heridas (Keratinocytes in human wounds express alpha v beta 6 integrin (Los queratinocitos en las lesiones humanas expresan la integrina alfa v beta 6). Haapasalmi-K, Zhang-K, Tonnesen-M, Olerud-J, Sheppard-D, Salo-T, Kramer-R, Clark-RA, Uitto-VJ, Larjava-H. J-Invest-Dermatol. 1996 Jan, 106(1): 42-8; Epidermal integrin expression is upregulated rapidly in human fetal wound repair (La expresión epidérmica de la integrina aumenta rápidamente en la reparación de lesiones de fetos humanos. Cass-D-L, Bullard-K-M, Sylvester-K-G, Yang-E-Y, Sheppard-D, Herlyn-M, Adzick-N-S J-Pediatr-Surg. 1998 Feb, 33(2): 312-6), pudiéndose suponer que éstas pueden influenciar, además de los procesos para la curación de las heridas y las infla-

maciones, otros episodios patológicos en la piel tal como, por ejemplo, la psoriasis, mediante agonistas o antagonistas de dicha integrina.

Por otra parte en la hornificación perturbada de la piel (en la mucosa de la cavidad oral, en los labios, en la lengua y en los genitales), que se denomina leucoplaquia, la $\alpha_v\beta_6$ es expresada en una gran extensión, en comparación con el tejido comparativo normal. La frecuencia y el nivel de la expresión de la leucoplaquia aumenta, por vía del liquen plano, hasta carcinoma celular escamoso y, como consecuencia, se supone una correlación entre la expresión de la $\alpha_v\beta_6$ y la transformación maligna de la leucoplaquia: Expression of alpha(v)beta6 integrin in oral leukoplakia (Expresión de integrina alfa(v)beta6 en leucoplasia oral). Hamidi-S, Salo-T, Kainulainen-T, Epstein-J, Lerner-K, Larjava-H Br-J-Cancer. 2000 Apr, 82(8): 1433-40; Stromal fibroblasts influence oral squamous-cell carcinoma cell interactions with tenascin-C (Los fibroblastos del estroma influyen sobre las interacciones celulares del carcinoma celular escamoso con la tenascina-C). Ramos-D-M, Chen-B-L, Boylen-K, Sfern-M, Kramer-R-H, heppard-D, Nishimura-S-L, Greenspan-D, Zardi-L, Pytela-R Int-J-Cancer. 1997 Jul 17, 72(2): 369-76; Expression of the alpha v beta 6 integrin promotes migration and invasion in squamous carcinoma cells (La expresión de la integrina alfa v beta 6 favorece la migración y la invasión en las células de carcinoma escamoso). Thomas-GJ, Lewis-MP, Whawell-SA, Russell-A, Sheppard-D, Hart-IR, Speight-PM, Marshall-JF JOURNAL-OF-INVESTIGATIVE-DERMATOLOGY. JUL 2001; 117 (1) : 67-73; Integrins alpha5beta1, alphavbeta1, and alphavbeta6 collaborate in squamous carcinoma cell spreading and migration on fibronectin (Las integrinas alfa5beta1, alfavbeta1, y alfavbeta6 colaboran en la expansión celular del carcinoma escamoso y en la migración de la fibronectina). Koivisto, -L, Grenman-R, Heino-J, Larjava-H Exp-Cell-Res. 2000 Feb 25, 255(1): 10-7).

Por otra parte, la $\alpha_v\beta_6$ juega un papel en epitelio del tracto respiratorio (Weinacker et al., 1995, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12(5), 547-56; Expression of the human integrin beta6 subunit in alveolar type II cells and bronchiolar epithelial cells reverses lung inflammation in beta6 knockout mice (La expresión de la subunidad de la integrina humana beta6 en las células alveolares de tipo II y en las células epiteliales bronquiales revierte la inflamación pulmonar en ratones transgénicos beta6). Huang X, Wu J, Zhu W, Pytela R, Sheppard D, Am-J-Respir-Cell-Mol-Biol. 1998 Oct, 19(4): 636-42; Expression of integrin cell adhesion receptors during human airway epithelial repair in vivo (La expresión de los receptores la adhesión celular de la integrina durante la reparación epitelial in vivo de las vías respiratorias humanas). Pilewski JM, Latoche JD, Arcasoy SM, Albelda-S-M Am-J-Physiol. 1997 Jul, 273 (1 Pt 1): L256-63; Global analysis of gene expression in pulmonary fibrosis reveals distinct programs regulating lung inflammation and fibrosis (Análisis global de la expresión génica en la fibrosis pulmonar revela distintos programas, que regulan la inflamación y la fibrosis pulmonar). Kaminski, -N; Allard JD, Pittet JF, Zuo F, Griffiths MJ, Morris D, Huang X, Sheppard D, Heller RA, Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 2000 Feb 15, 97(4): 1778-83), y, por lo tanto, los correspondientes agonistas/antagonistas de esta integrina podrían ser empleados con éxito en los desórdenes del tracto respiratorio, tales como la bronquitis, el asma, la fibrosis pulmonar y los tumores del tracto respiratorio.

La fibrosis puede producirse, además de en el pulmón (los bronquios), así mismo en otros órganos tales como, por ejemplo, en la piel, en el hígado (extendiéndose hasta la cirrosis), el riñón y la vejiga, el corazón y el páncreas (fibrosis cística). Se supone que la integrina $\alpha_v\beta_6$ juega, así mismo, un papel en la proliferación del tejido conectivo patológico, y que el transcurso de la enfermedad puede ser influenciado, por lo tanto, mediante los agonistas/antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_6$ (Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis (Mecanismos de la reparación tisular: desde la curación de las lesiones hasta la fibrosis), Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent G, J Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(1): 5-17; avb6 Integrin mediates latent TGF β activation: Implications for cutaneous fibrosis (La integrina avb6 interviene en la activación del TGF β latente: Consecuencias sobre la fibrosis cutánea). Dalton SL, J.Am.Acad.Dermatol (1999) 41: 457-463; Clinical significance of blood serum connective tissue components in organ fibrosis (Significado clínico del suero sanguíneo de los componentes del tejido conectivo en la fibrosis de órganos), Kropf J, Gressner AM, Z. Med. Laboratoriums diagn. (1991) 32(3/4): 150-8; Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis (Angiotensina II, adhesión, y fibrosis cardíaca), Schnee JM, Hsueh WA, Cardiovasc. Res. (2000) 46(2): 264-268; Pulmonary fibrosis and its treatment: today and in the next millennium (Fibrosis pulmonar y su tratamiento: hoy y en el próximo milenio). Sime P, J. Curr. Opin. Anti-Inflammatory Immunomodulatory Invest (Investigación anti-inflamatoria inmunomoduladora). Drugs (1999) 1(5): 423-432; Hepatic fibrosis: pathophysiology and laboratory diagnosis (Fibrosis hepática: patofisiología y diagnóstico de laboratorio), Housset C, Guechot J, Pathol. Biol. (1999) 47 (9): 886-894; Progressive renal disease. Fibroblasts, extracellular matrix, and integrins (Enfermedad renal progresiva. Fibroblastos, matriz extracelular, e integrinas), Norman JT, Fine LG, Exp. Nephrol. (1999) 7(2): 167-177; Renal fibrosis: insights into pathogenesis and treatment (Fibrosis renal: revelaciones sobre la patogénesis y el tratamiento), Nahas AM El, Muchaneta-Kubara EC, Essay M, Soylemezoglu O, Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(1): 55-62).

Por otra parte, se sabe que la $\alpha_v\beta_6$ juega así mismo un papel en el epitelio intestinal y, como consecuencia, podrían emplearse los correspondientes agonistas/antagonistas de la integrina para el tratamiento de la inflamación, de los tumores y de las heridas del tracto estomacal/intestinal. Existen indicios a este respecto de que la integrina $\alpha_v\beta_6$ así mismo influye sobre la secreción de las metaloproteasas de matriz, tales como, por ejemplo, la gelatinasa B (MMP-9): The alpha v beta 6 integrin promotes proliferation of colon carcinoma cells through a unique region of the beta 6 cytoplasmic domain (La integrina alfa v beta 6 favorece la proliferación de las células del carcinoma de colon a través de una región única del dominio citoplásmico beta 6), Agrez M, Chen A, Cone RI, Pytela R, Sheppard D, J Cell Biol (1994) 127(2): 547-56; Integrin-mediated signalling of gelatinase B secretion in colon cancer cells (Señalización facilitada por la integrina de la secreción de gelatinasa B en las células del cáncer de colon), Niu J, Gu X, Turton J, Meldrum C, Howard EW, Agrez M, Biochem Biophys Res Commun (1998) 249(1): 287-91.

Se ha encontrado que la expresión de la $\alpha_v\beta_6$ va acompañada por cambios en la densidad celular y en la actividad MMP (The alpha v beta 6 integrin regulates its own expression with cell crowding: Implications for tumour progresión (La integrina alfa v beta 6 regula su propia expresión con apiñamiento celular: Implicaciones en la progresión de los tumores), Niu J, Gu X, Ahmed N, Andrews S, Turton J, Bates R, Agrez M, INTERNATIONAL JOURNAL OF
 5 CANCER, (2001) 92 (1): 40-48; The alpha v beta 6 integrin induces gelatinase B secretion in colon cancer cells (La integrina alfa v beta 6 induce la secreción de la gelatinasa B en las células de cáncer de colon), Agrez M, Gu X, Turton J, Meldrum C, Niu J, Antalis T, Howard EW, Int J Cancer (1999) 81 (1): 90-7; alpha v beta 6 integrin upregulates matrix metalloproteinase 9 and promotes migration of normal oral keratinocytes (La integrina alfa v beta 6 aumenta la metaloproteinasas 9 de la matriz y favorece la migración de los queratinocitos orales en condiciones normales), Thomas
 10 GJ, Poomsawat S, Lewis MP, Hart IR, Speight PM, Marshall JF, JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY (2001) 116 (6): 898-904; alpha V beta 6 integrin promotes invasion of squamous carcinoma cells through up-regulation of matrix metalloproteinase-9 (La integrina alfa V beta 6 favorece la invasión de las células del carcinoma escamoso mediante el aumento de la metaloproteinasas-9 de la matriz), Thomas GJ, Lewis MP, Hart IR, Marshall JF, Speight PM, INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, (2001) 92 (5): 641-650). Así pues, la regulación de la actividad MMP
 15 (posibilidad de MMP diferentes) en las células tumorales como una función de su densidad podría ser un mecanismo que permitiese que las células recreasen espacio para la proliferación y la migración por proteólisis de la matriz circundante durante el crecimiento de la masa tumoral.

Debido al papel de la integrina $\alpha_v\beta_6$ en los procesos infecciosos, se supone que sus agonistas/antagonistas podrían ser empleados así mismo en infecciones microbianas (protozoos, microfitos, bacterias, virus, levaduras y hongos). La correlación entre la integrina $\alpha_v\beta_6$ ha sido descrita, por ejemplo, para el virus de Coxsackie o para infecciones de células huésped con el virus de la fiebre aftosa (FMDV), que pasa a ser $\alpha_v\beta_3$ -dependiente, pero también puede tener lugar de manera $\alpha_v\beta_6$ -dependiente (Integrin alpha v beta 6 enhances coxsackievirus B1 lytic infection of human colon cancer cells (La integrina alfa v beta 6 estimula la infección lítica por el virus de Coxsackie B1 de las células del
 25 cáncer de colon humano). Agrez MV, Shafren DR, Gu X, Cox K, Sheppard D, Barry RD, Virology (1997) 239(1): 71-7; The epithelial integrin alphavbeta6 is a receptor for foot-and-mouth disease virus (La integrina epitelial alfvbeta6 es un receptor para el virus de la fiebre aftosa), Jackson T, Sheppard D, Denyer M, Blakemore W, King AM, J Virol (2000) 11: 4949-56; Role of the cytoplasmic domain of the beta-subunit of integrin alpha(v)beta6 in infection by foot-and-mouth disease virus (El papel del dominio citoplásmico de la subunidad beta de la integrina alfa(v)beta6 en la infección por el virus de la fiebre aftosa), Miller LC, Blakemore W, Sheppard D, Atakilit A, King AM, Jackson T, J Virol (2001) 75(9): 4158-64; The ability of integrin avb3 to function as a receptor for foot-and-mouth disease virus is not dependent on the presence of complete subunit cytoplasmic domains (La capacidad de la integrina avb3 para funcionar como un receptor del virus de la fiebre aftosa no depende de la presencia de la subunidad completa de dominios citoplásmicos), Neff S, Baxt B, J Virol (2001) 75(1): 527-532; Foot-and-mouth disease virus virulent for
 30 cattle utilizes the integrin avb3 as its receptor (El virus virulento de la fiebre aftosa para el ganado vacuno utiliza la integrina avb3 como su receptor), Neff S, Sa-Carvalho D, Rieder E, Mason, PW, Blystone SD, Brown EJ, Baxt B, J Virol (1998) 72(5): 3587-3594; Arginine-glycine-aspartic acid-specific binding by foot-and-mouth disease viruses to the purified integrin avb3 *in vitro* (Enlace específico de arginina-glicina-ácido aspártico en los virus de la fiebre aftosa con la integrina purificada avb3 *in vitro*), Jackson T, Sharma A, Ghazaleh RA, Blakemore WE, Ellard FM, Simmons DL, Newman JWI, Stuart DI, King AMQ, J Virol (1997) 71(11): 8357-8361).

La infección con el HIV (SIDA) depende así mismo de las integrinas $\alpha_v\beta$ y, como consecuencia, los agonistas/antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_6$ podrían ser empleados en este caso (A novel integrin specificity for the human immunodeficiency virus (HIV) Tat protein (Una nueva especificidad de la integrina para la proteína Tat del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)), Ruoslahti El, Vogel BE, Wong-Staal FY, PCT Int. Appl (1992) WO 9214755).

De conformidad con conocimientos más recientes, la bacteria Bacillus anthracis secreta una toxina, que está constituida por 3 proteínas, una de las cuales, que se denomina PA o antígeno protector, se enlaza con los receptores de la membrana celular (receptor de la toxina del antrax, ATR). El ATR es una proteína de membrana de tipo I con un dominio extracelular del tipo factor de Willebrandt (vWF A). Así pues, las integrinas contienen dominios vWF A de este tipo. Esto puede ser comprendido por medio de un análisis de homología en el banco de datos Swiss Prot tanto para la integrina $\alpha_v\beta_6$ (<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P18564>; secuencia β_6 (131-371)) en este caso, y así mismo para la $\alpha_v\beta_3$ (<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P05106>; β_3 (135-377)). Por lo tanto se supone que los agonistas/antagonistas de la $\alpha_v\beta_6$ pueden ser empleados igualmente para el ántrax del pulmón, de la piel y del intestino) (Identification of the cellular receptor for anthrax toxin (Identificación del receptor celular para la toxina del ántrax). K.A. Bradley et al. Nature 414, 225-229 (2001) [and accompanying articles (y artículos acompañantes)]; Evolution of von Willebrand factor A (vWA) domains (Evolución de los dominios del factor A de Willebrand (vWA)), Tuckwell D, Biochem Soc Trans (1999) 27(6): 835-840).

La dependencia de la infección de las células huésped con respecto a sus receptores de adhesión para bacterias y para levaduras (hongos de gemación, candida) (Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection (Moléculas de adhesión celular en la patogenesis del y defensa del anfitrión contra la infección microbiana), Kerr JR, Medical Microbiology, Manchester Royal Infirmary, UK, MOLECULAR PATHOLOGY
 65 (1999) 52(4): 220-30; Vitronectin-dependent invasion of epithelial cells by Neisseria gonorrhoeae involves alpha(v) integrin receptors (Invasión dependiente de la vitronectina de las células epiteliales en los receptores de la integrina alfa (v) que intervienen en la Neisseria gonorrhoeae), Dehio M, Gomez-Duarte OG, Dehio C, Meyer TF, FEBS LETTERS (1998) 424(1-2): 84-8; A natural variant of the cysteine protease virulence factor of group A Streptococcus with an

arginine-glycine-aspartic acid (RGD) motif preferentially binds human integrins $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_{IIb}\beta_3$ (Una variante natural del factor de la virulencia de la cisteína proteasa del grupo A Streptococcus con un motivo de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) enlaza preferentemente las integrinas humanas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_{IIb}\beta_3$), Stockbauer KE, Magoun L, Liu M, Burns EH Jr, Gubba S, Renish S, Pan X, Bodary SC, Baker E, Coburn J, Leong JM, Musser JM, PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA (1999), 96(1): 242-7; Involvement of $\alpha_v\beta_3$ integrin-like receptor and glycosaminoglycans in *Candida albicans* germ tube adhesion to vitronectin and to a human endothelial cell line (Participación del receptor similar a la integrina $\alpha_v\beta_3$ y de los glicosaminoglicanos en la adhesión en el tubo del germen de *Candida albicans* con la vitronectina y con una línea celular endotelial humana), Santoni G, Spreghini E, Lucciarini R, Amantini C, Piccoli M, MICROBIAL PATHOGENESIS (2001) 31(4): 159-72) indica la posibilidad de emplear los agonistas/antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_6$, también, en estos casos.

La integrina $\alpha_v\beta_6$ interacciona con la TGF- β , dando como resultado su activación (avb6 Integrin mediates latent TGF β activation: Implications for cutaneous fibrosis (La integrina avb6 facilita la activación del TGF β latente: Implicaciones en la fibrosis cutánea), Dalton SL, J Am Acad Dermatol (1999) 41: 457-463; The integrin avb6 binds and activates latent TGF β 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis (La integrina avb6 enlaza y activa al TGF β 1 latente: un mecanismo para la regulación de la inflamación y de la fibrosis pulmonar), Munger JS et al. Cell (1999) 96: 319-328). El Latent TGF β_1 latente (una de las proformas) se enlaza con la integrina $\alpha_v\beta_6$ y, de este modo, es activado de manera proteolítica. De conformidad con esta invención, los agonistas/antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_6$ podrían prevenir, por lo tanto, la activación de la TGF- β_1 y de otros subtipos mediante la inhibición del enlace de TGF- β (proforma, péptido LAP, LAP-TGF β , TGF latente) y, por lo tanto, podría modular el efecto de la TGF β .

Hasta el presente se han descubierto 3 isoformas del TGF β humano, a las que se atribuye un papel en una multiplicidad de procesos de crecimiento y de diferenciación, así como, en particular, en los procesos inflamatorios, la fibrosis, la curación de las heridas, el crecimiento óseo, la modulación de las inmuno funciones, en la angiogénesis y en las metástasis tumorales (Rifkin DB et al., Thrombosis and Haemostasis (1993) 70: 177-179; Hata A et al., Molecular Medicine Today (June 1998) 257-262; Integrin-mediated activation of transforming growth factor-beta (1) in pulmonary fibrosis (Activación facilitada por la integrina de la transformación del factor de crecimiento beta (1) en la fibrosis pulmonar), Sheppard DC, (2001) 120(1 Suppl): 49S-53S; Wickstom P et al., Prostate (1998) 37: 19-29). De conformidad con la invención, los agonistas/antagonistas de la $\alpha_v\beta_6$ podrían ser empleados así mismo en estos procesos.

Otra publicación, que enfatiza el papel de la $\alpha_v\beta_6$ en los procesos inmunológicos, describe el influjo de los neutrófilos tras deterioro químico del pulmón (Expression of the beta6 integrin subunit is associated with sites of neutrophil influx in lung epithelium (La expresión de la subunidad de la integrina beta6 está asociada con locus de influjo neutrófilo en el epitelio pulmonar), Miller LA, Barnett NL, Sheppard D, Hyde DM, J Histochem Cytochem (2001) 49(1): 41-8).

El efecto de un compuesto sobre un receptor de la integrina $\alpha_v\beta_6$ y, por lo tanto, sobre la actividad como un inhibidor, puede ser demostrado, por ejemplo, con ayuda del método descrito por los autores J.W. Smith et al. en la publicación J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271.

Además de la inhibición preferida de los receptores de la integrina $\alpha_v\beta_6$, los compuestos actúan así mismo como inhibidores de los receptores de la integrina $\alpha_v\beta_3$ o de la integrina $\alpha_v\beta_5$ y como inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. La integrina $\alpha_v\beta_3$ es expresada, por ejemplo, sobre un número de células, por ejemplo las células endoteliales, las células del músculo vascular blando, por ejemplo de la aorta, las células para la interrupción de la matriz ósea (osteoclasto) o las células tumorales.

La acción de los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser demostrada, por ejemplo, con ayuda del método descrito por los autores J.W. Smith et al. en J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271.

La dependencia de la formación de la angiogénesis sobre la interacción entre las integrinas vasculares y las proteínas de la matriz extracelular ha sido descrita por los autores P.C. Brooks, R.A. Clark y D.A. Cheresh en Science 1994, 264, 569-571.

Se ha descrito la posibilidad de la inhibición de esta interacción y, de este modo, la iniciación de apoptosis (muerte celular programada) de células vasculares angiogénicas por medio de un péptido cíclico, por los autores P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier y D.A. Cheresh en Cell 1994, 79, 1157-1164. En esta publicación se han descrito, por ejemplo, antagonistas de la $\alpha_v\beta_3$ o anticuerpos contra la $\alpha_v\beta_3$, que provocan la disminución de los tumores como consecuencia de la iniciación de la apoptosis.

La evidencia experimental de que los compuestos, de conformidad con la invención, evitan, además, el enlace de las células vivas sobre las correspondientes proteínas de matriz y, por lo tanto, además evitan el enlace de las células tumorales sobre las proteínas de la matriz, puede ser obtenida por medio de un ensayo de adhesión celular, de manera análoga a la del método de los autores F. Mitjans et al., J. Cell Science 1995, 108, 2825-2838.

ES 2 316 556 T3

Los compuestos de la fórmula I son capaces de inhibir el enlace de las metaloproteinasas con las integrinas y, por lo tanto, evitar que las células utilicen la actividad enzimática de la proteinasa. Puede encontrarse un ejemplo por la capacidad que tiene un ciclo-péptido RGD para inhibir el enlace de MMP-2 (metaloproteinasa-2 de matriz) con el receptor de la vitronectina $\alpha_v\beta_3$, como se ha descrito en la publicación de los autores P.C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683-693.

Los compuestos de la fórmula I, que bloquean la interacción de los receptores de la integrina y los ligandos, tal como, por ejemplo, del fibrógeno con el receptor del fibrógeno (glicoproteína IIb/IIIa), evitan, a título de antagonistas, la propagación de las células tumorales por metástasis y, por lo tanto, pueden ser empleados como sustancias contra la metástasis en operaciones en las que sean retirados tumores o sean atacados por vía quirúrgica. Esto está confirmado por las siguientes observaciones:

La propagación de las células tumorales a partir de un tumor localizado en el sistema vascular se produce mediante la formación de microagregados (microtrombosis) como consecuencia de la interacción de las células tumorales con las plaquetas de la sangre. Las células tumorales están enmascaradas mediante la protección en el microagregado y no son reconocidas por las células del sistema inmune. Los microagregados son capaces de unirse con las paredes de los vasos, simplificando la penetración ulterior de las células tumorales en el tejido. Puesto que la formación de microtrombosis está promovida por el ligando enlazante con los correspondientes receptores de la integrina, por ejemplo la $\alpha_v\beta_3$ o la $\alpha_{IIb}\beta_3$, sobre las plaquetas de la sangre activadas, pueden ser considerados los antagonistas correspondientes como inhibidores eficientes de la metástasis.

La acción de los compuestos sobre un receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$ y, por lo tanto, la actividad como un inhibidor puede ser demostrada, por ejemplo, con ayuda del método descrito por los autores J.W. Smith et al. en J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271.

Una medida de la absorción de un ingrediente activo de un medicamento en un organismo consiste en la biodisponibilidad.

Si el ingrediente activo del medicamento es administrado al organismo por vía intravenosa en forma de una solución inyectable, éste tiene una biodisponibilidad absoluta, es decir que la proporción de las especies farmacéuticas, que permanece inalterada en la sangre sistémica, es decir que entra en la circulación general, es del 100%.

En el caso de la administración oral de un ingrediente activo terapéutico, el ingrediente activo se encuentra generalmente en forma de un sólido en la formulación y, por lo tanto, tiene que disolverse primero con el fin de que pueda vencer las barreras de entrada, por ejemplo el tracto gastrointestinal, la membrana de la mucosa oral, las membranas nasales o la piel, en particular el stratum corneum, y pueda ser absorbido por el cuerpo. Los datos farmacocinéticos, es decir con respecto a la biodisponibilidad, pueden ser obtenidos de manera análoga a la del método de los autores J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318.

Otra medida de la capacidad de absorción de un ingrediente activo terapéutico está constituida por el valor logD, puesto que este valor es una medida de la capacidad lipófila de una molécula.

Los compuestos de la fórmula I tienen, al menos, un centro de quiralidad y por lo tanto pueden presentarse en un número de formas estereoisómeras. Todas estas formas (por ejemplo las formas D y L) y sus mezclas (por ejemplo las formas DL) quedan incluidas en la fórmula.

Los compuestos de conformidad con la invención, según la reivindicación 1, pueden incluir así mismo los derivados denominados profármacos, es decir los compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para dar los compuestos activos de conformidad con la invención.

Por otra parte, los grupos amino libres o los grupos hidroxilo libres, como substituyentes de los compuestos de la fórmula I, pueden estar dotados con grupos protectores correspondientes.

El término solvatos de los compuestos de la fórmula I se entenderá como las aproximaciones de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos de la fórmula I que se forman como consecuencia de su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los compuestos de adición con alcoholes, tal como, por ejemplo, con metanol o con etanol.

ES 2 316 556 T3

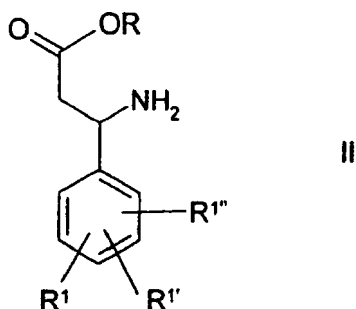
La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I y a sus sales y sus solvatos y a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I y de sus sales y sus solvatos, caracterizado porque

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

5

10

15

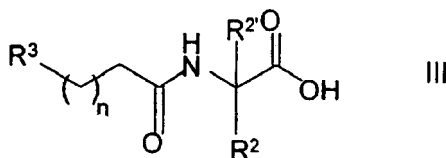


en la que R es un grupo protector, y R^1 , $R^{1'}$ y $R^{1''}$ tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^1 , $R^{1'}$ y/o $R^{1''}$ tengan un grupo hidroxilo libre o un grupo amino libre, este grupo está protegido, respectivamente, por un grupo protector,

20

con un compuesto de la fórmula III

25



en la que R^2 , $R^{2'}$, R^3 y n tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 contengan grupos hidroxilo libres o grupos amino libres, estos grupos están protegidos, respectivamente, por grupos protectores, y se eliminan el grupo protector R y cualquier otro grupo protector presente en R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 ,

30

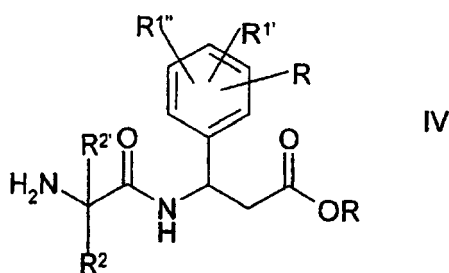
35

o

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

40

45

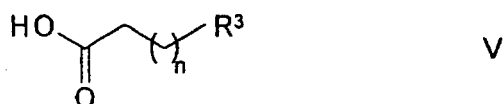


en la que R es un grupo protector, y R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y $R^{2'}$ tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o $R^{2'}$ contengan grupos hidroxilo libres y/o grupos amino libres, estos grupos están protegidos, respectivamente, por grupos protectores,

50

con un compuesto de la fórmula V

55



en la que n y R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^1 , $R^{1'}$ y/o $R^{1''}$ contengan grupos hidroxilo libres y/o grupos amino libres, estos grupos están protegidos, respectivamente por grupos protectores, y se eliminan el grupo protector R y cualquier otro grupo protector presente en R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o R^3 ,

60

65

o

ES 2 316 556 T3

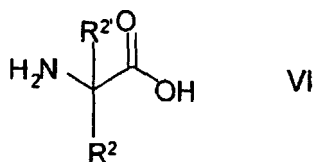
- (c) se transforman uno o varios radicales R^1 , R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o R^3 en un compuesto de la fórmula I en uno o varios radicales R^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 y/o R^3

por ejemplo, mediante

- i) la alquilación de un grupo hidroxilo,
- ii) la hidrólisis de un grupo éster para dar un grupo carboxilo,
- iii) la esterificación de un grupo carboxilo,
- iv) la alquilación de un grupo amino,
- v) la reacción de un bromuro de arilo o de un yoduro de arilo con ácidos borónicos por medio de una copulación de Suzuki para dar los correspondientes productos de copulación, o
- vi) la acilación de un grupo amino,

o

- (d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula VI



en la que R^2 y $R^{2'}$ tienen el significado indicado en la fórmula I y en la que, cuando R^2 y/o $R^{2'}$ contengan grupos hidroxilo libres y/o grupos amino libres, estos grupos están protegidos por grupos protectores,

para dar el compuesto de la fórmula IV,

haciéndose reaccionar, a continuación, al compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V como se ha descrito en (b),

y se eliminan el grupo protector R y cualquier otro grupo protector presente en R^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 ,

y/o

se transforma un compuesto básico o ácido de la fórmula I en una de sus sales o solvatos mediante el tratamiento con un ácido o con una base.

En toda la invención pueden ser idénticos o diferentes todos los radicales que se presenten más de una vez, tal como, por ejemplo, A, es decir que son independientes entre sí.

En las fórmulas precedentes, A significa alquilo, que es lineal o ramificado y tiene desde 1 hasta 8, de manera preferente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. De manera preferente, A significa metilo, además etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo u octilo. Otros significados preferentes de A son los citados grupos alquilo, que, sin embargo, pueden estar monosustituídos o polisustituídos por Hal o por NO_2 , de manera preferente por trifluórmétilo, por 2,2,2-trifluoroetilo o por 2-nitroetilo, o grupos alquilo, cuya cadena de carbono puede estar interrumpida por -O-, de manera preferente por $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, por $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ o por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

De manera particularmente preferente, A significa metilo o etilo.

De manera preferente, R^3 significa, por ejemplo, piridin-2-ilamino. De manera preferente, R^1 significa, por ejemplo, fenilo.

Ar significa fenilo no sustituido, de manera preferente - como se ha indicado - está monosustituido, de manera específicamente preferente significa fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-metiltiofenilo, o-, m- o p-metilsulfenil-fenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-,

ES 2 316 556 T3

m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, además, de manera preferente, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluórfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2-cloro-3-metil-, 2-cloro-4-metil-, 2-cloro-5-metil-, 2-cloro-6-metil-, 2-metil-3-cloro-, 2-metil-4-cloro-, 2-metil-5-cloro-, 2-metil-6-cloro-, 3-cloro-4-metil-, 3-cloro-5-metil- o 3-metil-4-clorofenilo, 2-bromo-3-metil-, 2-bromo-4-metil-, 2-bromo-5-metil-, 2-bromo-6-metil-, 2-metil-3-bromo-, 2-metil-4-bromo-, 2-metil-5-bromo-, 2-metil-6-bromo-, 3-bromo-4-metil-, 3-bromo-5-metil- o 3-metil-4-bromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-tri-terc.-butilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, p-yodofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 4-flúor-3,5-dimetilfenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-difluórfenilo, 2,4-dicloro-5-metilfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo o 2,4,6-triisopropilfenilo.

Cicloalquilo con 3 hasta 15 átomos de carbono es, de manera preferente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, de manera particularmente preferente ciclohexilo. Cicloalquilo significa, así mismo, un terpeno monocíclico o bicíclico, de manera preferente p-mentano, mentol, pinano, bornano o alcanfor, estando incluida cualquiera de las formas estereoisómeras conocidas, o adamantilo. For alcanfor, significa tanto el L-alcanfor como el D-alcanfor. Es particularmente preferente el cicloalquilo.

Hal significa, de manera preferente, F, Cl, Br o yodo. Hal significa, de manera particularmente preferente, F o Cl.

El grupo protector de amino es, de manera preferente, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, fenilacetilo, benzoilo, tolilo, POA, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo, CBZ (“carbo-benzoxi”), 4-metoxibenciloxicarbonilo, Fmoc, Mtr o bencilo.

Het¹ significa, de manera preferente, 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4-tienilo, 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4-pirrolilo, 2,4-, 2,5- o 4,5-imidazolilo, 2,3-, 2,4-, 2,6- o 3,5-piridilo, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 4,5- o 5,6-pirimidinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está monosustituido por F, por Cl, por Br, por A, por OA o por OCF₃. Es particularmente preferente el piridilamino.

Het² significa, de manera preferente, 2-, 3- o 4-piridilo; siendo particularmente preferente el 4-piridilo.

De manera preferente, n significa 2, 3, 4, 5 o 6 y, de manera muy particularmente preferente, n significa 2, 3 o 4. De manera preferente, m significa 0, 1, 2, 3 o 4 y, de manera muy particularmente preferente, m significa 0, 1 o 2. De manera preferente, o significa 0, 1 o 2 y, de manera muy particularmente preferente, o significa 1.

El término “poli” sustituido significa monosustituido, disustituido, trisustituidos o tetrasustituido.

Pol es una fase sólida con grupos funcionales no terminales, como se ha explicado con mayor detalle más adelante.

El término fase sólida y resina son empleados a continuación como sinónimos.

Si los compuestos de la fórmula I contienen bifenilo, el segundo radical fenilo estará acoplado preferentemente con el primer radical fenilo en la posición 3 o en la posición 4, de manera particularmente preferente en la posición 4 del primer anillo de fenilo.

Por lo tanto, la invención se refiere, de manera particular, a los compuestos de la fórmula I en la que, al menos, uno de dichos radicales tenga uno de los significados preferentes indicados precedentemente. Algunos grupos preferentes de los compuestos pueden ser expresados por medio de las fórmulas parciales siguientes la hasta It, que corresponden a la fórmula I y en las que los radicales no indicados con mayor detalle tienen el significado indicado bajo la fórmula I, pero en las que

en Ia)

R³ significa piridin-2-ilamino,

en le)

R³ significa Het²NH, en la que

Het² significa piridilo;

en If)

R¹, R^{1'} y R^{1''} significan H, Ar, Het¹Hal, NR⁴ y/o CONHR⁴, en la que

R⁴ significa H, A o Het¹;

ES 2 316 556 T3

en Ig)

R¹ significa Ar;

5

en Ih)

R¹ significa Ar, en la que

10 Ar significa un radical fenilo, que no está sustituido o que está monosustituido o que está disustituido por A, por OA, por OH, por Hal o por CF₃,

R^{1'} y R^{1''} significan, respectivamente, H;

15

en Ii)

R¹ significa Ar, en la que

20 Ar significa fenilo,

R^{1'} y R^{1''} significan, respectivamente, H;

25 en Ij)

R³ significa Het²NH, en la que

Het² significa piridilo,

30

R¹ significa Ar, en la que

Ar significa un radical fenilo, que no está sustituido o que está monosustituido o que está disustituido por A, por OA, por OH, por Hal o por CF₃,

35

n significa 2, 3 o 4;

en Ik)

40

R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAr₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAr₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR^{2'}, (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAr₂, (CH₂)_mCAr₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ o (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, en la que

X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂;

50

en Il)

55

R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAr₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAr₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR^{2'}, (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAr₂, (CH₂)_mCAr₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ o (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, en la que

60

R^{2'} significa H,

X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂,

65

m significa 1, 2, 3 o 4;

ES 2 316 556 T3

en Im)

5 R^2 significa A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAr_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$, $(CH_2)_m$ cicloalquilo, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ o $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, en la que

10 X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X e Y no pueden ser S=O o SO₂ y, en el caso en que X e Y estén enlazados directamente entre sí por un enlace químico, éstos son, respectivamente, S,

$R^{2'}$ significa H,

15 m significa 1,2, 3 o 4,

o significa 0, 1, 2 o 3;

20 en In)

25 R^2 significa A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAr_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$, $(CH_2)_m$ cicloalquilo, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ o $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, en la que

$R^{2'}$ significa H,

30 Het^1 significa un radical heterocíclico, monocíclico o bicíclico, con 5 y/o 6 miembros, aromático o saturado, con 1 o 2 átomos de N, de S y/o de O,

Ar significa un radical fenilo, que no está substituido o que está monosubstituido o que está disubstituido por A, por OA, por OH, por Hal o por CF₃,

35 X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X e Y pueden ser, de manera independiente entre sí, NH y/o O y, en el caso en que X e Y estén enlazados directamente entre sí por un enlace químico, éstos son, respectivamente, S;

40 m significa 1, 2, 3 o 4,

o significa 0, 1, 2 o 3;

45 en Io)

50 R^2 significa A, Ar, $(CH_2)_mXA$, $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNO_2$, $(CH_2)_mCOOR^1$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAR_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$, $(CH_2)_mXCOYA$, $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$, $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$, $(CH_2)_mNHCONR^{2'}$, $(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mCHAR_2$, $(CH_2)_mCAr_3$, $(CH_2)_mHet^1$, $(CH_2)_mCHHet^1_2$, $(CH_2)_mCHet^1_3$, $(CH_2)_m$ cicloalquilo, $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ o $(CH_2)_m-(HN=C)-NH_2$, en la que

$R^{2'}$ significa H,

55 Het^1 significa imidazolilo, tiofenilo, piridinilo o indolilo,

Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo,

60 X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que $R^2 = (CH_2)_mXCOYA$ o $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$, X = NH e Y = O y, en el caso en que X e Y estén enlazados directamente entre sí por un enlace químico, éstos son, respectivamente, S,

m significa 1, 2, 3 o 4,

65 o significa 0, 1, 2 o 3;

ES 2 316 556 T3

en Ip)

R³ significa Het²NH,

5 R¹, R^{1'} y R^{1''} significan H, Ar, Het¹Hal, NR⁴ y/o CONHR⁴₂, en la que

R⁴ significa H, A o Het¹,

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

15 X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂;

en Iq)

20

R³ significa H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH- o Het²NH, en la que

Het² significa piridilo,

25 R¹, R^{1'} y R^{1''} significan H, Ar, Het¹Hal, NR⁴ y/o CONHR⁴₂, en la que R⁴ = H, A y/o Het¹, y en la que, en el caso en que R¹ = Ar,

R^{1'} y R^{1''} significan, respectivamente, H, y

30

Ar significa un radical fenilo, que no está sustituido o que está monosustituido o que está disustituido A, por OA, por OH, por Hal o por CF₃,

35

R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, ((CH₂)_mNHCONH₂, (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ o (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, en la que

40

X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y no pueden ser S=O o SO₂,

m significa 1, 2, 3 o 4;

45 en Ir)

R¹, R^{1'} y R^{1''} significan H, Ar, Hal, NR⁴ y/o CONHR⁴₂, en la que R⁴ = H y/o A, y en la que, en el caso en que R¹ = Ar,

50

R^{1'} y R^{1''} significan, respectivamente, H, y

Ar significa un radical fenilo, que no está sustituido o que está monosustituido o que está disustituido por A, por OA, por OH, por Hal o por CF₃,

55

R³ significa Het²NH, en la que

Het² significa piridilo,

60

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

65

R^{2'} significa H,

Het¹ significa imidazolilo, tiofenilo, piridinilo o indolilo,

ES 2 316 556 T3

- Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo,
- X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y son, de manera independiente entre sí, NH y/o O,
- 5 m significa 1, 2, 3 o 4,
o significa 0, 1, 2 o 3;
- 10 en Is)
- R³ significa Het²NH, en la que
- 15 Het² significa piridilo,
- R¹, R^{1'} y R^{1''} significan H, Ar y/o Hal, en la que, en el caso en que R¹ = Ar,
- R^{1'} y R^{1''} significan, respectivamente, H, y
- 20 Ar significa fenilo,
- R² significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOR¹,
25 (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mXCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONH₂ (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ o (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂, en la que
- Het¹ significa imidazolilo, tiofenilo, piridinilo o indolilo,
- 30 Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo,
- X e Y, pueden ser, de manera independiente entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, donde, en el caso en que R² = (CH₂)_mXCOYA o (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, X e Y son, de manera independiente entre sí, NH y/o O, y, en el caso en que X e Y estén enlazados directamente entre sí por un enlace químico, éstos son, respectivamente, S,
- 35 m significa 1, 2, 3 o 4,
o significa 0, 1, 2 o 3;
- 40 en It)
- R³ significa Het²NH,
45 en la que
- Het² significa piridilo,
- 50 R¹, R^{1'} y R^{1''} significan H, Ar y/o Hal, en la que
- Hal significa F, Cl y/o Br, y en la que, en el caso en que R¹ = Ar,
- R^{1'} y R^{1''} significan, respectivamente, H, y
- 55 Ar significa fenilo,
- R² significa A, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCOOH,
60 (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃, (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃, (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONH₂ (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAR₂, (CH₂)_mCAR₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo, (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ o (CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,
- R² significa H,
- 65 R² y R^{2'} pueden ser conjuntamente, de manera alternativa, -(CH₂)_p-,

ES 2 316 556 T3

Het¹ significa imidazolilo, tiofenilo, piridinilo o indolilo,

Ar significa fenilo o 4-OH-fenilo,

5 X significa S, O, S=O, SO₂ o NH,

Y significa S, O o NH,

m significa 1, 2, 3 o 4,

10 n significa 2 o 3,

o significa 0 o 1,

15 p significa 5, donde en el caso en que

X e Y estén enlazados directamente entre sí por un enlace químico, éstos son, respectivamente, S.

20 Son particularmente preferentes los compuestos de la fórmula general I, mencionados más abajo:

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoil-amino}propiónico,

25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoil-amino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2S)-butanoilamino]-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2R)-butanoilamino]-butanoilamino}propiónico,

35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

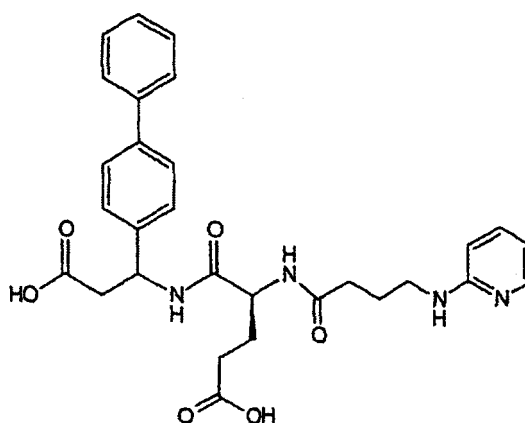
40 el ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-succinámico,

el ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-succinámico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,

45 el ácido 4-(1-bifenil-4-il-2-carboxietilcarbamoil)-4-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(4S)-butanoico,

quiral



ES 2 316 556 T3

- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
15 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,
20 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,
35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico,
40 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
45 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
50 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(4-piridin-2-ilaminobutanoilamino)ciclohexil]-metanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,
55 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,
60 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tiofen-2-il-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
65 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-propanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(5-piridin-2-ilaminopentanoilamino)ciclohexil]-metanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tiofen-2-il-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico,
5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoil-amino}propiónico,
10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoil-amino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propió-
nico,
15 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propió-
nico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
20 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,
25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
40 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}pro-
piónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
45 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S) propanoilamino}propiónico,
50 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
55 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
60 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}pro-
65 piónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butildisulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(bencilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilaminometilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(difenilmetilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(metilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

15 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

20 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,

25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-4-tritilsulfanil-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

40 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

45 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxicarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

50 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

55 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

60 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

65 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

15 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,

20 el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-clorofenil)propiónico,

el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-bromofenil)propiónico,

25 el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(4-clorofenil)propiónico,

y sus estereoisómeros y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

30 Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, así como también los materiales de partida para su preparación se preparan, así mismo, según métodos en sí conocidos, como se han descrito en la literatura (por ejemplo en los manuales tal como el Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y, precisamente, bajo condiciones de la reacción que son conocidas y adecuadas para tales reacciones. Así mismo pueden emplearse en este caso variantes que son conocidas en sí mismas pero que no han sido citadas aquí con mayor detalle.

35 En caso deseado, los materiales de partida pueden formarse así mismo in situ de tal manera que no sean aislados de la mezcla de la reacción, sino que, en su lugar, sean convertidos inmediatamente a continuación en los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1.

40 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 (véase a tal efecto: la publicación T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry (Grupos Protectores en la Química Orgánica), 2ª ed., Wiley, New York 1991 o la publicación P.J. Kocienski, Protecting Groups (Grupos Protectores), 1ª ed., editorial Georg Thieme, Stuttgart - New-York, 1994).

45 El término "grupo protector de amino" es conocido en general y se refiere a aquellos grupos, que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino contra las reacciones químicas. Entre tales grupos son típicos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, no substituidos o substituidos. Puesto que los grupos protectores de amino son eliminados después de la reacción deseada (o de la secuencia de síntesis), no son críticos, por lo demás, ni su tipo ni su tamaño; no obstante, son preferentes aquellos que tengan entre 1 y 20, en particular entre 1 y 8 átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe ser entendido en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Este término incluye los grupos acilo derivados de los ácidos carboxílicos o de los ácidos sulfónicos, alifáticos, aralifáticos, aromáticos y heterocíclicos, así como, en particular, los grupos aralcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, de manera especial, los grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanoilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y toliilo; ariloxicarbonilo, tal como fenoxiacetilo; alcoxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC y 2-yodoetoxicarbonilo; alqueniloxicarbonilo, tal como aliloxicarbonilo (Aloc), aralcoxicarbonilo, tal como CBZ (sinónimo de Z), 4-metoxibenciloxicarbonilo (MOZ), 4-nitrobenciloxicarbonilo y 9-flúorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo; trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc), y arilsulfonilo, tal como 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonilo (Mtr). Los grupos protectores de amino preferidos son BOC, Fmoc y Aloc, además de CBZ, bencilo y acetilo. Los grupos protectores preferidos, de manera particular, son BOC y Fmoc.

65 Del mismo modo, el término "grupo protector de hidroxilo" es conocido en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo contra las reacciones químicas. Entre tales grupos son típicos los grupos arilo, aralquilo, aroilo o acilo, no substituidos o substituidos, que han sido citados precedentemente, así mismo los grupos alquilo, los grupos alquilsililo, arilsililo o aralquilsililo y los O,O-acetales y los O,S-acetales. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos, puesto que éstos son eliminados de nuevo tras la deseada reacción química o tras la deseada secuencia de reacción; son preferentes aquellos grupos que tengan desde 1

ES 2 316 556 T3

hasta 20, de manera particular, que contengan desde 1 hasta 10 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, los grupos aralquilo, tales como bencilo, 4-metoxibencilo y 2,4-dimetoxibencilo, los grupos aroilo, tales como benzoilo y p-nitrobenzoilo, los grupos acilo, tales como acetilo y pivaloilo, p-toluenosulfonilo, los grupos alquilo, tales como metilo y terc.-butilo, así como también alilo, los grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo (TMS), triisopropilsililo (TIPS), terc.-butildimetilsililo (TBS) y trietilsililo, trimetilsililetilo, los grupos aralquilsililo, tal como terc.-butildifenilsililo (TBDPS), los acetales cíclicos, tal como isopropilideno acetal, ciclo-pentilideno acetal, ciclohexilideno acetal, bencilideno acetal, p-metoxibencilideno acetal y o,p-dimetoxibencilideno acetal, los acetales acíclicos, tales como tetrahidropiraniolo (Thp), metoximetilo (MOM), metoxietoximetilo (MEM), benciloximetilo (BOM) y metiltiommetilo (MTM). Los grupos protectores de hidroxilo particularmente preferidos son bencilo, acetilo, terc.-butilo y TBS.

La liberación de los compuestos de la fórmula I a partir de sus derivados funcionales es conocida por la literatura para el grupo protector utilizado en cada caso (por ejemplo T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry (Grupos Protectores en la Química Orgánica), 2ª ed., Wiley, New York 1991 o P.J. Kocienski, Protecting Groups (Grupos Protectores), 1ª ed., editorial Georg Thieme, Stuttgart - New-York, 1994). En este caso, se puede hacer uso, así mismo, de variantes en sí conocidas, pero que no han sido mencionadas con más detalle en este caso.

Los grupos BOC y O-terc.-butilo pueden ser eliminados, por ejemplo, de manera preferente empleándose TFA en diclorometano o mediante el empleo de HCl aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°C, y el grupo Fmoc puede ser eliminado mediante el empleo de solución aproximadamente al 5 hasta el 50% de dimetilamina, de dietilamina o de piperidina en DMF a 15-30°C. El grupo Alloc puede ser eliminado bajo condiciones suaves con catálisis con metales nobles en cloroformo a 20-30°C. Un catalizador preferente es el tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

Los compuestos de partida de las fórmulas II hasta VI y 1 hasta 3 son conocidos en general. Cuando sean nuevos, sin embargo, podrán ser preparados según métodos en sí conocidos.

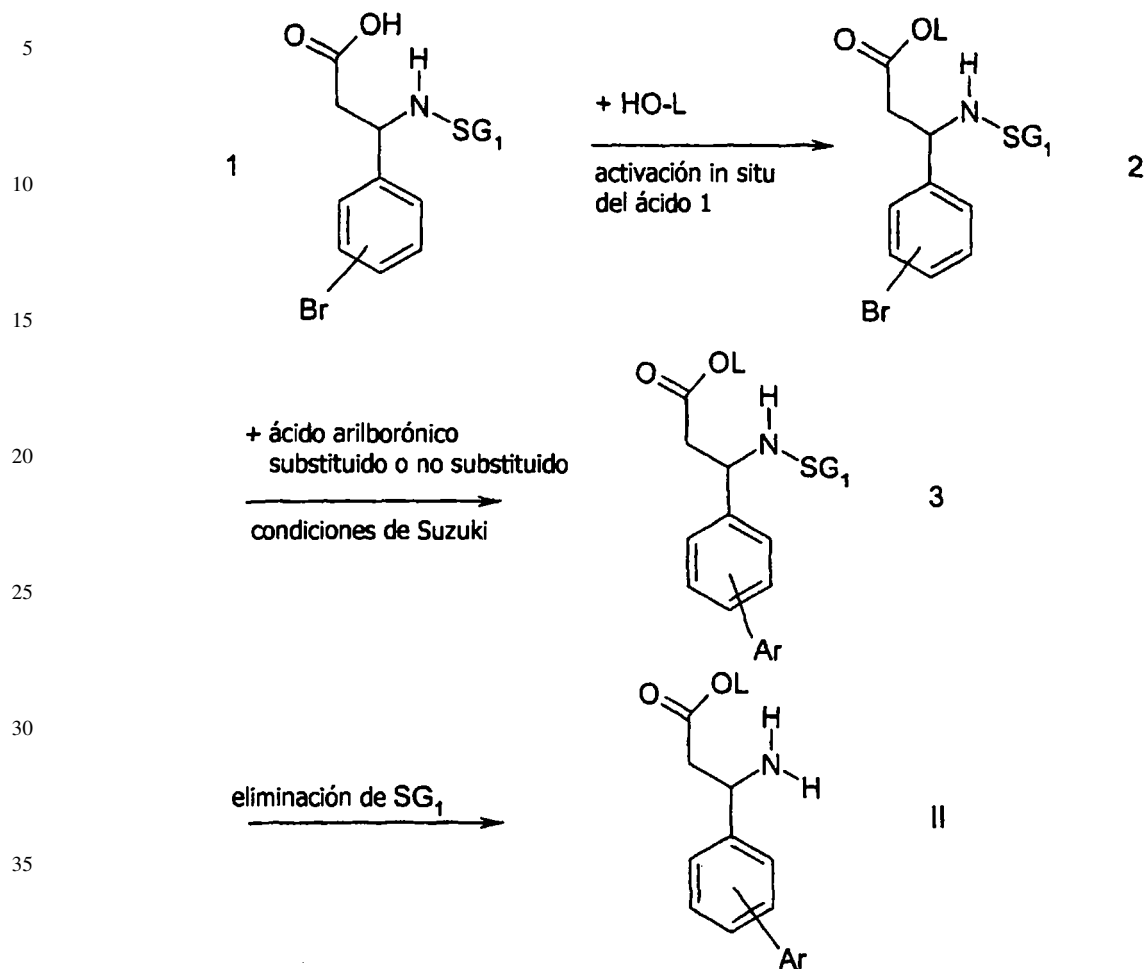
Así mismo, los compuestos de la fórmula I pueden ser sintetizados en fase sólida, teniendo lugar el enlace con la fase sólida a través del OH del grupo carboxilo. En el caso de la síntesis sobre una fase sólida, el grupo carboxilo está substituido por OPol, siendo Pol una fase sólida sin un grupo funcional terminal. Pol representa el material de soporte polímero y todos los átomos del grupo de anclaje de la fase sólida procedentes del grupo funcional terminal. Los grupos de anclaje de dicha fase sólida, conocidos también como enlazantes, son necesarios para el enlace del compuesto, que debe ser funcionalizado, con la fase sólida. Una recopilación de síntesis sobre fase sólida y sobre las fases sólidas y/o sobre los enlazantes que pueden ser empleados con esta finalidad, está dada, por ejemplo, en la publicación Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog (El Catálogo de la Química Combinatoria), marzo 99, páginas S1-S72.

Las fases sólidas particularmente adecuadas para la síntesis de los compuestos de conformidad con la invención son fases sólidas que tienen un grupo hidroxilo como funcionalidad terminal, por ejemplo la resina de Wang o el poliestireno A OH.

Los compuestos de la fórmula II, en la que $R^1 = Ar$ y $R = OL$, siendo L Pol, se preparan, por ejemplo, de conformidad con el siguiente esquema de reacción I, en el que SG_1 significa un grupo protector de amino, como se ha descrito precedentemente.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de reacción 1



El ácido carboxílico 1, sustituido por bromofenilo, es activado in situ según métodos conocidos, por ejemplo mediante la reacción con diisopropilcarbodiimida, y se hace reaccionar con el alcohol HO-L, en el que L tiene el significado precedentemente indicado. La copulación subsecuente del compuesto 2 para dar un ácido arilborónico no sustituido o sustituido, bajo condiciones de Suzuki, genera el derivado 3. La eliminación del grupo protector SG₁ bajo condiciones conocidas libera un compuesto de la fórmula II.

La reacción de Suzuki se lleva a cabo, de manera ventajosa, mediante el control con paladio, de manera preferente mediante la adición de Pd(PPh₃)₄, en presencia de una base, tal como el carbonato de potasio, en un disolvente inerte o en una mezcla de disolventes, por ejemplo DMF, a temperaturas comprendidas entre 0° y 150°, de manera preferente comprendidas entre 60° y 120°. El tiempo necesario para la reacción, que depende de las condiciones empleadas, está comprendido entre algunos minutos y varios días. Los derivados del ácido borónico pueden ser preparados según métodos convencionales o pueden ser adquiridos en el comercio. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo de manera análoga a la de los métodos que han sido indicados en las publicaciones de Suzuki et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 314 y siguientes y en la publicación de Suzuki et al. Chem. Rev. 1995, 95, 2457 y siguientes.

Los compuestos de la fórmula I se obtienen mediante copulación análoga a la peptídica de los compuestos de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III o mediante copulación análoga a la peptídica de los compuestos de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V bajo condiciones normalizadas.

Los compuestos de la fórmula III se obtienen mediante copulación análoga a la peptídica de los compuestos de la fórmula V con un aminocompuesto H₂N-C(R²,R^{2'})-COOSG² bajo condiciones normalizadas, significando SG² un grupo protector de hidroxilo, como ha sido descrito precedentemente, que es eliminado después de la copulación. Los compuestos de la fórmula IV se obtienen mediante copulación análoga a la peptídica de un compuesto de la fórmula II con un compuesto carboxilo HOOC-C(R²,R^{2'})-NHSG₁ bajo condiciones normalizadas, significando SG₁ un grupo protector de amino, como ha sido descrito precedentemente, que es eliminado tras la copulación. Los métodos convencionales para las síntesis de péptidos están descritos, por ejemplo, en la publicación Houben-Weyl, I.c., volumen 15/II, 1974, páginas 1 hasta 806.

ES 2 316 556 T3

La reacción de copulación se lleva a cabo, de manera preferente, en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo de una carbodiimida, tal como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC), el hidrocloreuro de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) o la diisopropilcarbodiimida (DIC), así mismo, por ejemplo, el anhídrido del ácido propa-
5 1,2-dihidroquinolina, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como el diclorometano, un éter, tal como el tetrahydrofurano o el dioxano, una amida, tal como la DMF o la dimetilacetamida, un nitrilo, tal como el acetonitrilo, en dimetilsulfóxido o en presencia de este disolvente, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -10 y 40°, de manera preferente comprendidos entre 0 y 30°. El tiempo necesario para la reacción, que depende de las condiciones empleadas, está comprendido entre algunos minutos y varios días.

Ha demostrado se particularmente ventajoso el hecho de aportar al agente de copulación TBTU (tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) o el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, puesto que solamente se produce una ligera racemización en presencia de uno de estos compuestos y no se forman productos acompañantes citotóxicos.

En lugar de los compuestos de la fórmula III, V y/o VI, es posible, así mismo, el empleo de derivados de los compuestos de la fórmula III, V y/o VI, de manera preferente un ácido carboxílico preactivado, o un haluro de ácido carboxílico, un anhídrido simétrico o un anhídrido mixto o un éster activo. Los radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas, han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tal como el Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). De manera ventajosa, los ésteres activados se forman in situ, por ejemplo mediante la adición de HOBT (1-hidroxibenzotriazol) o N-hidroxisuccinimida.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte; cuando se utilice un haluro de ácido carboxílico, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente aceptor de ácido, de manera preferente en presencia de una base orgánica, tal como la trietilamina, la dimetilalanilina, la piridina o la quinolina.

Así mismo, puede ser favorable la adición de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, preferentemente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio.

Una base de la fórmula I puede ser convertida en la sal de adición con ácido asociada, por ejemplo mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, tal como el etanol, llevándose a cabo, a continuación, una evaporación. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos ácidos que proporcionen sales fisiológicamente aceptables. De este modo, pueden emplearse los ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso, el ácido ditiónico, el ácido nítrico, los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, los ácidos fosfóricos tal como, por ejemplo, el ácido ortofosfórico, el ácido sulfámico, así mismo los ácidos orgánicos, en particular, los ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido hexanoico, el ácido octanoico, el ácido decanoico, el ácido hexadecanoico, el ácido octadecanoico, el ácido pivalico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metanosulfónico o el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido trimetoxibenzoico, el ácido adamantanocarboxílico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido glicólico, el ácido embónico, el ácido clorofenoxi-acético, el ácido aspártico, el ácido glutámico, la prolina, el ácido glioxílico, el ácido palmítico, el ácido para-clorofenoxiisobutírico, el ácido ciclohexanocarboxílico, el 1-fosfato de glucosa, los ácidos naftaleno-monosulfónico y naftaleno-disulfónico o el ácido lauril-sulfúrico. Pueden ser empleadas las sales con los ácidos que no son fisiológicamente aceptables, por ejemplo los picratos, para el aislamiento y/o para la purificación de los compuestos de la fórmula I.

Por otra parte, los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en las correspondientes sales metálicas, en particular en las sales de los metales alcalinos o en las sales de los metales alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, mediante el empleo de bases (por ejemplo el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio o el carbonato de potasio).

La invención se refiere, así mismo, a los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, a sus estereoisómeros y a sus sales o solvatos, fisiológicamente aceptables, como ingredientes activos para medicamentos.

Así mismo, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, a sus estereoisómeros y a sus sales o solvatos, fisiológicamente aceptables, como inhibidores de la integrina.

De igual modo, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, a sus estereoisómeros y a sus sales o solvatos, fisiológicamente aceptables, para ser empleados para combatir enfermedades.

Por otra parte, la invención se refiere al empleo de los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, de sus estereoisómeros y de sus sales o solvatos, fisiológicamente aceptables, para la preparación de un medicamento.

ES 2 316 556 T3

De la misma manera, la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas, que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, sus estereoisómeros y/o sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables, que se preparan, en particular, por vía no química. En este caso, los compuestos de la fórmula I pueden llevarse hasta una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar sólido, líquido y/o semisólido y, en caso deseado, en combinación con uno o varios ingredientes activos adicionales.

Estas preparaciones se pueden ser empleadas como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Los excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los alcoholes bencílicos, los alquilenglicoles, los polietilenglicoles, el triacetato de glicerol, la gelatina, los hidratos de carbono, tales como la lactosa o el almidón, el estearato de magnesio, el talco o la vaselina. Para la administración oral son adecuadas, en particular, las tabletas, las píldoras, las grageas, las cápsulas, los polvos, los granulados, los jarabes, los jugos o las gotas, para la administración rectal son adecuados los supositorios, para la administración parenteral son adecuadas las soluciones, de manera preferente las soluciones oleaginosas o acuosas, así mismo, las suspensiones, las emulsiones o los implantes, y para la administración tópica son adecuados los ungüentos, las cremas o los polvos. Así mismo, los nuevos compuestos pueden ser liofilizados, y los liofilizados resultantes pueden ser empleados, por ejemplo, para la obtención de preparaciones para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener productos auxiliares, tales como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influenciar sobre la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, productos para mejorar el sabor y/o una pluralidad de otros ingredientes activos adicionales, por ejemplo una o varias vitaminas.

Para la administración como aerosol de inhalación, pueden emplearse pulverizadores que contengan el ingrediente activo, bien disuelto o bien suspendido, en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo CO₂ o hidrocarburos fluoroclorados). De manera ventajosa, el ingrediente activo se emplea, en este caso, en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o varios disolventes adicionales, fisiológicamente aceptables, por ejemplo el etanol. Las soluciones de inhalación pueden ser administradas con ayuda de los inhaladores usuales.

Los compuestos de la fórmula I, sus estereoisómeros y/o sus sales o solvatos, fisiológicamente aceptables, pueden ser empleados como ingredientes activos para medicamentos en la medicina humana y veterinaria, en particular para la profilaxis y/o para la terapia de los desórdenes de la circulación, de la fibrosis pulmonar, de la embolia pulmonar, de la trombosis, en particular de la trombosis en las venas profundas, del infarto cardíaco, de las arterioesclerosis, del aneurisma disecante, del ataque isquémico pasajero, de la apoplejía, de la angina pectoris, en particular de la angina pectoris inestable, de la proliferación patológica del tejido conectivo en órganos o de la fibrosis, en particular de la fibrosis pulmonar, así como también de la fibrosis cística, de la dermatofibrosis, de la fibrosis hepática, de la cirrosis hepática, de la uretrofibrosis, de la fibrosis renal, de la fibrosis cardíaca, de la fibrosis endocardial infantil, de la fibrosis pancreática, de la hornificación perturbada de la piel, en particular la leucoplaquia, el liquen plano y el carcinoma celular escamoso, de las enfermedades tumorales, tal como el desarrollo tumoral, la angiogénesis tumoral o la metástasis tumoral, de tumores sólidos y de aquellos del sistema sanguíneo o del sistema inmune, por ejemplo los tumores de la piel, el carcinoma celular escamoso, los tumores de los vasos sanguíneos, del tracto gastro-intestinal, del pulmón, de mama, de hígado, de riñón, de bazo, de páncreas, de cerebro, de los testículos, del ovario, del útero, de la vagina, de los músculos, de los huesos, y aquellos del área del cuello y de la cabeza, de las enfermedades osteolíticas, tales como la osteoporosis, el hiperparatiroidismo, la enfermedad de Paget, la hipercalemia maligna, de la transfusión de sangre incompatible, de los desórdenes angiogénicos patológicos tales como, por ejemplo, la inflamación, los desórdenes oftalmológicos, la retinopatía diabética, la degeneración de la mácula, la miopía, el trasplante de córnea, la histoplasmosis ocular, la artritis reumatoide, la osteoartritis, el glaucoma rubeótico, la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, la aterosclerosis, la psoriasis, la restenosis, en particular tras angioplastia, la esclerosis múltiple, el embarazo, la elevación de la placenta (absumptio placentaris), la infección viral, la infección bacteriana, la infección fúngica, la fiebre aftosa (FMD), el VIH, el ántrax, la candida albicans, en el caso de la infestación parasitaria, en el caso de la insuficiencia renal aguda y en el caso de la curación de las heridas para favorecer el proceso de curación.

En el caso de la infección viral, los compuestos de conformidad con la invención actúan, en particular, mediante la inhibición o la interrupción de los enlaces virales entre las proteínas enlazantes de la integrina por vía celular y la cápside viral o indirectamente mediante la prevención de la absorción de los virus, que están enlazados con los constituyentes de la matriz extracelular, que han sido reconocidos como integrinas, o mediante la interrupción de los mecanismos promovidos por la integrina que están asociados con la infección viral (J Virol 2000 Jun;74(11):4949-56, J Virol 2000 Aug;74(16):7298-306, J Virol 2001 May;75(9):4158-64, Virology. 2001 Sep 30;288(2):192-202. (FMDV), Virus Res. 2001 Jul;76(1):1-8 (ecovirus), J Biol Chem. 2001 Jul 13;276(28):26204-10. (HIV), Biochem Biophys Res Commun. 2001 May 11 ;283(3):668-73 (papilomavirus), Proc Natl Acad Sci USA. 2000 Dec 19;97(26):14644-9 (rotavirus)).

En el caso de infección bacteriana, la acción tiene lugar, en particular, mediante la inhibición del enlace y/o de la absorción de las bacterias o de las toxinas bacterianas o de los productos tóxicos inducidos por las infecciones bacterianas con o por medio de las células a través de mecanismos promovidos por la integrina (Nature 2001: Nov 8 : 225-229 (antrax), J Exp Med. 2001 May 7;193(9):1035-44 (pertussis), Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Feb 29;97(5):2235-40 (estreptococos grupo A), Infect Immun. 2000 Jan;68(1):72-9 (leucotoxina hemolítica Pasteurella), J Biol Chem. 1997 Nov 28;272(48):30463-9. (RTX leucotoxinas)).

ES 2 316 556 T3

En el caso de la infestación parasitaria, la acción tiene lugar, en particular, mediante la inhibición del enlace y/o de la absorción de las toxinas parasitarias o derivadas del parásito o inducidas con o por medio de las células a través de mecanismos dirigidos contra la integrina (Infect Immun. 1999 Sep;67(9):4477-84.(leishmania)).

5 Las sustancias, de conformidad con la invención, son administradas, de manera preferente, en general, en dosis comprendidas entre aproximadamente 0,05 y 500 mg, en particular comprendidas entre 0,5 y 100 mg, por unidad de dosificación. La dosis diaria está preferentemente comprendida entre 0,01 y 2 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una gran variedad de factores, por ejemplo de la eficacia del compuesto específico empleado, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la dieta, del momento y del método de administración, de la velocidad de liberación, de combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad particular a la que está dirigida la terapia. Es preferente la administración parenteral.

15 Por otra parte, los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados como ligandos de la integrina para la producción de columnas para la cromatografía de afinidad para la purificación de las integrinas.

En este método, el ligando, es decir un compuesto de la fórmula I, está copulado de manera covalente con un soporte polímero a través de una función de anclaje, por ejemplo el grupo carboxilo.

20 Los materiales de soporte polímeros adecuados son las fases sólidas polímeras que tengan, de manera preferente, propiedades hidrófilas y que son conocidos en la química de péptidos, por ejemplo los poliazúcares reticulados, tales como la celulosa, la sefarosa o la Sephadex^R, las acrilamidas, los polímeros basados en polietilenglicol o basados en poliestireno o los polímeros Tentakel^R.

25 Los materiales para la cromatografía de afinidad para la purificación de las integrinas se preparan bajo condiciones que son usuales y conocidas en sí mismas para la condensación de aminoácidos.

30 Los compuestos de la fórmula I tienen uno o varios centros de quiralidad y por lo tanto pueden existir en forma racémica o en forma ópticamente activa. Los racematos obtenidos pueden ser resueltos en los enantiómeros por vía mecánica o por vía química según métodos en sí conocidos. Los diastereómeros se forman, de manera preferente, a partir de la mezcla racémica mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de tales agentes de resolución adecuados son los ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, y de varios ácidos canfosulfónicos ópticamente activos, tal como el ácido β -canfosulfónico. La resolución de los enantiómeros por medio de una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina) es también ventajosa; un ejemplo de un eluyente adecuado es una mezcla de hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la proporción en volumen de 82 : 15 : 3.

40 Así mismo es posible obtener compuestos ópticamente activos de la fórmula I según el método descrito precedentemente mediante el empleo de materiales de partida que sean ya ópticamente activos.

45 En lo que precede y a continuación, todas las temperaturas están dadas en °C. En los ejemplos siguientes, el término "elaboración convencional" significa que, si es necesario, se añade agua, si es necesario, dependiendo de la constitución del producto final, el pH es ajustado a un valor comprendido entre 2 y 10, la mezcla es extraída con acetato de etilo o con diclorometano, las fases son separadas, la fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y evaporada, y el producto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o mediante cristalización. Si se desea, los compuestos purificados son secados por liofilización.

50 Los eluyentes empleados son gradientes de acetonitrilo (B) con 0,08% de TFA (ácido trifluoracético) y agua (A) con 0,1% de TFA. El gradiente está indicado en tanto por ciento en volumen de acetonitrilo.

Los análisis mediante HPLC (tiempo de retención RT) se llevaron a cabo en los sistemas siguientes:

55 columna Silica-Rod de 3 μ m con un gradiente de 210 segundos desde un 20 hasta un 100% de agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético al 0,01%, con un caudal de 2,2 ml/min y con detección a 220 nm,

o

60 columna Chromolith RP18e 100-4,6 con un gradiente de 30 minutos desde un 1 hasta un 75% de NaH₂PO₄ 0,014 M/isopropanol, con un caudal de 1 ml/min y con detección a 220 nm.

Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se aíslan en forma de trifluoroacetatos.

Espectrometría de masas (MS) por medio de FAB (bombardeo atómico rápido): MS-FAB (M+H)⁺.

65 Los ejemplos explican la invención sin que la misma quede limitada por los mismos.

Cuando los compuestos descritos como ejemplos puedan existir como varios estereoisómeros y no estén dados los datos estereoquímicos, estarán presentes en cada caso las mezclas de los estereoisómeros.

Ejemplo 1

Síntesis del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-pentanoilamino}propiónico

5

10

15

20

25

30

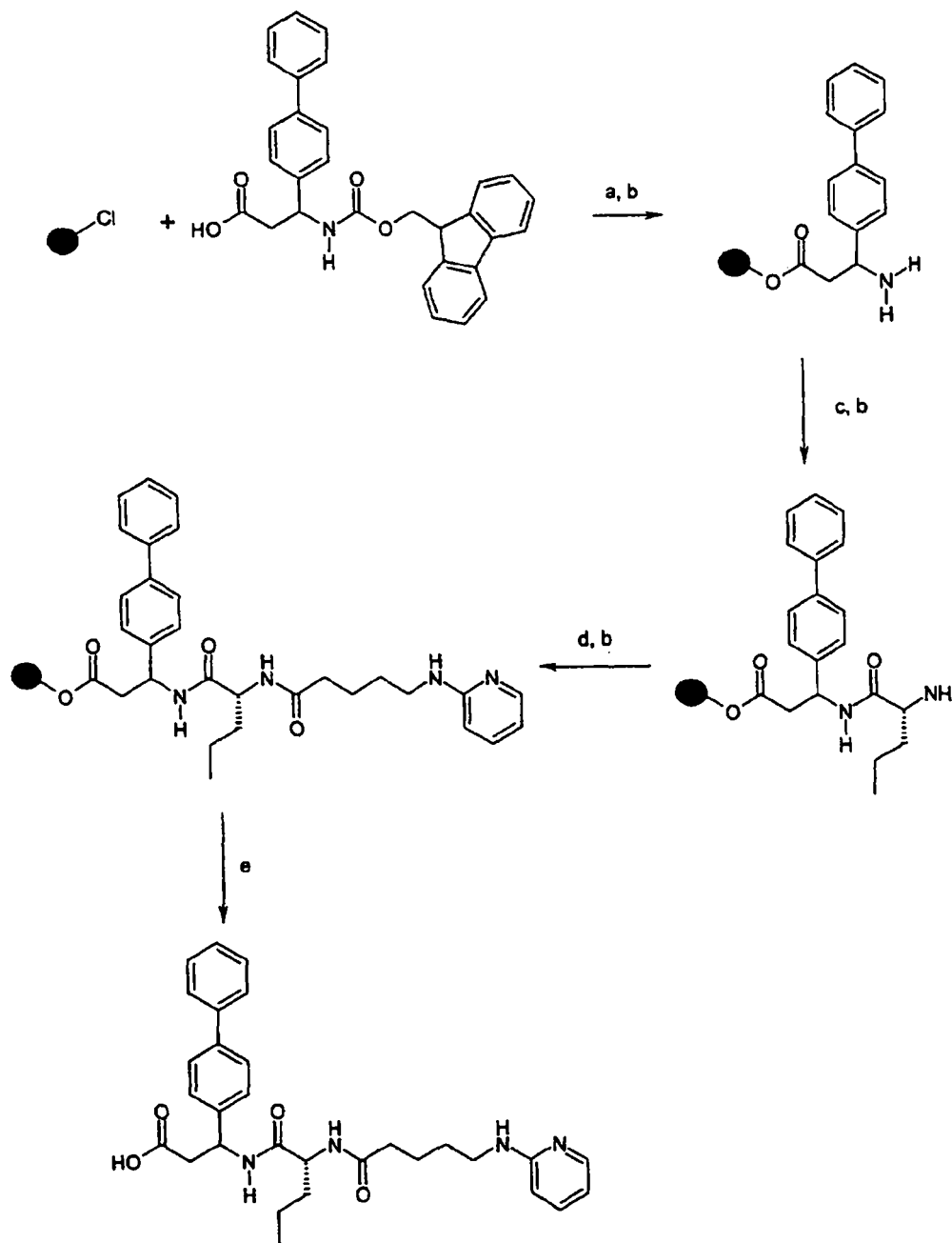
35

40

45

50

55



a Se suspenden 9,236 g de resina de cloruro de 2-clorotritilo (Novabiochem) en 80 ml de diclorometano, y a continuación se añaden 3,9 ml de diisopropiletilamina. A esta suspensión se le añade una solución de 7,00 g de ácido Fmoc-difenilamino-propiónico en diclorometano, y la mezcla se agita a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la elaboración, la fase sólida se separa por filtración y se lava tres veces con, respectivamente, DMF, diclorometano y metanol y se seca en vacío en el armario para el secado.

b La fase sólida se suspende en DMF, a continuación se añade una solución al 50% de piperidina en DMF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se separa por filtración la fase sólida, y se repite dos veces el mismo procedimiento. La fase sólida se lava a continuación tres veces con, respectivamente, DMF, diclorometano y metanol y se seca durante la noche en vacío en el armario para el secado, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-aminopropiónico enlazado con la resina "AB".

ES 2 316 556 T3

c Se suspenden 250 mg de la fase sólida en 2 ml de DMF, y se añaden 0,418 ml de diisopropiletilamina. A continuación se añaden 463 mg de la Fmoc-D-norvalina, 292 mg de HOBt y 0,287 ml de diisopropilcarbodiimida en forma de una solución en 1 ml de DMF, y la carga de la reacción es agitada durante la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se separa por filtración la fase sólida, se lava tres veces con, respectivamente, DMF, diclorometano y metanol y se seca durante la noche en vacío en el armario para el secado, lo que proporciona el ácido 2-aminopentanoilamino-3-(bifenil-4-il)propiónico enlazado con la resina "BC".

d Se suspenden 150 mg del polímero en 1 ml de DMF, se añaden 84 μ l de diisopropiletilamina y a continuación se añade una solución de 55,7 mg del ácido 5-(2-piridil)aminovalérico, 63 mg de HOBt y 50 μ l de diisopropilcarbodiimida. Esta suspensión se agita durante la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se separa por filtración la fase sólida, se lava tres veces con, respectivamente, DMF, diclorometano y metanol y se seca durante la noche en vacío en el armario para el secado, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]pentanoilamino}propiónico enlazado con la resina "CD".

e Se suspenden 150 mg del polímero en 1 ml de diclorometano, añadiéndose a continuación 3 ml de una solución al 50% de TFA en diclorometano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase sólida se separa mediante filtración, y la solución se evapora hasta sequedad en un dispositivo Speedvac, lo que proporciona 72,28 mg del producto deseado en forma de un aceite ligeramente parduzco.

Ejemplo 2

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-alanina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,131/1,169 min, FAB-MS (M+H)⁺ 475,1.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-alanina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,137/1,172 min, FAB-MS (M+H)⁺ 475,1.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-metionina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,264/1,362 min, FAB-MS (M+H)⁺ 535,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-metionina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,256/1,357 min, FAB-MS (M+H)⁺ 535,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-valina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2S)-butanoilamino]butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,195/1,331 min, FAB-MS (M+H)⁺ 503,1.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-valina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2R)-butanoilamino]butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,207/1,334 min, FAB-MS (M+H)⁺ 503,1.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-leucina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

ES 2 316 556 T3

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,335/1,452 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-leucina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,329/1,449 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido L-aspártico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-succinámico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-succinámico, tiempo de retención 1,118 min, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido L-aspártico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-succinámico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-succinámico, tiempo de retención 1,094 min, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

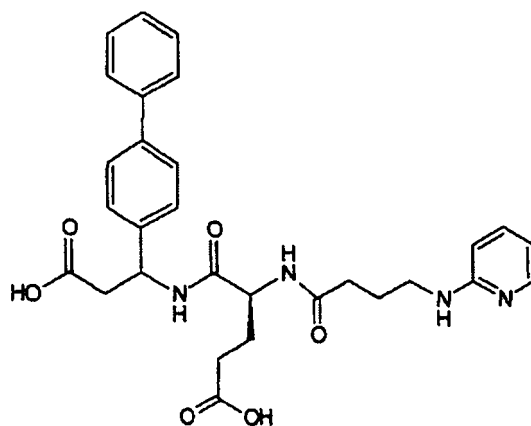
De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,527/1,653 min, FAB-MS (M+H)⁺ 557,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido L-glutámico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 4-(1-bifenil-4-il-2-carboxi-etil-carbamoil)-4-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(4S)-butanoico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 4-(1-bifenil-4-il-2-carboxi-etil-carbamoil)-4-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(4S)-butanoico, tiempo de retención 1,142 min, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

quiral



De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-fenilalanina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,378/1,500 min, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-treonina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico.

ES 2 316 556 T3

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2S)-butanoilamino]butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,097 min, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

5 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-tirosina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S) propanoilamino}propiónico.

10 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,241/1,300 min, FAB-MS (M+H)⁺ 567,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-fenilalanina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,380/1,501 min, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

20 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con el ácido 2-amino-2-metilpropiónico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-propanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,156 min, FAB-MS (M+H)⁺ 489,1.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-serina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}-propiónico.

30 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,049 min, FAB-MS (M+H)⁺ 491,1.

35 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-serina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,072 min, FAB-MS (M+H)⁺ 491,1.

40 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-aminohexanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

45 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,302/1,437 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con (2R)-2-aminohexanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico.

50 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,302/1,425 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

55 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-tritil-L-cisteína, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico.

60 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,884/1,969 min, FAB-MS (M+H)⁺ 750,2.

65 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-tritil-D-cisteína, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,894/1,978 min, FAB-MS (M+H)⁺ 750,2.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-lisina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}-propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,763/0,799 min, FAB-MS (M+H)⁺ 266,6/532,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-lisina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}-propiónico.

10 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,784/0,820 min, FAB-MS (M+H)⁺ 266,6/532,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (S)-2-aminobutanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}-propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,154/1,242 min, FAB-MS (M+H)⁺ 489,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-tirosina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,201/1,263 min, FAB-MS (M+H)⁺ 567,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2,5-diaminopentanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

35 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,772 min, FAB-MS (M+H)⁺ 259,6/518,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-arginina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,341 min, FAB-MS (M+H)⁺ 280,6/560,3.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-histidina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico.

50 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico, tiempo de retención 0,735 min, FAB-MS (M+H)⁺ 541,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,290/1,387 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

60 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-2-fenilacético, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico.

65 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,286/1,392 min, FAB-MS (M+H)⁺ 537,2.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-treonina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,083 min, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-glutámico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,092 min, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-glutamina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,066 min, FAB-MS (M+H)⁺ 532,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-hidroxibutanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,106/1,301 min, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

30 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con 1-amino-1-carboxiciclohexano, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(4-piridin-2-ilamino-butanoilamino)-ciclohexil]metanoilamino}propiónico.

35 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(4-piridin-2-ilamino-butanoilamino)ciclohexil]metanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,284 min, FAB-MS (M+H)⁺ 529,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-aminopentanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,189/1,314 min, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-aminopentanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,247/1,358 min, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

50 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2,5-diaminopentanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,634 min, FAB-MS (M+H)⁺ 518,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-tiofen-2-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-3-tiofen-2-il(2S)-propanoilamino}propiónico.

60 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-3-tiofen-2-il(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,286/1,416 min, FAB-MS (M+H)⁺ 557,2.

65 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-piridin-4-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propiónico.

ES 2 316 556 T3

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,821/0,904 min, FAB-MS (M+H)⁺ 276,6/552,2.

5 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-piridin-4-ilpropiónico, protegido con FMOC, y ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

10 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,875/0,936 min, FAB-MS (M+H)⁺ 276,6/552,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido 2-amino-3-indol-2-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,435/1,521 min, FAB-MS (M+H)⁺ 590,2.

20 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-histidina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico, tiempo de retención 0,727 min, FAB-MS (M+H)⁺ 541,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

30 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,252/1,419 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

35 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,496/1,615 min, FAB-MS (M+H)⁺ 557,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-arginina, protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

45 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,381 min, FAB-MS (M+H)⁺ 280,6/560,3.

50 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-indol-2-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,421/1,515 min, FAB-MS (M+H)⁺ 590,2.

55 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-glutamina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

60 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,956 min, FAB-MS (M+H)⁺ 546,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-serina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{-4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

65 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{-4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,06 min, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con 1-amino-1-carboxiciclohexano, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(5-piridin-2-ilaminopentanoilamino)ciclohexil]metanoilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(5-piridin-2-ilamino-pentanoilamino)ciclohexil]metanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,275 min, FAB-MS (M+H)⁺ 543,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-aminopentanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

10 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,147/1,253 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-aminopentanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,150/1,258 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2,5-diaminopentanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,563 min, FAB-MS (M+H)⁺ 266,6/532,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-tiofen-2-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tiofen-2-il-(2S)-propanoilamino}propiónico.

30 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tiofen-2-il-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,238/1,351 min, FAB-MS (M+H)⁺ 571,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-piridin-4-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,730/0,845 min, FAB-MS (M+H)⁺ 283,6/566,2.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-piridin-4-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

50 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,742/0,849 min, FAB-MS (M+H)⁺ 283,6/566,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-indol-2-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,278/1,361 min, FAB-MS (M+H)⁺ 604,3.

60 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-histidina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico.

65 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico, tiempo de retención 0,563 min, FAB-MS (M+H)⁺ 278,2/555,2.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-histidina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1 H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico, tiempo de retención 0,616 min, FAB-MS (M+H)⁺ 278,2/555,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

15 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,150/1,325 min, FAB-MS (M+H)⁺ 531,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,404/1,518 min, FAB-MS (M+H)⁺ 571,35.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-arginina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

30 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,331 min, FAB-MS (M+H)⁺ 287,8/574,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-arginina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

35 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,325 min, FAB-MS (M+H)⁺ 287,8/574,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-indol-2-ilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,303/1,384 min, FAB-MS (M+H)⁺ 604,4.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-serina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoil-amino}propiónico.

50 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,984 min, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-aminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,239/1,351 min, FAB-MS (M+H)⁺ 531,2.

60 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-aminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico.

65 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,241/1,354 min, FAB-MS (M+H)⁺ 531,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-tritil-L-cisteína, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico.

ES 2 316 556 T3

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,841/1,901 min, FAB-MS (M+H)⁺ 764,2.

5 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-tritil-D-cisteína, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico.

10 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,827/1,890 min, FAB-MS (M+H)⁺ 764,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (R)-2,6-diaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,323 min, FAB-MS (M+H)⁺ 546,2.

20 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-tirosina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,138/1,197 min, FAB-MS (M+H)⁺ 581,3.

30 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2,5-diaminopentanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,553 min, FAB-MS (M+H)⁺ 566,7/532,2.

35 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,160/1,334 min, FAB-MS (M+H)⁺ 531,3.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-2-fenilacético, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,274/1,344 min, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

50 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-treonina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,987/1,038 min, FAB-MS (M+H)⁺ 519,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido D-glutámico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

60 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,044 min, FAB-MS (M+H)⁺ 547,2.

65 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-alanina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,052/1,104 min, FAB-MS (M+H)⁺ 489,2.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-alanina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,007/1,068 min, FAB-MS (M+H)⁺ 489,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-metionina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

10 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,151/1,261 min, FAB-MS (M+H)⁺ 549,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-metionina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,163/1,272 min, FAB-MS (M+H)⁺ 549,2.

25 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido(2S)-2-amino-3-metilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

30 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,148/1,280 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-metilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

35 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,248/1,278 min, FAB-MS (M+H)⁺ 517,2.

40 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metilpentanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,225/1,351 min, FAB-MS (M+H)⁺ 531,4.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-4-metilpentanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico.

50 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,210/1,337 min, FAB-MS (M+H)⁺ 531,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido L-aspártico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,044 min, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

60 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido D-aspártico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

65 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,033 min, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2 (EMD 388500).

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,393/1,512 min, FAB-MS (M+H)⁺ 571,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido L-glutámico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,068 min, FAB-MS (M+H)⁺ 547,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-fenilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,299/1,413 min, FAB-MS (M+H)⁺ 565,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-fenilpropiónico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,299/1,418 min, FAB-MS (M+H)⁺ 565,4.

30 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-treonina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,005/1,054 min, FAB-MS (M+H)⁺ 519,3.

35 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-tirosina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,172/1,230 min, FAB-MS (M+H)⁺ 581,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-aminobutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,103/1,187 min, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

50 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido 2-amino-2-metilpropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,007/1,116 min, FAB-MS (M+H)⁺ 503,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con L-serina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoil-amino}propiónico.

60 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,028 min, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

65 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-2-feniletanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico.

ES 2 316 556 T3

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,274/1,377 min, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-tiofen-2-ilpropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,291/1,404 min, FAB-MS (M+H)⁺ 571,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-glutamina, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,983 min, FAB-MS (M+H)⁺ 546,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-2-feniletanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,231/1,340 min, FAB-MS (M+H)⁺ 537,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-3-tiofen-2-ilpropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,266/1,389 min, FAB-MS (M+H)⁺ 557,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con D-glutamina protegida con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,012 min, FAB-MS (M+H)⁺ 532,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2,6-diaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 0,334 min, FAB-MS (M+H)⁺ 546,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-*terc.*-butil-L-cisteína, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,323/1,444 min, FAB-MS (M+H)⁺ 577,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-(*terc.*-butildisulfanil)propanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butildisulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butildisulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,520/1,636 min, FAB-MS (M+H)⁺ 577,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-bencil-L-cisteína, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(bencilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(bencilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,467/1,583 min, FAB-MS (M+H)⁺ 611,4.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-(acetilaminometilsulfanil)propanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilamino-metilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoil-amino}propiónico.

5

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilaminometilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,110 min, FAB-MS (M+H)⁺ 691,7.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-difenilmetil-L-cisteína, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(difenilmetilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(difenilmetilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,697/1,788 min, FAB-MS (M+H)⁺ 687,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-metil-L-cisteína, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(metilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(metilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,184/1,289 min, FAB-MS (M+H)⁺ 635,3.

25

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-tritilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,843 min, FAB-MS (M+H)⁺ 745,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-tritilhexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,973/2,005 min, FAB-MS (M+H)⁺ 773,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con S-etil-L-cisteína, protegida con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,234/1,344 min, FAB-MS (M+H)⁺ 549,4.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-4-hidroxi-butanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,017 min, FAB-MS (M+H)⁺ 519,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2R)-2-amino-4-hidroxi-butanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1 min, FAB-MS (M+H)⁺ 505,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-(tritilsulfanil)butanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-4-tritilsulfanil-(2S)-butanoilamino}propiónico.

65

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-4-tritilsulfanil-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 2,130 min, FAB-MS (M+H)⁺ 763,6.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metoxibutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,188/1,256 min, FAB-MS (M+H)⁺ 519,2.

10 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metanosulfinilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,103 min, FAB-MS (M+H)⁺ 551,2.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metanosulfonylbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonyl-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonyl-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,195 min, FAB-MS (M+H)⁺ 567,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-benciloxipropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,509 min, FAB-MS (M+H)⁺ 581,2.

30 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-ureidohexanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,116 min, FAB-MS (M+H)⁺ 575,2.

35 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-benziloxycarbonilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxycarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benziloxycarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,568 min, FAB-MS (M+H)⁺ 666,4.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-acetilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)-butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

50 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,146 min, FAB-MS (M+H)⁺ 574,3.

55 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-aliloxycarbonilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 4-(2-piridin-2-ilamino)butanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxycarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxycarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]}-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,383 min, FAB-MS (M+H)⁺ 616,3.

60 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-tritilsulfanilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)-pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico.

65 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]}-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 2,041/2,104 min, FAB-MS (M+H)⁺ 777,6.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metoxibutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,199/1,269 min, FAB-MS (M+H)⁺ 533,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metanosulfinilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,100 min, FAB-MS (M+H)⁺ 565,3.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metanosulfonilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

20 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,203 min, FAB-MS (M+H)⁺ 581,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-benciloxipropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,510 min, FAB-MS (M+H)⁺ 595,3.

30 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-ureidohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,120 min, FAB-MS (M+H)⁺ 589,3.

35 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-benciloxicarbonilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,564 min, FAB-MS (M+H)⁺ 680,5.

45 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-acetilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

50 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,147 min, FAB-MS (M+H)⁺ 588,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-aliloxicarbonilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

55 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,400 min, FAB-MS (M+H)⁺ 630,3.

60 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-tritilsulfanilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

65 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 2,089/2,155 min, FAB-MS (M+H)⁺ 791,7.

ES 2 316 556 T3

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metoxibutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

5 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,219/1,288 min, FAB-MS (M+H)⁺ 547,2.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metanosulfinilbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,129 min, FAB-MS (M+H)⁺ 588,3.

15 De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-4-metanosulfonylbutanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonyl-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonyl-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,231 min, FAB-MS (M+H)⁺ 595,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-3-benciloxipropanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico.

25 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,531 min, FAB-MS (M+H)⁺ 609,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-ureidohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,156 min, FAB-MS (M+H)⁺ 603,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-benciloxicarbonilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

40 La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,605 min, FAB-MS (M+H)⁺ 693,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar la resina "AB" con ácido (2S)-2-amino-6-acetilaminohexanoico, protegido con FMOC, y con ácido 6-(2-piridin-2-ilamino)hexanoico, lo que proporciona el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico, tiempo de retención 1,171 min, FAB-MS (M+H)⁺ 602,3.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se convierte, en primer lugar el ácido 3-amino-3-(3-cloro-fenil)-propanoico, protegido con FMOC, en el ácido 3-amino-3-(3-clorofenil)propanoico enlazado con la resina, y éste se hace reaccionar, a continuación, con el ácido (2S)-2-amino-3-benciloxipropanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, para dar el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-cloro-fenil)propiónico.

La HPLC preparativa proporciona el trifluoroacetato del ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-clorofenil)propiónico, tiempo de retención 13,92 minutos (diastereoisómero 1), 14,83 minutos (diastereoisómero 2), FAB-MS (M+H)⁺ 553,8/554,8/555,8.

De manera análoga a la del ejemplo 1, se convierte, en primer lugar, el ácido 3-amino-3-(3-bromo-fenil)-propanoico, protegido con FMOC, en el ácido 3-amino-3-(3-bromofenil)propanoico enlazado con la resina, y éste se hace reaccionar, a continuación, con el ácido 2-amino-3-benciloxipropanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, para dar el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-bromofenil)propiónico.

ES 2 316 556 T3

La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-bromofenil)propiónico, tiempo de retención 14,69 minutos (diastereoisómero 1), 15,63 minutos (diastereoisómero 2), FAB-MS (M+H)⁺ 597,2/599,2.

5 De manera análoga a la del ejemplo 1, se convierte, en primer lugar, el ácido 3-amino-3-(4-cloro-fenil)-propanoico, protegido con FMOC, en el ácido 3-amino-3-(4-clorofenil)propanoico, enlazado con la resina, y éste se hace reaccionar, a continuación, con el ácido (2S)-2-amino-3-benciloxipropanoico, protegido con FMOC, y con el ácido 5-(2-piridin-2-ilamino)pentanoico, para dar el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]propionilamino}-3-(4-clorofenil)propiónico.

10 La HPLC preparativa proporciona el trifluoracetato del ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(4-clorofenil)propiónico, tiempo de retención 14,12 minutos (diastereoisómero 1), 14,98 minutos (diastereoisómero 2), FAB-MS (M+H)⁺ 553,8/554,8/555,8.

15 Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas.

Ejemplo A

20 *Viales para inyección*

Se ajusta una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y de 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 empleándose ácido clorhídrico 2N, se filtra en medio estéril, se transfiere en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles, y se cierran en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 25 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B

30 *Supositorios*

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes, y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

35 Ejemplo C

Solución

40 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, de 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, de 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O, y de 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, y la solución se completa hasta 1 litro y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede ser empleada en forma de colirio.

45 Ejemplo D

Ungüentos

50 Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E

55 *Tabletas*

Se prensa, de manera habitual, una mezcla de 1 kg de un ingrediente activo de la fórmula I, de 4 kg de lactosa, de 1,2 kg de almidón de patata, de 0,2 kg de talco y de 0,1 kg de estearato de magnesio para dar tabletas de tal manera, que cada tableta contenga 10 mg de ingrediente activo.

60

Ejemplo F

Grageas

65 Se prensan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E y, a continuación, se revisten, de manera habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

ES 2 316 556 T3

Ejemplo G

Cápsulas

- 5 Se introducen, de manera habitual, 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de tal manera, que cada cápsula contenga 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo H

10

Ampollas

- 15 Se filtra, de manera estéril, una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I en 60 litros de agua bides-tilada, se transfiere a ampollas, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo I

- 20 *Aerosol para inhalación*

- 25 Se disuelven 14 g de ingrediente activo de la fórmula I en 10 litros de solución isotónica de NaCl, y la solución es transferida hasta recipientes nebulizadores accionados por bomba, que pueden ser adquiridos en el mercado. La solución puede ser nebulizada en la boca o en la nariz. Una embolada del nebulizador (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis aproximada de 0,14 mg.

30

35

40

45

50

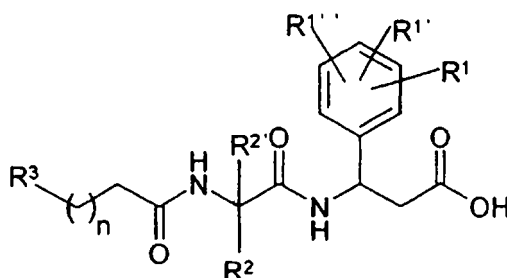
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

- 20 R^1 , $R^{1'}$ y $R^{1''}$ significan H, A, Ar, Het¹, Hal, NO₂, CN, OR⁴, COA, NHCOA, NH(CHO), NR⁴, COOR⁴ o CONHR⁴,
 R^2 significa A, Ar, (CH₂)_mXA, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNO₂,
 (CH₂)_mCOOR¹, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHAr₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCAr₃, (CH₂)_m
 XCOYA, (CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr, (CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂, (CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃,
 25 (CH₂)_mX(CH₂)_oYA, (CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA, (CH₂)_mNHCONHR^{2'}, (CH₂)_mCH₂A, (CH₂)_mCHA₂, (CH₂)_mCA₃,
 (CH₂)_mAr, (CH₂)_mCHAr₂, (CH₂)_mCAr₃, (CH₂)_mHet¹, (CH₂)_mCHHet¹₂, (CH₂)_mCHet¹₃, (CH₂)_mcicloalquilo,
 (CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂ o (CH₂)_m-(HN=)C-NH₂, en donde X e Y pueden significar, de manera independiente
 entre sí, S, O, S=O, SO₂ o NH, en donde, en el caso que $R^2 = (CH_2)_m XCOYA$ o $(CH_2)_m XCOY(CH_2)_o Ar$,
 X e Y no pueden significar S=O o SO₂,
 30 $R^{2'}$ significa H o A,
 R^2 y $R^{2'}$ conjuntamente pueden significar, de manera alternativa, -(CH₂)_p-,
 35 R^3 significa Het²-NH-, en la que Het² significa piridilo,
 R^4 significa H, A, Het¹, Hal, NO₂ o CN,
 A significa alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono,
 40 Ar significa fenilo, naftilo, antranilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar
 monosustituido o puede estar polisustituido por Hal, por A, por OA, por OH, por CO-A, por CN, por COOA,
 por COOH, por CONH₂, por CONHA, por CONA₂, por CF₃, por OCF₃ o por NO₂,
 45 Het¹ significa un radical heterocíclico, aromático, monocíclico o bicíclico con 1 hasta 3 átomos de N, de O y/o de
 S, que puede no estar sustituido o que puede estar monosustituido o que puede estar disustituido por F, por
 Cl, por Br, por A, por OA, por SA, por OCF₃, por -CO-A, por CN, por COOA, por CONH₂, por CONHA, por
 CONA₂, por NA₂ o por NO₂,
 50 Het² significa un radical heterocíclico, monocíclico o bicíclico, con 1 hasta 4 átomos de N, que puede no estar
 sustituido o que puede estar monosustituido o que puede estar disustituido por NH₂ o por NHA,
 m significa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 8,
 55 n significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
 o significa 0, 1, 2 o 3,
 p significa 2, 3, 4 o 5,
 60 sus estereoisómeros y sus sales y sus solvatos fisiológicamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque éstos son

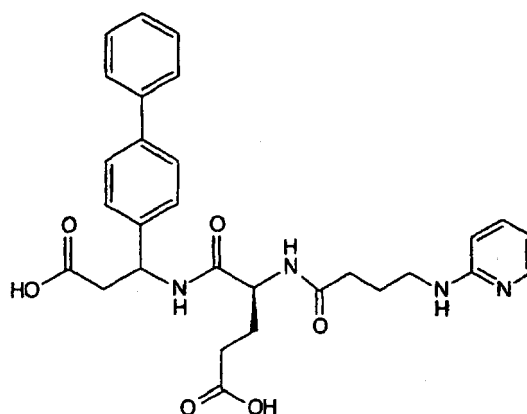
65 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoil-amino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoil-amino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2S)-butanoilamino]butanoilamino}propiónico,
10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)-(2R)-butanoilamino]butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,
15 el ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-succinámico,
el ácido N-(1-bifenil-4-il-2-carboxietil)-3-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-succinámico,
20 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 4-(1-bifenil-4-il-2-carboxi-etilcarbamoil)-4-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(4S)-butanoico,

quiral



25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
40 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
45 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-propanoilamino}propiónico,
50 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
55 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
60 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,
65 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,

5

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

10

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,

15

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,

20

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

25

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(4-piridin-2-ilaminobutanoilamino)ciclohexil]-metanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

30

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-3-tiofen-2-il-(2S)-propanoilamino}propiónico,

35

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,

40

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico,

45

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

50

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

55

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{1-[1-(5-piridin-2-ilaminopentanoilamino)ciclohexil]-metanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,

60

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,

65

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tiofen-2-il-(2S)-propanoilamino}propiónico,

el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-piridin-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
- 5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propionilamino}propiónico,
- 10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-1H-imidazol-4-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propionilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- 15 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-guanidino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,
- 20 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-indol-2-il-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
- 25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,
- 30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2S)-propanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-3-tritilsulfanil-(2R)-propanoilamino}propiónico,
- 35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(4-hidroxifenil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
- 40 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3,3-dimetil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-etanoilamino}propiónico,
- 45 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
- 50 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoil-amino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
- 55 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
- 60 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-pentanoilamino}propiónico,
- 65 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-pentanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-ciclohexil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carboxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxifenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
15 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-metil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-propanoilamino}propiónico,
20 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-fenil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-etanoilamino}propiónico,
30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-tiofen-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-carbamoil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-amino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-*terc.*-butildisulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
40 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(bencilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
45 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(acetilaminometilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(difenilmetilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
50 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(metilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
55 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-tritil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-(etilsulfanil)-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
60 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-hidroxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2R)-butanoilamino}propiónico,
65 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-4-tritilsulfanil-(2S)-butanoilamino}propiónico,
el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,

ES 2 316 556 T3

- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- 5 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
- 10 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- 15 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxicarbonilamino-2-[4-(piridin-2-ilamino)-butanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- 20 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- 25 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- 30 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- 35 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- 40 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-aliloxicarbonilamino-2-[5-(piridin-2-ilamino)-pentanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-tritilsulfanil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- 45 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metoxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfinil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- 50 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{4-metanosulfonil-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-butanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{3-benciloxi-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-propanoilamino}propiónico,
- 55 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-ureido-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-benciloxicarbonilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)-hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico o
- 60 el ácido 3-bifenil-4-il-3-{6-acetilamino-2-[6-(piridin-2-ilamino)hexanoilamino]-(2S)-hexanoilamino}propiónico,
- el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-clorofenil)propiónico,
- 65 el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(3-bromofenil)propiónico,
- el ácido 3-{3-benciloxi-2-[5-(piridin-2-ilamino)pentanoilamino]propionilamino}-3-(4-clorofenil)propiónico,
- sus estereoisómeros y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

ES 2 316 556 T3

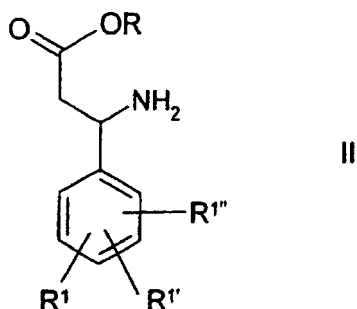
3. Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, sus estereoisómeros y sus sales y solvatos, **caracterizado** porque

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

5

10

15

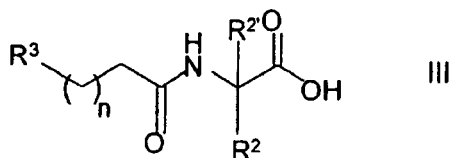


en la que R es un grupo protector, y R^1 , $R^{1'}$ y $R^{1''}$ tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^1 , $R^{1'}$ y/o $R^{1''}$ tengan un grupo hidroxilo libre o un grupo amino libre, este grupo está protegido, respectivamente, por un grupo protector,

20

con un compuesto de la fórmula III

25



30

en la que R^2 , $R^{2'}$, R^3 y n tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 contengan grupos hidroxilo libres o grupos amino libres, estos grupos están protegidos, respectivamente, por grupos protectores, y se eliminan el grupo protector R y cualquier otro grupo protector presente en R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 ,

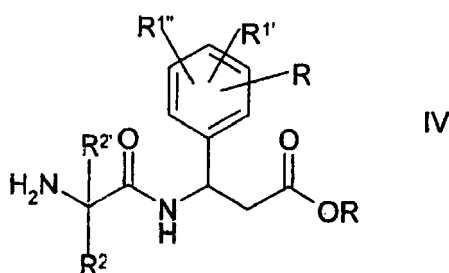
35

o

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

40

45



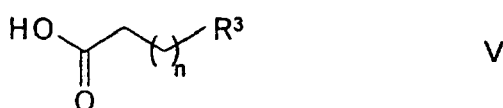
50

en la que R es un grupo protector, y R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y $R^{2'}$ tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o $R^{2'}$ contengan grupos hidroxilo libres y/o grupos amino libres, estos grupos están protegidos, respectivamente, por grupos protectores,

55

con un compuesto de la fórmula V

60



65

en la que n y R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I y en la que, cuando R^1 , $R^{1'}$ y/o $R^{1''}$ contengan grupos hidroxilo libres y/o grupos amino libres, estos grupos están protegidos, respectivamente por grupos protectores, y se eliminan el grupo protector R y cualquier otro grupo protector presente en R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o R^3 ,

o

ES 2 316 556 T3

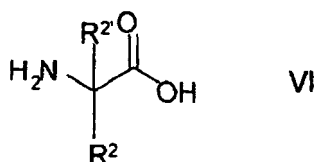
- (c) se transforman uno o varios radicales R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o R^3 en un compuesto de la fórmula I en uno o varios radicales R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, R^2 y/o R^3

por ejemplo, mediante

- i) la alquilación de un grupo hidroxilo,
- ii) la hidrólisis de un grupo éster para dar un grupo carboxilo,
- iii) la esterificación de un grupo carboxilo,
- iv) la alquilación de un grupo amino,
- v) la reacción de un bromuro de arilo o de un yoduro de arilo con ácidos borónicos por medio de una copulación de Suzuki para dar los correspondientes productos de copulación, o
- vi) la acilación de un grupo amino,

o

- (d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula VI



en la que R^2 y $R^{2'}$ tienen el significado indicado en la fórmula I y en la que, cuando R^2 y/o $R^{2'}$ contengan grupos hidroxilo libres y/o grupos amino libres, estos grupos están protegidos por grupos protectores,

para dar el compuesto de la fórmula IV,

haciéndose reaccionar, a continuación, al compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V como se ha descrito en (b),

y se eliminan el grupo protector R y cualquier otro grupo protector presente en R^1 , R^2 , $R^{2'}$ y/o R^3 ,

y/o

se transforma un compuesto básico o ácido de la fórmula I en una de sus sales o solvatos mediante el tratamiento con un ácido o con una base.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como ingredientes activos para medicamentos.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y sus sales o sus solvatos fisiológicamente aceptables como inhibidores de la integrina.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y sus sales o sus solvatos fisiológicamente aceptables destinados a ser empleados para combatir enfermedades.

7. Medicamento, **caracterizado** porque comprende, al menos, un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, sus estereoisómeros y/o una de sus sales o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables.

8. Empleo de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, de sus estereoisómeros y/o de sus sales o de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento.

9. Empleo de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, de sus estereoisómeros y/o de sus sales o de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado a la profilaxis y/o a la terapia de los desórdenes de la circulación, de la fibrosis pulmonar, de la embolia pulmonar, de la trombosis, en particular de la trombosis en las venas profundas, del infarto cardíaco, de las arterioesclerosis, del aneurisma disecante, del ataque isquémico pasajero, de la apoplejía, de la angina pectoris, en particular de la angina pectoris inestable, de la proliferación patológica del tejido conectivo en órganos o de la fibrosis, en particular de la fibrosis pulmonar, así como también de la fibrosis cística, de la dermatofibrosis, de la fibrosis hepática, de la cirrosis hepática, de la uretrofibrosis, de la fibrosis renal, de la fibrosis cardíaca, de la fibrosis endocardial infantil, de la fibrosis pancreática, de la horni-

ES 2 316 556 T3

ficación perturbada de la piel, en particular la leucoplaquia, el liquen plano y el carcinoma celular escamoso, de las enfermedades tumorales, tal como el desarrollo tumoral, la angiogénesis tumoral o la metástasis tumoral, de tumores sólidos y de aquellos del sistema sanguíneo o del sistema inmune, por ejemplo los tumores de la piel, el carcinoma celular escamoso, los tumores de los vasos sanguíneos, del tracto gastro-intestinal, del pulmón, de mama, de hígado, de riñón, de bazo, de páncreas, de cerebro, de los testículos, del ovario, del útero, de la vagina, de los músculos, de los huesos, y aquellos del área del cuello y de la cabeza, de las enfermedades osteolíticas, tales como la osteoporosis, el hiperparatiroidismo, la enfermedad de Paget, la hipercalquemia maligna, de la transfusión de sangre incompatible, de los desórdenes angiogénicos patológicos tales como, por ejemplo, la inflamación, los desórdenes oftalmológicos, la retinopatía diabética, la degeneración de la mácula, la miopía, el trasplante de córnea, la histoplasmosis ocular, la artritis reumatoide, la osteoartritis, el glaucoma rubeótico, la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, la aterosclerosis, la psoriasis, la restenosis, en particular tras angioplastia, la esclerosis múltiple, el embarazo, la elevación de la placenta (absumptio placentaris), la infección viral, la infección bacteriana, la infección fúngica, la fiebre aftosa (FMD), el VIH, el ántrax, la candida albicans, en el caso de la infestación parasitaria, en el caso de la insuficiencia renal aguda y en el caso de la curación de las heridas para favorecer el proceso de curación.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65