



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 268 793**

(51) Int. Cl.:

C07C 275/38 (2006.01)

C07C 275/40 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98951596 .0**

(86) Fecha de presentación : **02.11.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1027328**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2000**

(54)

Título: **Anilidas sustituidas.**

(30)

Prioridad: **31.10.1997 GB 9723072**
16.12.1997 US 69695
01.07.1998 GB 9814276
14.10.1998 US 104287

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

(73)

Titular/es: **Aventis Pharma Limited**
Aventis House
50 Kings Hill Avenue, Kings Hill
West Malling, Kent ME19 4AH, GB

(72)

Inventor/es: **Astles, Peter, Charles;**
Clark, David, Edward;
Collis, Alan, John;
Cox, Paul, Joseph;
Eastwood, Paul, Joseph;
Harris, Neil, Victor;
Lai, Justine, Yeun, Quai;
Morley, Andrew, David y
Porter, Barry

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Anilidas sustituidas.

5 Esta invención está dirigida a anilidas sustituidas, su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y su uso farmacéutico en el tratamiento de estados patológicos susceptibles de ser modulados por la inhibición de la adhesión celular.

10 La adhesión celular es un proceso por el que las células se asocian unas con otras, migran hacia un objetivo específico o se localizan dentro de la matriz extracelular. Muchas de las interacciones célula-célula y matriz extracelular-célula están mediadas por ligandos de proteínas (por ejemplo fibronectina, vitronectina y VCAM-1) y sus receptores de integrina (por ejemplo VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$)). Estudios recientes han demostrado que estas interacciones juegan un papel importante en muchas enfermedades fisiológicas (por ejemplo el desarrollo embrionario y el sanado de heridas) y patológicas (por ejemplo la invasión de células tumorales y metástasis, inflamación, aterosclerosis y enfermedad autoinmunitaria).

Una amplia variedad de proteínas sirven como ligandos para los receptores de integrina. En general, las proteínas reconocidas por las integrinas pertenecen a una de tres clases: proteínas de la matriz extracelular, proteínas plasmáticas y proteínas de la superficie celular. Proteínas de la matriz extracelular tal como colágeno, fibronectina, fibrinógeno, laminina, trombospodina y vitronectina unidas a diversas integrinas. Muchas de las proteínas adhesivas también circulan en el plasma y se unen a células sanguíneas activadas. Componentes adicionales del plasma que son ligandos para las integrinas incluyen el fibrinógeno y el factor X. El complemento de la unión de células C3bi y varias proteínas transmembrana, tal como la molécula de adhesión celular similar a Ig (ICAM-1,2,3) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), que son miembros de la superfamilia Ig, sirven también como ligandos superficie-célula para algunas integrinas.

Las integrinas son receptores superficiales celulares heterodímeros que consisten en dos subunidades llamadas α y β . Existen al menos doce subunidades α diferentes ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, α -L, α -M, α -X, α -IIb, α -V y α -E) y al menos nueve subunidades β ($\beta 1$ - $\beta 9$). La familia de integrinas se puede subdividir en clases basadas en las subunidades β , que pueden asociarse con una o más subunidades α . Las integrinas más ampliamente distribuidas pertenecen a la clase $\beta 1$, también conocidas como antígenos muy tardíos (VLA - very late antigens). La segunda clase de integrinas son receptores específicos para leucocitos y consisten en una de tres subunidades α (α -L, α -M o α -X) complejada con la proteína $\beta 2$. Las citoadhesinas α -IIb $\beta 3$ y α -V $\beta 3$, constituyen la tercera clase de integrinas.

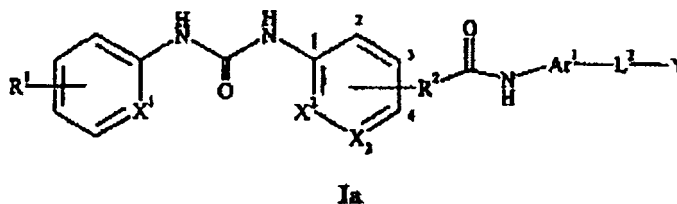
35 La presente invención se refiere principalmente a agentes que modulan la interacción del ligando VCAM-1 con su receptor de integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), que se expresa en numerosas células hematopoyéticas y estirpes celulares establecidas, incluyendo precursores hematopoyéticos, linfocitos T periféricos y citotóxicos, linfocitos B, monocitos, timocitos y eosinófilos.

40 La integrina $\alpha 4\beta 1$ media tanto en las interacciones célula-célula como matriz-célula. Las células que expresan la $\alpha 4\beta 1$ se unen al dominio de unión celular de carboxi terminal de la proteína de fibronectina de la matriz extracelular, a la proteína superficial celular endotelial VCAM-1 inducible por citocina, y una a otra para promover la agregación homotípica. La expresión de VCAM-1 por células endoteliales está regulada al alza por citocinas proinflamatorias tal como INF- γ , TNF- α y LI-1 β .

45 La regulación de la adhesión celular mediada por $\alpha 4\beta 1$ es importante en numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la proliferación de células T, localización de células B en centros germinales, y adhesión de células T activadas y eosinófilos a células endoteliales. Se ha acumulado una evidencia en cuanto a la implicación de la interacción de VLA-4/VCAM-1 en diversos procesos patológicos, tales como la división de células de melanoma en la metástasis, la infiltración de células T de membranas sinoviales en la artritis reumatoide, la diabetes autoinmunitaria, colitis y penetración de leucocitos en la barrera hematoencefálica en encefalomiélinitis autoinmunitaria experimental, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardiovascular y esclerosis múltiple, investigando el papel del péptido CS-1 (la región variable de fibronectina a la que se une $\alpha 4\beta 1$ a través de la secuencia Leu-Asp-Val) y anticuerpos específicos para VLA-4 o VCAM-1 en diversos modelos experimentales de inflamación *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, en un modelo experimental de artritis en ratas inducida por paredes celulares estreptocócicas, la administración intravenosa de CS-1 al comienzo de la artritis elimina tanto la inflamación aguda como la crónica. (S.M. Wahl *et al.*, J. Clin. Invest., 1994, 94, páginas 655-662). En el modelo de inflamación sensibilizado por oxazolona (respuesta de hipersensibilidad por contacto) en ratones, la administración intravenosa de anticuerpos monoclonales específicos anti- $\alpha 4$ inhibió considerablemente (50-60% de reducción en la respuesta de edema en la oreja) la respuesta eferente (P.L. Chisholm *et al.* J. Immunol., 1993, 23, páginas 682-688).

Se ha descubierto ahora un grupo nuevo de anilidas sustituidas que tienen valiosas propiedades farmacéuticas, en concreto la capacidad de regular la interacción de VCAM-1 y fibronectina con la integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$).

De esta forma, en un aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula general (Ia):



en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₄ o alcoxiC₁₋₄;

R² es una cadena de alquileniloC₁₋₆ lineal o ramificada, una cadena de alquileniloC₂₋₆ lineal o ramificada o una cadena de alquileniloC₂₋₆ lineal o ramificada;

X¹, X² y X³ representan por separado N o CR¹⁰, en el que,

R¹⁰ es hidrógeno, amino, halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄; alquiltioC₁₋₄, alquilsulfiniloC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, nitro o trifluorometilo;

Ar¹ es arileno;

R²-C(=O)-NH-Ar¹-L²-Y está unido en la posición 3 ó 4 del anillo, donde,

L² representa una unión -C(R⁴)(R¹⁵)-CH₂-, y donde,

R⁴ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄, y R¹⁵ representa un alquiloC₁₋₄, o

R⁴ es hidrógeno y R¹⁵ representa arilo, heteroarilo, -N(R¹²)-C(=O)-R¹³, -N(R¹²)-C(=O)OR¹³, -N(R¹²)-SO₂-R¹³, -NY¹Y² o -[C(=O)-N(R⁶)-C(R⁴)(R⁷)]p-C(=O)-NY¹Y², y en el que,

R⁶ es hidrógeno, R⁵ o alquilo sustituido con alcoxi, cicloalquilo, hidroxilo, mercapto, alquiltio o -NY¹Y²;

R⁵ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

R⁷ es hidrógeno o un grupo que consiste en cadenas laterales de aminoácido, un grupo funcional ácido, R⁵, -ZR⁵, -C(=O)-R⁵, o -C(=O)-NY¹Y², o alquilo sustituido por un grupo funcional ácido o por R⁵, -ZR⁵, -NY¹Y², -NH-C(=O)-R⁵, -C(=O)-R²-NH₂, -C(=O)-Ar¹-NH₂, -C(=O)-R¹-CO₂R, o -C(=O)-NY¹Y²; o

R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Z es O o S;

R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R¹³ es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o alquilo sustituido por arilo, un grupo funcional ácido o el correspondiente derivado protegido, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -ZH, -ZR⁵, -C(=O)-NY¹Y² o -NY¹Y²;

Y¹ e Y² son por separado hidrógeno, alqueno, alquilo, alquino, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o alquilo sustituido por alcoxi, arilo, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, -NY¹Y², o uno o más grupos -CO₂R¹² o -C(=O)-NY¹Y²; o

el grupo -NY¹Y² puede formar una amina cíclica de 5 a 7 miembros que,

- (i) puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, carboxamido, carboxi, hidroxilo, oxo (o un acetal cíclico de 5, 6 ó 7 miembros derivado del mismo), R¹³;

(ii) puede contener también un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, SO₂, o NY³ en el que, Y³ es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, -C(=O)-R¹⁴, -C(=O)-OR¹⁴ o -SO₂R¹⁴, y en el que, R¹⁴ es alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; o

(iii) puede también estar fusionado con anillos adicionales de arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico o tricíclico;

p es cero o un número entero de 1 a 4; e

Y es carboxi, un bioisómero de ácido o -C(=O)- NY¹Y²;

o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “compuestos de la invención” y expresiones equivalentes, pretenden incluir los compuestos de fórmula general (I) como se describió anteriormente en la presente, y dicha expresión incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, p.ej. hidratos, cuando el contexto lo permita. De forma similar, respecto a los intermedios, estén o no reivindicados los mismos, se pretende incluir sus sales, y solvatos, cuando el contexto así lo permita. Por claridad, se indican a veces en el texto ejemplos concretos cuando el contexto así lo permite, pero estos ejemplos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros ejemplos cuando el contexto lo permite.

Tal como se utilizó anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto seres humanos como otros mamíferos. -C(=O)-NHOH, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)-CH₂SH, -C(=O)-NH-CN, sulfo, fosfona, alquilsulfonilcarbamoilo, tetrazolilo, arilsulfonilcarbamoilo, heteroarilsulfonilcarbamoilo, N-metoxicarbamoilo, 3-hidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo o fenoles heterocíclicos tal como 3-hidroxiisoxazolilo y 3-hidroxi-1-metilpirazolilo.

“Acilo” se refiere a un grupo H-CO- o alquil-CO- en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria.

“Acilamino” es un grupo acilo-NH- en el que el acilo es como se define en la presente memoria.

“Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene en la cadena de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono, un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. “Ramificado”, tal como se utiliza en la presente memoria y a lo largo del texto, significa que uno o más grupos alquilo inferiores, como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena lineal; en la presente memoria una cadena de alquenilo lineal. “Alquenilo inferior” se refiere a de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo; ciclohexilbutenilo y decenilo.

“Alquenileno” se refiere a un radical bivalente alifático derivado de un grupo alquenilo lineal o ramificado, en el que el grupo alquenilo es como se describe en la presente memoria. Radicales alquenileno ejemplares incluyen vinileno y propileno.

“Alcoxi” se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

“Alcoxialcoxi” se refiere a un grupo alquil-O-alquil-O- en el que los grupos alquilo son independientemente como se definió anteriormente. Ejemplos de alcoxialcoxilo incluyen metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi y similares.

“Alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo alquil-O-CO- para el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Grupos alcoxicarbonilo de ejemplo incluyen metoxi- y etoxicarbonilo.

“Alquilo” significa, a menos que se especifique de otro modo, un grupo hidrocarbonado alifático, que puede ser lineal o ramificado, que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido en la cadena con alcoxi o con uno o más átomos de halógeno. Grupos alquilo especiales tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. “Alquilo inferior” como un grupo o parte de un grupo alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfino inferior o alquilsulfonilo inferior se refiere a, a menos que se indique de otra forma, un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado que tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo.

“Alquileno” se refiere a un radical bivalente alifático derivado de un grupo alquilo lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Radicales alquileno de ejemplo incluyen metileno, etileno y trimetileno.

5 “Alquilendioxi” se refiere a un grupo -O-alkileno-O- en el que el alquileo es como se definió anteriormente. Grupos alquilendioxi de ejemplo incluyen metilendioxi y etilendioxi.

“Alquilsulfinilo” se refiere a un grupo alquil-SO- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Grupos alquilsulfinilo preferidos son aquéllos en los que el grupo alquilo es alquilo_{C1-4}.

“Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo alquil-SO₂- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos alquilsulfonilo preferidos son aquéllos en los que el grupo alquilo es alquiloC₁₋₄.

“Alquilsulfonilcarbamoilo” se refiere a un grupo alquil-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos alquilsulfonilcarbamoilo preferidos son aquéllos en los que el grupo alquilo es alquiloC₁₋₄.

“Alquiltio” se refiere a un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Grupos alquiltio de ejemplo incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio.

“Alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene en la cadena de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono, un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Grupos alquinilo preferidos tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, i-butinilo, 3-metilbut-2-inilo y n-pentinilo.

“Alquinileno” se refiere a un radical bivalente alifático derivado de un grupo alquinilo lineal o ramificado, en el que el grupo alquinilo es como se describe en la presente memoria. Radicales alquinileno ejemplares incluyen etinileno y propinileno.

“Cadenas laterales de aminoácido” se refiere a que el sustituyente que se encuentra en el carbono entre los grupos amino y carboxi en α -aminoácidos. Para ejemplos de “derivados protegidos correspondientes” de cadenas laterales de aminoácidos, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en “Protective Groups in Organic Chemistry” John Wiley y Sons, 1991.

“Aroilo” se refiere a un grupo aril-CO- en el que el grupo arilo es como se describe en la presente memoria. Grupos aroilo de ejemplo incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.

“Aroilamino” es un grupo aroil-NH- en el que el aroilo es como se definió previamente.

“Arilo” como un grupo o parte de un grupo significa: (i) un resto carbocíclico aromático, monocíclico o multicíclico, de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido, tal como fenilo o naftilo; o (ii) un resto carbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que se fusionan un grupo arilo y cicloalquilo o cicloalqueno para formar una estructura cíclica, como un anillo de tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de grupos arilo que pueden ser iguales o diferentes, en los que “grupo sustituyente de arilo” incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilendioxi, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquiloxi, arilalquilocarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilsulfínilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquiloxi, heteroaroilamino, heteroariloxi, hidroxi, nitro, trifluorometilo, Y^4Y^5N , Y^4Y^5NCO -, $Y^4Y^5NSO_2$ - (donde Y^4 y Y^5 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo), Y^4Y^5N -alquilen $C_{2-6}-Z^3$ - {donde Z^3 es O, NR^6 o $S(O)_n$ }, alquil-C(=O)- Y^4N -, alquil-SO₂- Y^4N - o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, hidroxi, o Y^4Y^5N -. Cuando L^2 contiene un grupo arilo opcionalmente sustituido, éste puede representar en concreto fenilo opcionalmente sustituido.

55 “Arilalquenilo” significa un grupo aril-alquenilo, en el que el arilo y alquenilo son como se ha descrito previamente. Arilalquenilos preferidos contienen un resto alquenilo inferior. Grupos arilalquenilo ejemplares incluyen estirilo y fenilalilo.

“Arilalquilo” se refiere a un grupo aril-alquil- en el que los restos arilo y alquilo son como se describió previamente. Grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo_{C1-4}. Grupos arilalquilo de ejemplo incluyen bencilo, 2-fenitilo y naftalenmetilo.

“Arlalquiloxi” se refiere a un grupo arilalquil-O- en el que los grupos arilalquilo son como se describió previamente. Grupos arilalquilo de ejemplo incluyen benciloxi y 1- ó 2-naftalenmetoxi.

“Arilalquioxycarbonilo” se refiere a un grupo arilalquil-O-CO- en el que los grupos arilalquilo son como se describió previamente. Un grupo arilalquioxycarbonilo de ejemplo es el benciloxycarbonilo.

ES 2 268 793 T3

“Arilalquiltio” se refiere a un grupo arilalquil-S- en el que el grupo arilalquilo es como se describió previamente. Un grupo arilalquiltio de ejemplo es el benciltio.

5 “Arilalquinilo” significa un grupo aril-alquinil-, en el que arilo y alquinilo son como se describió previamente. Grupos arilalquinilo de ejemplo incluyen feniletinilo y 3-fenilbut-2-inilo.

10 “Arileno” se refiere a un radical bivalente opcionalmente sustituido derivado de un grupo arilo. Grupos arileno de ejemplo incluyen fenileno, naftileno y indanileno opcionalmente sustituidos. Cuando Ar¹ es arileno éste puede representar en concreto un fenileno opcionalmente sustituido. Sustituyentes adecuados incluyen uno o más “sustituyentes de grupos arilo” como se definió anteriormente, especialmente halógeno, metilo o metoxi.

“Ariloxi” se refiere a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se describió previamente. Grupos ariloxi de ejemplo incluyen fenoxi y naftoxi opcionalmente sustituidos.

15 “Ariloxicarbonilo” se refiere a un grupo aril-O-C(=O)- en el que el grupo arilo es como se describió previamente. Grupos ariloxicarbonilo de ejemplo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

“Arilsulfino” se refiere a un grupo aril-SO- en el que el grupo arilo es como se describió previamente.

20 “Arilsulfonilo” se refiere a un grupo aril-SO₂- en el que el grupo arilo es como se describió previamente.

“Arilsulfonilcarbamoilo” se refiere a un grupo aril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo arilo es como se describió previamente.

25 “Ariltio” se refiere a un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se describió previamente. Grupos ariltio de ejemplo incluyen feniltio y naftiltio.

30 “Azaheteroarilo” se refiere a un resto carbocíclico aromático con anillos de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miembros en el que uno de los miembros del anillo es nitrógeno y los otros miembros del anillo se eligen entre carbono, oxígeno, azufre, o nitrógeno. Los ejemplos de grupos azaheteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, imidazolilo y benzimidazolilo.

35 “Cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Anillos de cicloalquenilo monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

40 “Cicloalquenilalquilo” significa un grupo cicloalquenil-alquilo, en el que los restos cicloalquenilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Grupos cicloalquenilalquilo ejemplares incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo o cicloheptenilmetilo.

“Cicloalquenileno” significa un radical bivalente derivado de un hidrocarburo monocíclico insaturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono al separar un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono del anillo. Radicales cicloalquenileno ejemplares incluyen ciclopentenileno y ciclohexenileno.

45 “Cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico saturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por oxo. Anillos de cicloalquilo monocíclico ejemplares incluyen anillos de cicloalquilo C₃₋₈, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

50 “Cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo cicloalquil-alquil- en el que los restos cicloalquilo y alquilo son como se describió previamente. Grupos cicloalquilalquilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

55 “Cicloalquilenilo” significa un radical bivalente derivado de un hidrocarburo monocíclico insaturado de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono al separar un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono del anillo. Radicales cicloalquilenilo ejemplares incluyen ciclopentileno y ciclohexileno.

“Halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo, o yodo. Se prefieren fluoro o cloro.

60 “Heteroarilo” representa un grupo heteroaril-C(=O)- en el que el grupo heteroarilo es como se describe en la presente memoria. Grupos de ejemplo incluyen piridilcarbonilo.

“Heteroaroilamino” significa un grupo heteroaroil-NH-, en el que el resto heteroarilo es como se ha descrito previamente.

65 “Heteroarilo” como un grupo o parte de un grupo significa: (i) un resto orgánico aromático monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido con anillos de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miembros en el que uno o más de los miembros de anillo es/son elemento(s) distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre (ejemplos de tales grupos incluyen los grupos bencimidazolilo, benzotiazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indoli-

cinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de grupos arilo como se definió anteriormente); o (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico, opcionalmente sustituido y parcialmente saturado, en el que un grupo heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo están condensados juntos para formar una estructura cíclica (ejemplos de tales grupos incluyen grupos pirindanilo). Sustituyentes opcionales incluyen uno o más “sustituyentes de grupos arilo” según se definió anteriormente. Cuando L^2 contiene un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido éste puede representar en concreto un grupo “azaheteroarilo” opcionalmente sustituido.

“Heteroarilalquenilo” significa un grupo heteroaril-alquenilo, en el que los restos heteroarilo y alquenilo son como se ha descrito previamente. Grupos heteroarilalquenilo preferidos contienen un resto alquenilo inferior. Grupos heteroarilalquenilo de ejemplo incluyen piridiletinilo y piridilalilo.

“Heteroarilalquilo” representa un grupo heteroaril-alquil- en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se describió anteriormente. Grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-4} . Grupos heteroarilalquilo de ejemplo incluyen piridilmetilo.

“Heteroarilalquiloxi” representa un grupo heteroarilalquil-O- en el que el grupo heteroarilalquilo es como se describió previamente. Grupos heteroarilalquiloxi de ejemplo incluyen piridilmetoxi opcionalmente sustituido.

“Heteroarilalquinilo” significa un grupo heteroaril-alquinilo, en el que los restos heteroarilo y alquinilo son como se ha descrito previamente. Grupos heteroarilalquinilo ejemplares incluyen piridiletinilo y 3-piridilbut-2-inilo.

“Heteroarildiilo” significa un radical bivalente derivado de un resto orgánico aromático, monocíclico o multicíclico, con anillos de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miembros, en que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, y están opcionalmente sustituidos con uno o más “sustituyentes del grupo arilo” según se definen antes. Cuando Ar^1 es un radical heteroarildiilo éste puede representar en concreto un pirindindiilo opcionalmente sustituido.

“Heteroariloxi” se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que el grupo heteroarilo es como se describió previamente. Grupos heteroariloxi de ejemplo incluyen piridiloxi opcionalmente sustituido.

“Heteroarilsulfonilcarbamoilo” se refiere a un grupo heteroaril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo heteroarilo es como se describió previamente.

“Heterocicloalquilo” significa: (i) un grupo cicloalquilo con anillos de aproximadamente 3 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S o NY⁶ (donde Y⁶ es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, y arilo); (ii) un resto heterocarbocíclico multicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que se fusionan un arilo (o anillo de heteroarilo) y un grupo heterocicloalquilo para formar una estructura cíclica (ejemplos de tales grupos incluyen los grupos cromanilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo y pirindolinilo).

“Heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil- en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se describió previamente.

“Heterocicloalquileno” significa un radical bivalente derivado de un hidrocarburo monocíclico saturado de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos, el cual contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o NY⁶ (en que Y⁶ es hidrógeno, alquilo, arilalquilo y arilo) y está opcionalmente sustituido con oxo, al separar un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes del anillo, o cuando NY⁶ es NH, al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo y un átomo de hidrógeno del NH, o cuando el anillo contiene dos heteroátomos NY⁶ y NY⁶ es NH, al separar un átomo de hidrógeno de los dos átomos de nitrógeno.

“Y⁴Y⁵N-” se refiere a un grupo amino sustituido o sin sustituir, en el que Y⁴ e Y⁵ son como se describió previamente. Grupos de ejemplo incluyen amino (H₂N-), metilamino, etilmetilamino, dimetilamino y dietilamino.

“Y⁴Y⁵NCO-” se refiere a un grupo carbamoilo sustituido o sin sustituir, en el que Y⁴ e Y⁵ son como se describió previamente. Grupos de ejemplo son carbamoilo (H₂NCO-) y dimetilcarbamoilo (Me₂NCO-).

“Y⁴Y⁵NSO₂-” se refiere a un grupo sulfamoilo sustituido o sin sustituir, en el que Y⁴ e Y⁵ son como se describió previamente. Grupos de ejemplo son sulfamoilo (H₂NSO₂) y dimetilsulfamoilo (Me₂NSO₂-).

“Éster profármaco” se refiere a un éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo que es convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula de partida. Como alternativa, un éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede convertirse, mediante hidrólisis *in vivo*, en la molécula de partida.

Ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-β-

hidroxinaftoatos, gentisatos, isotionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Una clase especialmente útil de ésteres de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo puede formarse a partir de restos ácidos seleccionados de los descritos en Bundgaard *et al.*, J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503-2507, e incluyen (aminometil)benzoatos sustituidos, por ejemplo dialquilaminometilbenzoatos, en los que los dos grupos alquilo pueden unirse entre sí y/o estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, p.ej. un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolinmetil)benzoatos, p.ej. 3- o 4-(morfolinmetil)benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, p.ej. 3- o 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo carboxi, o un bioisótero de carácter suficientemente ácido, se pueden formar sales por adición de bases, y simplemente son una forma más conveniente de uso; y en la práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de ácido libre. Las bases que se pueden utilizar para preparar las sales por adición de bases incluyen preferentemente las que producen, cuando se combinan con el ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir sales cuyos cationes son no tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de modo que los efectos inhibidores beneficiosos, inherentes en la base libre, no están viciados por efectos secundarios atribuibles a los cationes. Sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo aquéllas derivadas de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, incluyen dentro del alcance de la invención las derivadas de las siguientes bases: hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc, amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos, y tales compuestos son útiles en la forma de base libre o en la forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Sales de adición de ácido son una forma de uso más práctica; y en la práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales por adición de ácidos incluyen, preferiblemente, las que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir sales cuyos aniones son no tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de modo que los efectos inhibidores beneficiosos, inherentes en la base libre, no están viciados por efectos secundarios atribuibles a los aniones. A pesar de que se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de carácter básico, todas las sales de adición de ácido son útiles como fuentes de la forma de base libre, incluso si la sal particular, *per se*, se desea sólo como un producto intermedio, tal como, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo con fines de purificación y de identificación, o cuando se utiliza como producto intermedio para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procedimientos de intercambio de iones. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, dentro del alcance de la invención, aquéllas derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, e incluyen hidrohaluros, por ejemplo hidrocloruros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos; oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isotionatos, di-p-toluoiltartratos, metano-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Además de ser útiles por sí mismos como compuestos activos, las sales de compuestos de la invención son útiles con el propósito de purificar los compuestos, por ejemplo explotando las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos de partida, productos secundarios y/o materiales de partida por técnicas muy conocidas por los expertos en la técnica.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que R^1 representa hidrógeno.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que R^2 representa metileno.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que Ar^1 representa un m- o p-fenileno opcionalmente sustituido, especialmente p-fenileno opcionalmente sustituido. Los sustituyentes preferidos para Ar^1 incluyen alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , especialmente metilo y metoxi.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula $-CH-CH_2-$ (Ia) en la que L^2 representa una unión, $-CH-CH_2-$ especialmente donde R^{15} representa $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ o $-NY^1Y^2$.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que X^1 representa CR^{10} , donde R^{10} es especialmente alquilo inferior o alcoxi inferior (por ejemplo metilo o metoxi).

Se prefieren también compuestos de fórmula (Ia) en la que X^2 representa CR^{10} , donde R^{10} es especialmente alquilo inferior (por ejemplo metilo), alcoxi inferior (por ejemplo metoxi), alquiltio inferior (por ejemplo metiltio), alquilsulfonilo inferior (por ejemplo metilsulfonilo) o alquilsulfonilo inferior (por ejemplo metilsulfonilo).

Se prefieren también compuestos de fórmula (Ia) en la que X^3 representa CH.

Se prefieren compuestos de fórmula (Ia) en la que Y representa carboxi.

El grupo $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ puede estar unido preferentemente en la posición 4 del anillo.

Un grupo preferido de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ia) en la que: $-R^1$ es hidrógeno; R^2 es una cadena de alquilenos C_{1-4} lineal o ramificada, (especialmente metileno), Ar^1 es un arileno opcionalmente sustituido [especialmente p-fenileno, y p-fenileno sustituido con metilo (o metoxi)]; L^2 es una unión de alquilenos sustituida [especialmente $-CH-CH_2-$ donde R^{15} representa $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$

o $-NY^1Y^2$]; X^1 y X^2 representan CR^{10} (donde R^{10} es especialmente metilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo o metilsulfonylo); X^3 representa CH ; Y representa carboxi; y el grupo $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ está unido en la posición 4 del anillo; y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de dichos compuestos y sus N-óxidos y profármacos éster.

Se prefieren los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^{15} representa $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, donde R^{12} es especialmente hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo metilo) y R^{13} es alquilo inferior (por ejemplo metilo), arilo (por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido), heteroarilo (por ejemplo piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, piridazilo opcionalmente sustituido), heterocicloalquilo (por ejemplo tetrahidropiran-4-ilo), alquilo sustituido por carboxi (por ejemplo $-CH_2-CH_2-CO_2H$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CO_2H$), alquilo sustituido por $-NY^1Y^2$ (por ejemplo aminometilo y morfolin-1-ilmetilo) o alquilo sustituido por alcoxialcoxi (por ejemplo $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$).

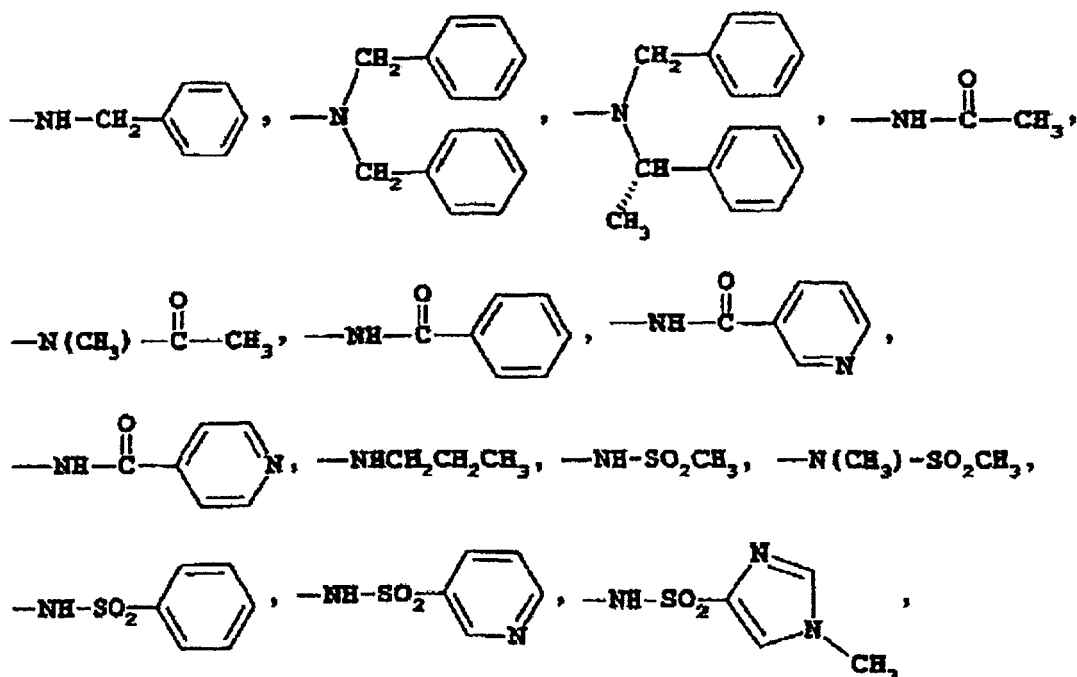
Se prefieren también los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^{15} representa $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, donde R^{12} es especialmente hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo metilo) y R^{13} es alquilo inferior (por ejemplo etilo) o alquilo sustituido por arilo (por ejemplo bencilo).

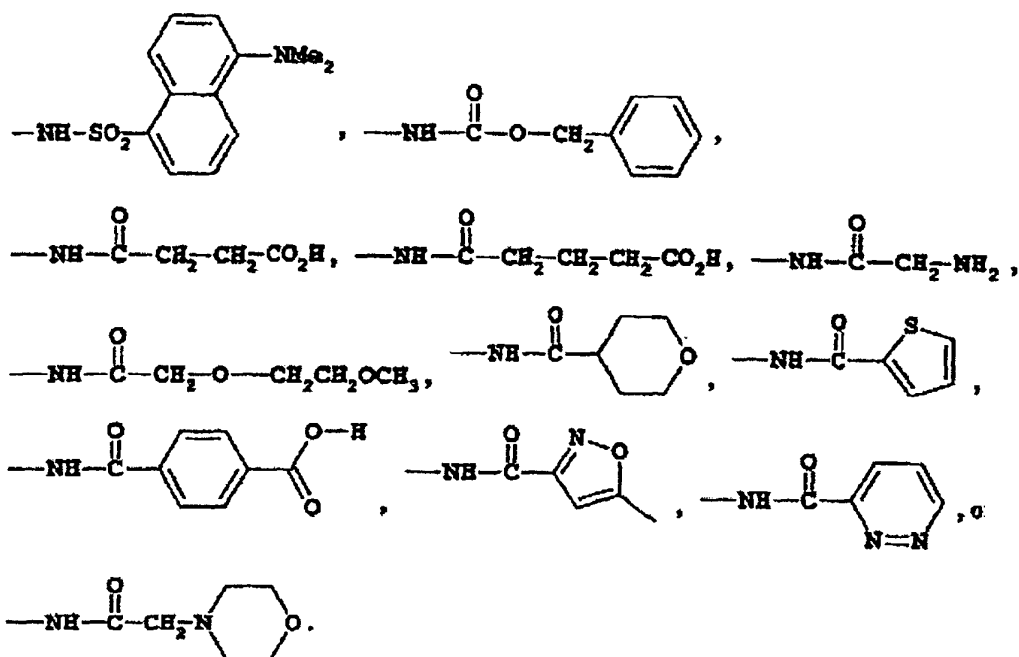
Se prefieren también los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^{15} representa $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, donde R^{12} es especialmente hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo metilo) y R^{13} es alquilo inferior (por ejemplo metilo), arilo [por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido (especialmente dimetilaminonaft-1-ilo)], heteroarilo (por ejemplo piridilo opcionalmente sustituido o imidazolilo opcionalmente sustituido).

Se prefieren también los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^{15} representa $-NY^1Y^2$, donde Y^1 e Y^2 representan especialmente hidrógeno.

Se prefieren también los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^{15} representa $-NY^1Y^2$, donde Y^1 es especialmente hidrógeno e Y^2 es o alquilo inferior (por ejemplo propilo), o alquilo sustituido por arilo (por ejemplo $-CH_2-Ph$, $-CH(CH_3)-Ph$ o $-CH_2-CH_2-Ph$).

Compuestos de fórmula (Ia) especialmente preferidos son aquéllos en los que R^{15} es $-NH_2$,





Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(3-carboxipropanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(piridin-3-carbonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(tiofen-2-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(4-carboxibenzoil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(3,4-dimetoxibenzoil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(4-carboxi-3,3-dimetil-butanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(benzoilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}fenil)-propanoico;

y los correspondientes N-óxidos, y sus profármacos éster; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de dichos compuestos y sus N-óxidos y profármacos éster.

Los compuestos de la invención muestran actividad farmacológica útil y por consiguiente se incorporan en composiciones y se usan en el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos. La presente invención proporciona, de esta forma, conforme a un aspecto adicional, compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en terapia.

Compuestos dentro del alcance de la presente invención bloquean la interacción del ligando VCAM-1 a su receptor de integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) de acuerdo con los ensayos descritos en la bibliografía y descritos en procesos *in vitro* e *in vivo* aquí en lo que sigue, resultados de los ensayos que se piensa se correlacionan con una actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. Así, en una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en el tratamiento de un paciente que padece o está sometido a estados que pueden ser mejorados mediante la administración de un inhibidor de la adhesión de células mediada por $\alpha 4\beta 1$. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, por ejemplo, inflamación de articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide y otros trastornos artríticos, como espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriática y osteoartritis. Además, los compuestos son útiles en el tratamiento de la sinovitis aguda, la diabetes autoinmunitaria, la encefalomiелitis autoinmunitaria, la colitis, la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad cardiovascular, la esclerosis múltiple, el asma, la reestenosis de psoriasis, la miocarditis, la enfermedad del intestino inflamatoria y la división celular del melanoma en la metástasis.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del asma.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la artritis.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Según una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general Ia en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que pueden mejorar gracias a la administración de un inhibidor de la interacción del ligando VCAM-1 con su receptor de integrina VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), por ejemplo afecciones como las descritas anteriormente.

Debería entenderse que las referencias a tratamiento en la presente memoria incluyen terapia profiláctica así como tratamiento de dolencias confirmadas.

La presente invención incluye también dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado. En la práctica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse, en general, de forma parenteral, tópica, rectal, oral o por inhalación, especialmente por la vía oral.

Las composiciones conforme a la invención se pueden preparar según los métodos habituales, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles, y los diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, disoluciones o suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes elegidos del grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes, o estabilizantes para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente conforme a la solubilidad y propiedades químicas del compuesto activo, el modo particular de administración y el suministro que debe observarse en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar preparar comprimidos excipientes como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes disgregantes como almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que faciliten la suspensión. También pueden usarse diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos.

Para la administración por vía parenteral se utilizan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de cacahuete o aceite de oliva, o soluciones acuosas-orgánicas, tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo, así como soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las disoluciones de las sales de los productos según la invención son especialmente útiles para administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las disoluciones acuosas, que también comprenden disoluciones de las sales en agua pura destilada, se pueden usar para administración intravenosa a condición de que su pH se ajuste adecuadamente, juiciosamente

tamponado y convertido en isotónico con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio y que se esterilice por calentamiento, irradiación o microfiltración.

Para administración tópica, se pueden usar geles (basados en agua o alcohol), cremas o pomadas que contienen compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden incorporar también en un gel o matriz base para aplicación en un parche, que permitiría una liberación controlada de compuestos a través de la barrera transdérmica.

Para administración por inhalación, los compuestos de la invención se pueden disolver o suspender en un vehículo apropiado para usar en un nebulizador o un aerosol de suspensión o disolución, o se puede absorber o adsorber en un vehículo sólido apropiado para uso en un inhalador de polvo seco.

Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados conforma a métodos conocidos y contienen al menos un compuestos de la invención.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la invención se puede variar, siendo necesario que debiera constituir una proporción tal que se pudiera obtener una dosificación adecuada. Obviamente, se pueden administrar varias formas de dosificación unitarias más o menos a la vez. El médico determinará la dosis empleada, y depende del efecto terapéutico deseado, de la ruta de administración y duración del tratamiento, y de la dolencia del paciente. En el adulto, la dosis generalmente son de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70 y más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. Las dosis se determinarán en cada caso particular conforme a los factores distintivos del individuo a tratar, como la edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto medicinal.

Los compuestos según la invención se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis superior o inferior y se pueden encontrar dosis de mantenimiento adecuadas mucho más suaves. Para otros pacientes, puede ser necesario disponer de tratamientos a largo plazo a razón de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente concreto. En general, el producto activo se puede administrar por vía oral de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, para algunos pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

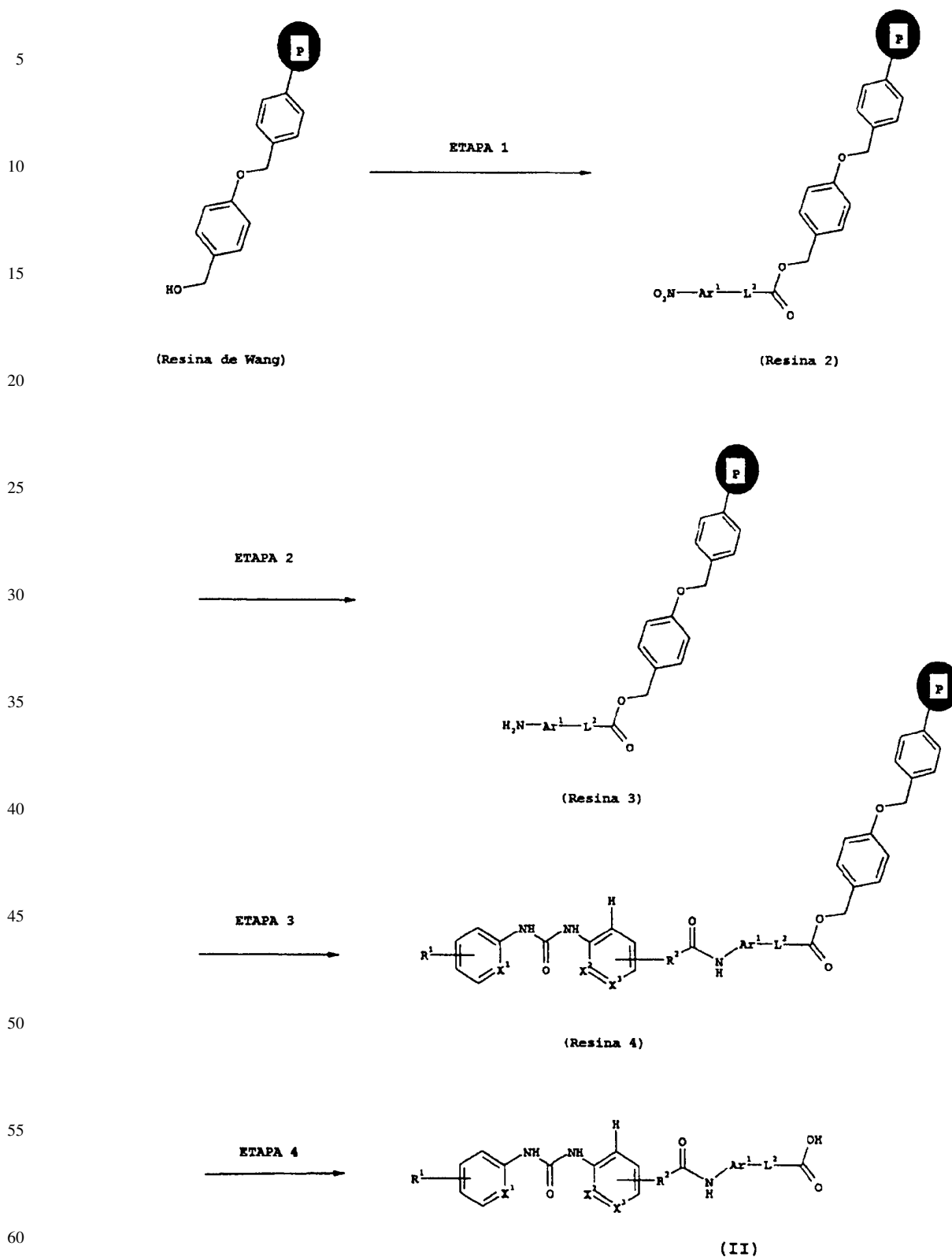
Los compuestos de la invención se pueden preparar por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, que se refieren a métodos usados hasta este momento o descritos en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCR publishers, 1989.

En las reacciones descritas a continuación en la presente memoria puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en los casos en los que se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales conforme a la práctica convencional, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley y Sons, 1991.

Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 , R^2 , Ar^1 , L^2 , X^1 y X^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria, X^3 es CR^{10} (donde R^{10} es como se definió anteriormente en la presente memoria), e Y es carboxi, representado por la fórmula (II), se pueden preparar usando tecnología de resinas como se muestra en el esquema 1.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1

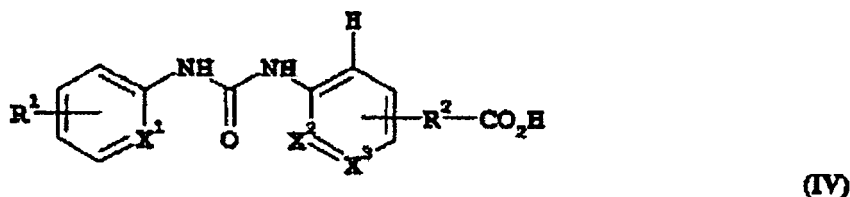


Por ejemplo, la resina Wang se puede tratar, en la Etapa 1, con ácidos de fórmula (III):



en donde Ar^1 y L^2 son como se han definido anteriormente en la presente memoria, con diisopropil-carbodiimida en dimetilformamida, en presencia de dimetilaminopiridina, a temperatura ambiente. Los ésteres resultantes (Resina 2),

en los que Ar^1 y L^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria, se pueden tratar entonces, en la Etapa 2, con cloruro de estaño en dimetilformamida a temperatura ambiente para dar la Resina 3, en la que Ar^1 y L^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria. La Resina 3 se puede acoplar entonces, en la Etapa 3, con un ácido de fórmula general (IV):



en la que R^1 , R^2 , X^1 y X^2 son como anteriormente en la presente memoria, y X^3 es CR^{10} (donde R^{10} es como se definió anteriormente en la presente memoria), en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y diisopropiletilamina en dimetilformamida, a temperatura ambiente. La Resina 4 resultante, en la que R^1 , R^2 , Ar^1 , L^2 , X^1 y X^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria, y X^3 es CR^{10} (donde R^{10} es como se definió anteriormente en la presente memoria), se pueden tratar entonces, en la Etapa 4, con ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como diclorometano, a temperatura ambiente, para liberar los ácidos de fórmula general (II), en la que R^1 , R^2 , Ar^1 , L^2 , X^1 y X^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria, y X^3 es CR^{10} (donde R^{10} es como se definió anteriormente en la presente memoria).

Como otros compuestos de fórmula (Ia) de ejemplo, en la que R , R^2 , L^2 , Ar^1 , X^1 y X^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria, y X^3 es CR^{10} (donde R^{10} es como se definió anteriormente en la presente memoria), e Y es carboxi, se pueden preparar acoplando ácidos de fórmula (IV), en la que R^1 , R^2 , X^1 y X^2 son como anteriormente en la presente memoria, y X^3 es CR^{10} (donde R^{10} es como se definió anteriormente en la presente memoria), con aminas de fórmula (IX):



en la que Ar^1 y L^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria, usando condiciones estándar de acoplamiento, por ejemplo las descritas anteriormente en la presente memoria.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención pueden prepararse por interconversión de otros compuestos de la invención.

Como otro ejemplo del procedimiento de interconversión, compuestos de la invención que contienen un grupo heterocíclico, en donde el heteroátomo es un átomo de nitrógeno se pueden oxidar a sus correspondientes N-óxidos. La oxidación se puede realizar convenientemente mediante la reacción con una mezcla de peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético, preferentemente a o por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 60-90°C. Alternativamente, la oxidación se puede llevar a cabo mediante reacción con un perácido, por ejemplo ácido peracético o ácido m-cloroperoxibenzoico, en un disolvente inerte, tal como cloroformo o diclorometano, a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta reflujo, preferentemente a temperatura elevada. La oxidación se puede llevar a cabo, alternativamente, mediante reacción con peróxido de hidrógeno en presencia de wolframato de sodio a temperaturas entre la temperatura ambiente y aproximadamente 60°C.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar, independientemente, en la configuración R o S. Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos de la invención pueden mostrar también isomería geométrica. Se entenderá que la presente invención incluye los isómeros geométricos y estereoisómeros individuales y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de fórmula (Ia) anteriores en la presente memoria. Tales isómeros se pueden separar de sus mezclas por aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan separadamente a partir de los isómeros apropiados o sus intermedios.

Según una característica adicional de la invención, las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención se pueden preparar por reacción de la base libre con el ácido apropiado, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales por adición de ácidos de los compuestos de esta invención se pueden preparar disolviendo la base libre en agua o solución alcohólica acuosa u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal al evaporar la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o se puede obtener por concentración de la solución.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención se pueden regenerar a partir de las sales por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, compuestos de partida de la invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de ácido por tratamiento con un alcali, por ejemplo, disolución acuosa de bicarbonato de sodio o disolución acuosa de amoníaco.

Los compuestos de esta invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de base por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, compuestos de partida de la invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de base por tratamiento con un ácido, por ejemplo: ácido clorhídrico.

5 Compuestos de la presente invención se pueden preparar, convenientemente, o formar durante el procedimiento de la invención, en forma de solvatos (p. ej. hidratos). Hidratos de compuestos de la presente invención se pueden preparar, convenientemente, mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosa/orgánica, utilizando disolventes orgánicos, tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

10 Según una característica adicional de la invención, las sales de adición de bases de los compuestos de esta invención se pueden preparar por reacción del ácido libre con la base apropiada, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales por adición de bases de los compuestos de esta invención se pueden preparar disolviendo el ácido libre en agua o solución alcohólica acuosa u otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada y aislando la sal evaporando la solución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un disolvente
15 orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o se puede obtener por concentración de la solución.

Los materiales de partida e intermedios se pueden preparar por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo métodos como los descritos en los Ejemplos de Referencia o sus equivalentes químicos obvios.

20 Los intermedios de fórmulas (resina 3) y (resina 4) son compuestos novedosos y, como tales, ellos y los procedimientos descritos en la presente memoria para su preparación constituyen características adicionales de la presente invención.

25 Los métodos por los que se pueden preparar compuestos de la presente invención están ejemplificados adicionalmente pero no limitados por los siguientes Ejemplos ilustrativos, los productos de algunos de los cuales están fuera del alcance de las reivindicaciones, y Ejemplos de Referencia.

30 Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass Platform II provisto de una fuente de Electrospray y un cromatógrafo de líquidos HP1100; Usando una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, v/v) como fase móvil, un caudal de 0,3 ml/minuto, un volumen de inyección de 20 μ l, un tiempo de elución de 2,0 minutos, un intervalo de barrido de 150-850 Daltons Positivo/Negativo, un tiempo de barrido de 2,0 segundos, un voltaje de ESI de 3,5 Kv, una presión de ESI de 20 n/m² de nitrógeno. Los iones registrados fueron iones positivos.

Ejemplo 1

35 *Ácido (5-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}pirid-2-il)tioacético*

Una mezcla del éster metílico del ácido 5-amino(pirid-2-il)-tioacético [930 mg, Ejemplo de Referencia 1(a)], ácido 4[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (1,26 g, preparado como se describe en el Ejemplo 21 de la publicación de
40 solicitud de Patente Internacional n° WO 96/22966), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,69 g) y diisopropiletilamina (1,2 g) y dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y después se vertió en agua (500 ml). El sólido resultante se lavó con agua (50 ml) y después se lavó dos veces con dietiléter (50 ml). El sólido se suspendió en metanol (100 ml), después se trató con disolución de hidróxido de sodio (10 ml, 1 M). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió y
45 después se evaporó. El residuo se trató con ácido clorhídrico (200 ml, 1 M). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml), después se lavó dos veces con dietiléter (20 ml), después se recristalizó en etanol para dar el *compuesto del título* (220 mg) como un sólido amarillo, p.f. >235°C (con descomposición). MS: MH⁺ 451.

Ejemplo 2

50 (a) *Ácido 3-(5-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}pirid-2-il)-propanoico*

Una mezcla agitada del éster etílico del ácido 3-(5-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}pirid-2-il)-propanoico [0,62 g, Ejemplo de Referencia 3(a)] y etanol (40 ml) se trató con disolución acuosa de hidróxido de
55 sodio al 4% (3,2 ml) y después se calentó a 50°C. Después de agitar a 50°C durante 7 horas, la mezcla de reacción se enfrió y después se dejó estar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a vacío, se lavó con dietiléter y después se aciduló a un pH de 1,0 por adición de ácido clorhídrico (1 M). El sólido blanco resultante se recogió, se lavó con agua y después se secó a vacío. La recristalización con acetonitrilo acuoso dio el *compuesto del título* (0,32 g) como un sólido cristalino blanco, p.f. 191-192°C (con descomposición).
60 MS: MH⁺ 463.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 2(a) anterior pero usando el éster etílico del ácido 3-(5-{3-metoxi-4[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}pirid-2-il)-2-metilpropanoico [Ejemplo de Referencia 3(b)], se preparó el ácido 3-(5-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}pirid-2-il)-2-metilpropanoico, p.f. 196-197°C
65 (con descomposición). MS: MH⁺ 477. [Análisis elemental: C, 65,2; H, 6,1; N, 11,6%. Calculado para C₂₆H₂₈N₄O₅: C, 65,5; H, 5,9; N, 11,8%].

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 2(a) anterior pero usando el éster etílico del ácido 3-(6-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}pirid-3-il)-propanoico [Ejemplo de Referencia 3(c)], se preparó el ácido 3-(6-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}pirid-3-il)-propanoico, p.f. 175-176°C (con descomposición). MS: MH⁺ 463. [Análisis elemental: C, 64,9; H, 5,7; N, 12,1%. Calculado para C₂₅H₂₆N₄O₅: C, 64,9; H, 5,7; N, 12,0%].

Ejemplo 3

(a) Ácido (R)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(metanosulfonilamino)-propanoico

El éster terc-butilico del ácido (R)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(metanosulfonilamino)-propanoico [55 mg, Ejemplo de Referencia 6(a)] se disolvió en ácido trifluoroacético anhidro (2 ml) y se dejó estar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con dietiléter para dar el compuesto del título (42 mg) como un sólido blanco amorfo. MS: MH⁺ 555. [Análisis elemental: C, 55,3; H, 5,1; N, 9,2%. Calculado para C₂₇H₃₀N₄O₇S: C, 58,5; H, 5,45; N, 10,1%].

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-(acetilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 6(b)] se preparó el ácido 3-(acetilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico. MS: MH⁺ 519. [Análisis elemental: C, 61,9; H, 5,05; N, 10,1%. Calculado para C₂₈H₃₀N₄O₆: C, 64,8; H, 5,8; N, 10,8%].

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(benzoilamino)-propanoico [Ejemplo de Referencia 6(c)] se preparó el ácido 3-(benzoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico. MS: MNa⁺ 603. [Análisis elemental: C, 66,65; H, 5,05; N, 9,35%. Calculado para C₃₃H₃₂N₄O₆: C, 68,3; H, 5,55; N, 9,65%].

(d) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(piridin-3-carbonilamino)-propanoico [Ejemplo de Referencia 6(d)] se preparó la sal de trifluoroacetato del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(piridin-3-carbonilamino)-propanoico. MS: MH⁺ 582. [Análisis elemental: C, 56,85; H, 4,4; N, 9,65%. Calculado para C₃₂H₃₁N₅O₆·CF₃CO₂H: C, 58,7; H, 4,6; N, 10,05%].

(e) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido (R)-3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 7(a)] se preparó la sal de trifluoroacetato del ácido (R)-3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico. MS: MH⁺ 477. [Análisis elemental: C, 55,55; H, 5,15; N, 9,3%. Calculado para C₂₆H₂₈N₄O₅·CF₃CO₂H: C, 56,9; H, 4,95; N, 9,5%].

(f) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 7(b)] se preparó la sal de di-trifluoroacetato del ácido 3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico. MS: MH⁺ 477. [Análisis elemental: C, 51,95; H, 4,3; N, 8,4%. Calculado para C₂₆H₂₈N₄O₅·2CF₃CO₂H: C, 51,1; H, 4,5; N, 7,95%].

(g) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-(n-butilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 10(a)] se preparó la sal de trifluoroacetato del ácido 3-(n-butilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 110/130°C (amorfo). MS: MH⁺ 533.

(h) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-bencilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 10(b)] se preparó la sal de trifluoroacetato del ácido 3-bencilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico. MS: MH⁺ 566. [Análisis elemental: C, 61,05; H, 5,05; N, 8,0%. Calculado para C₃₃H₃₄N₄O₅·CF₃CO₂H: C, 61,75; H, 5,2; N, 8,2%].

(i) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(2-feniletilamino)-propanoico [Ejemplo de Referencia 10(c)] se preparó la sal de trifluoroacetato del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(2-feniletilamino)-propanoico, p.f. 105-140°C (amorfo). MS: MH⁺ 580.

(j) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 3(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(1-terc-butoxicarbonilmetil-piperidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 37(b)] se preparó la sal de trifluoroacetato del ácido (R)-3-[(1-carboximetilpiperidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, MS: MH⁺ 660.

Ejemplo 4

(a) *Sal de hidrocioruro del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3(morfolin-4-il)-propanoico*

Una mezcla del éster terc-butilico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(morfolin-4-il)-propanoico [100 mg, Ejemplo de Referencia 11 (a)], ácido trifluoroacético anhidro (3 ml) y diclorometano (5 ml) se dejó estar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1,0 M. La capa acuosa se evaporó y el residuo se trituró con una mezcla de metanol y dietiléter para dar el *compuesto del título* (46 mg) como un sólido blanco, p.f. 164-171°C (amorfo). MS: M⁺ 547.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 4(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-propanoico [Ejemplo de Referencia 11 (b)] se preparó la *sal de hidrocioruro del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-propanoico*, p.f. 174-184°C (amorfo). MS: M⁺ 60.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 4(a) pero usando el éster terc-butilico del ácido (R)-3-(N-acetil-metilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil-N-metilamino}fenil)propionico (0,65 g, Ejemplo de Referencia 21) se preparó el *ácido (R)-3-(N-acetil-metilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil-N-metilamino}fenil)propionico*, como una espuma blanca. Tiempo de retención en HPLC = 11,9 minutos. M⁻ = 515 (ES⁻).

Ejemplo 5

(a) *Ácido (R)-3-Benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*

Una mezcla del éster metílico del ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [4,08 g, Ejemplo de Referencia 12(a)], y metanol (40 ml) se calentó a 40°C y después se trató con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (34 ml). Después de agitar a 40°C durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y después se aciduló a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico (1M). El sólido blanco resultante se recogió, se lavó con agua y después se secó a vacío. La recristalización con ácido acético dio el *compuesto del título* como un sólido cristalino blanco (3,2 g), p.f. 220-222°C. MS: MH⁺ 581. [Análisis elemental: C, 68,0; H, 5,4; N, 9,5%. Calculado para C₃₃H₃₂N₄O₆: C, 68,3; H, 5,6; N, 9,65%]. 99% de ee (exceso enantiomérico) por análisis por HPLC en una columna CHIRALPAK AD F294 eluyendo con heptano: isopropanol: etanol: ácido trifluoroacético (200:25:25:1) a un flujo de 0,7 ml/min.

(b) *Hemihidrato del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*

Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(b)] e hidróxido de litio en lugar de hidróxido de sodio, se preparó el *hemihidrato del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*, p.f. 244°C (con descomposición). MS: MH⁺ 519. [Análisis elemental: C, 63,8; H, 5,5; N, 10,5%. Calculado para C₂₈H₃₀N₄O₆·0,5H₂O: C, 63,75; H, 5,9; N, 10,6%]. 99% de ee por análisis por HPLC en una columna CHIRALPAK AD F294 eluyendo con una mezcla de heptano, isopropanol, etanol y ácido trifluoroacético (200:25:25:1, v/v/v/v) a un flujo de 0,7 ml/min. (RT (tiempo de retención) del isómero R = 36,5 minutos; RT del enantiómero = 47,4 minutos).

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(c)], se preparó el *ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*, p.f. 170-173°C (con descomposición). MS: MH⁺ 611. [Análisis elemental: C, 65,7; H, 5,4; N, 8,9%. Calculado para C₃₄H₃₄N₄O₇·0,5H₂O: C, 65,9; H, 5,7; N, 9,0%].

(d) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-fenilsulfonilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(d)], se preparó el *ácido (R)-3-fenilsulfonilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*, p.f. 181-184°C (con descomposición). MS: MH⁺ 617. [Análisis elemental: C, 61,6; H, 5,1; N, 9,0%. Calculado para C₃₂H₃₂N₄O₇S·0,25H₂O: C, 61,9; H, 5,3; N, 9,0%].

(e) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-carbonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico (Ejemplo de Referencia 12 (e)), se preparó el *ácido (R)-3-(piridin-3-carbonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico*, p.f. 218-220°C. MS: MH⁺ 582. [Análisis elemental: C, 62,3; H, 5,1; N, 11,1%. Calculado para C₃₂H₃₁N₅O₆·2H₂O: C, 62,2; H, 5,8; N, 11,4%].

(f) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-sulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referen-

cia 12(f)], se preparó el ácido (*R*)-3-(piridin-3-sulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)propanoico, p.f. 191-193°C. MS: MH⁺ 618. [Análisis elemental: C, 58,5; H, 5,1; N, 11,0%. Calculado para C₃₁H₃₁N₅O₇S·H₂O: C, 58,6; H, 5,0; N, 11,0%].

(g) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-(5-dimetilamino-1-naftalensulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 29(a)], se preparó el ácido (*R*)-3-(5-dimetilamino-1-naftalensulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 160°C (con descomposición). MS: MH⁺ 710. [Análisis elemental: C, 62,8; H, 6,2; N, 9,3%. Calculado para C₃₈H₃₉N₅O₇S·H₂O·C₃H₈O: C, 62,5; H, 6,3; N, 8,9%].

(h) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 28(a)], se preparó el ácido (*R*)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 217-219°C. MS: MH⁺ 591. [Análisis elemental: C, 62,3; H, 5,4; N, 9,45%. Calculado para C₃₁H₃₄N₄O₈·0,5H₂O: C, 62,1; H, 5,9; N, 9,3%].

(i) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-(3-carboxipropanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 28(b)], se preparó el ácido (*R*)-3-(3-carboxipropanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 177-180°C. MS: MH⁺ 577. [Análisis elemental: C, 60,6; H, 5,3; N, 9,2%. Calculado para C₃₀H₃₂N₄O₈·H₂O: C, 60,6; H, 5,75; N, 9,4%].

(j) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-metilimidazol-4-ilsulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 29(b)], se preparó el ácido (*R*)-3-(1-metilimidazol-4-ilsulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 194-195°C. MS: MH⁺ 621.

(k) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-(N-acetil-Nmetilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(g)], se preparó el ácido (*R*)-3-(N-acetilmetilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico, p.f. 227-229°C. MS: MH⁺ 533.

(l) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-(N-metanosulfonil-metilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(h)] se preparó el ácido (*R*)-3-(N-metanosulfonilmetilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 201-203°C. MS: MH⁺ 569.

(m) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-[(morfolin-1-il)acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 37(a)], se preparó el ácido (*R*)-3-(morfolin-1-ilacetilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico, p.f. 183-184°C. MS: MH⁺ 604.

(n) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-acetilamino-3-(4-{3-metiltio-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(m)], se preparó el ácido (*R*)-3-acetilamino-3-(4-{3-metiltio-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 205-207°C. MS: MH⁺ 535. [Análisis elemental: C, 61,4; H, 5,6; N, 10,0%. Calculado para C₂₈H₃₀N₄O₅S: C, 62,9; H, 5,6; N, 10,5%].

(o) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-acetilamino-3-(4-{3-metilsulfinil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(n)], se preparó el ácido (*R*)-3-acetilamino-3-(4-{3-metilsulfinil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 202-295°C. MS: MH⁺ 551. [Análisis elemental: C, 56,3; H, 5,2; N, 9,4%. Calculado para C₂₈H₃₀N₄O₆S·0,25H₂O: C, 56,5; H, 5,9; N, 9,4%].

(p) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-acetilamino-3-(4-{3-metilsulfonil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(o)], se preparó el ácido (*R*)-3-acetilamino-3-(4-{3-metilsulfonil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 220-223°C. MS: MH⁺ 567.

(q) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-[2-(2-metoxietoxi)acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(p)], se preparó el ácido (*R*)-3-[2-(2-metoxietoxi)acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico, p.f. 193-195°C. MS: MH⁺ 593. [Análisis elemental: C, 62,5; H, 6,5; N, 9,4%. Calculado para C₃₁H₃₆N₄O₈: C, 62,8; H, 6,1; N, 9,45%].

(r) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (*R*)-3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(q)], se preparó el ácido (*R*)-3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)urei-

do]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 227-230°C (desc.). MS: MH⁺ 589. [Análisis elemental: C, 64,9; H, 6,5; N, 9,4%. Calculado para C₃₂H₃₆N₄O₇: C, 65,3; H, 6,2; N, 9,5%].

(s) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(i)], se preparó el ácido (R)-3-[(5-metilisoxazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 200°C. MS: MH⁺ 586. [Análisis elemental: C, 63,6; H, 5,15; N, 12,0%. Calculado para C₃₁H₃₁N₅O₇: C, 63,6; H, 5,3; N, 12,0%].

(t) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(j)], se preparó el ácido (R)-3-[(tiofen-2-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 222-224°C (desc.). MS: MH⁺ 587. [Análisis elemental: C, 63,1; H, 5,3; N, 9,5%. Calculado para C₃₁H₃₁N₄O₆S: C, 63,5; H, 5,15; N, 9,55%].

(u) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(4-metoxicarbonilbenzoil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(k)], se preparó el ácido (R)-3-[(4-carboxibenzoil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 178-180°C (desc.). MS: MH⁺ 625. Análisis elemental: C, 62,0; H, 5,1; N, 8,6%. Calculado para C₃₄H₃₂N₄O₈·2H₂O: C, 62,0; H, 5,5; N, 8,5%].

(v) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(r)], se preparó el ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 190°C (desc.). MS: MH⁺ 583. [Análisis elemental: C, 61,1; H, 5,1; N, 13,5%. Calculado para C₃₁H₃₀N₆O₆·1,5 H₂O: C, 61,1; H, 5,5; N, 13,8%].

(w) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(3,4-dimetoxibenzoil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(l)], se preparó el ácido (R)-3-[(3,4-dimetoxibenzoil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 184-186. MS: MH⁺ 641. [Análisis elemental: C, 62,6; H, 5,45; N, 8,3%. Calculado para C₃₅H₃₆N₄O₈·1,75 H₂O: C, 62,5; H, 5,9; N, 8,3%].

(x) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(s)], se preparó el ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)amino]-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)propanoico, p.f. 231-214°C (desc.). MS: MH⁺ 553.

(y) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(4-carboxi-3,3-dimetil-butanoil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 28(c)], se preparó el ácido (R)-3-[(4-carboxi-3,3-dimetilbutanoil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 164°C. MS: MH⁺ 619. [Análisis elemental: C, 62,0; H, 5,7; N, 8,9%. Calculado para C₃₃H₃₈N₄O₈·1,25H₂O: C, 61,8; H, 6,3; N, 8,7%].

(z) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(benzoil-amino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(t)], se preparó el ácido (R)-3-(benzoilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 203-204°C (desc.). MS: MH⁺ 551. [Análisis elemental: C, 66,9; H, 5,5; N, 9,7%. Calculado para C₃₂H₃₀N₄O₅·1,2H₂O: C, 67,2; H, 5,5; N, 9,8%].

(aa) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[4-metoxicarbonilbutanoil)amino]-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(u)], se preparó el ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)propanoico, p.f. 233-235°C. MS: MH⁺ 561. [Análisis elemental: C, 63,7; H, 5,95; N, 9,85%. Calculado para C₃₀H₃₂N₄O₇·0,35H₂O: C, 63,6; H, 5,8; N, 9,9%].

(ab) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster etílico del ácido 3-[4-({3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil}-N-metilamino)fenil]-butanoico [Ejemplo de Referencia 12(w)], se preparó el ácido 3-[4-({3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil}-N-metilamino)-fenil]-butanoico. MS: MH⁺ 490. RT en HPLC =14,46 minutos [elución con gradiente usando una mezcla de acetonitrilo y agua (1:4 a 4:1, v/v)].

(ac) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster dimetílico del ácido (R)-3-[(4-carboxipiridin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)propanoico [Ejemplo de Referencia 12(y)], se preparó el ácido (R)-3-[(4-carboxipiridin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 293-295°C. MS: MH⁺ 626. [Análisis elemental: C, 56,5; H, 5,3; N, 9,8%. Calculado para C₃₃H₃₁N₅O₈·4H₂O: C, 56,8; H, 5,6; N, 10,0%].

(ad) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[2,2-di(hidroxiometil)propanoil-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(z)], se preparó el ácido (R)-3-[2,2-di(hidroxiometil)propanoil-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 194°C. MS: MH⁺ 593.

(ae) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(aa)], se preparó el ácido (R)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, MS: MH⁺ 617.

(af) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(1-carboximetilpiperidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo 3(k)], se preparó el ácido (R)-3-[(1-carboximetilpiperidin-4-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, MS: MH⁺ 646.

(ae) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 5(a) pero usando el éster dimetílico del ácido (R)-3-[2-(carboximetiloxi)-acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 12(ab)], se preparó el ácido (R)-3-[2-(carboximetiloxi)-acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico, p.f. 181-183°C. MS: MH⁺ 593. [Análisis elemental: C, 59,5; H, 5,6; N, 9,3%]. Calculado para C₃₀H₃₂N₄O₉: C, 59,5; H, 5,6; N, 9,3%].

Ejemplo 6

Hidrato de la sal sódica del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico

Una suspensión del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [260 mg, Ejemplo 5(b)] en agua (5 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso (0,6 ml, 1 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se recrystalizó con isopropanol acuoso al 5% para dar el compuesto del título (200 mg) como sólido cristalino blanco, p.f. 214-217°C (con descomposición). [Análisis elemental: C, 60,0; H, 5,8; N, 9,8%. Calculado para C₂₈H₂₉N₄O₆Na·H₂O·0,25C₃H₈O: C, 60,2; H, 5,6; N, 9,8%].

Ejemplo 7

(a) Ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico

Una mezcla del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-pentanodioico [740 mg, Ejemplo de Referencia 34], diclorometano (50 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se trató con anhídrido trifluoroacético (84 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con diclorometano (20 ml) y después con N-metilpiperazina (80 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó. El residuo se trituró con dietiléter para dar el compuesto del título (35 mg) como un sólido amorfo marrón claro. MS: MH⁺ 602.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 7(a) pero usando morfolina en lugar de N-metilpiperazina, se preparó el ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-5-(morfolin-4-il)-5-oxo-pentanoico. MS: MH⁺ 589.

Ejemplo 8

Sal de trietanolamina del ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico

Una mezcla del ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [1,0 g, Ejemplo 5(a)], tris(hidroxiometil)aminometano (0,208 g), tetrahydrofurano (80 ml) y agua (15 ml) se agitó a 50°C durante 1,5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y entonces se evaporó. El residuo se recrystalizó con etanol para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (1,1 g), p.f. 135-140°C (con descomposición). [Análisis elemental: C, 61,6; H, 6,1; N, 9,5%. Calculado para C₃₃H₃₂N₄O₆·C₄H₁₁NO₃·H₂O: C, 61,75; H, 6,3; N, 9,7%].

Ejemplo 9

(a) Sal de triflato del ácido (R)-3-[(S)-N-bencil-α-metilbencilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico

Una suspensión agitada del éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico (10 g, Ejemplo de Referencia 8) en tetrahydrofurano anhidro (50 ml) se trató con hidruro de sodio (0,23 g, 60% dispersión en aceite mineral) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos la

disolución amarilla resultante se añadió gota a gota a una disolución de (S)-N-bencil- α -metilbencilamina (0,82 g) en tetrahydrofurano anhidro (50 ml), se enfrió a -78°C, en atmósfera de nitrógeno, que se había tratado con una disolución de n-butil-litio en hexano (1,55 ml, 2,5 M). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos más a -78°C y después se vertió en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml). La capa orgánica se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea ("flash") en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (1:4, v/v) para dar una espuma amarilla (840 mg). Una porción de este producto (100 mg) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se dejó estar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con dietiléter para dar el *compuesto del título* como un sólido amarillo claro (20 mg). MS: MH⁺ 671.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo 9(a) pero usando dibencilamina en lugar de (S)-N-bencil- α -metilbencilamina, se preparó la *sal de trifluoroacetato del ácido 3-(N,N-dibencilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*. MS: MH⁺ 657.

Ejemplo 10

Ácido (R)-3-[(2-amino-acetil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico

Una mezcla del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico (1,0 g, Ejemplo de Referencia 30), N-(terc-butoxicarbonil)glicina (0,36 g), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,81 g) y diisopropiletilamina (0,75 ml) en dimetilformamida seca (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico (25 ml, 0,1 M) y después se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), después con agua (25 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar un aceite amarillo (300 mg). Este producto se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml), después se trató con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,5 ml, 1,0 M). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 horas después se evaporó. El residuo se trató con agua (30 ml) y la mezcla se aciduló a pH 1 por adición de ácido clorhídrico concentrado.

El sólido resultante se filtró, después se secó a vacío, después se trató con una disolución enfriada (0°C) de ácido trifluoroacético (4 ml) en diclorometano (9 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, después se agitó durante 4,5 horas, entonces se evaporó. El residuo se trituró con dietiléter para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (150 mg), p.f. 105-108°C (con descomposición). MS: MH⁺ 534.

Ejemplo 11

Ácido (R)-3-[(1-oxido-piridin-3-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico

Una mezcla de ácido (R)-3-[(piridin-3-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico [0,4 g, Ejemplo 5(e)], ácido acético (2,5 ml) y peróxido de hidrógeno (0,5 ml) se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con agua. El sólido resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y ácido acético (9:1:0,5, v/v/v) para dar el *compuesto del título* como un sólido marrón claro (50 mg), p.f. 190°C (con descomposición). MS: MH⁺ 598.

Ejemplo 12

Ácido (R)-3-(4-carboxibutanoil-amino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico

Una mezcla del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propanoico [1,5 g, Ejemplo de Referencia 7(c)], glutarato de mono-metilo (0,7 ml), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (2,05 g), diisopropiletilamina (1,8 ml) y dimetilformamida (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se diluyó con agua (75 ml) y la mezcla resultante se aciduló a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (75 ml) después se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron. El sólido ceroso de color pardo claro resultante (3,8 g) se disolvió en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C, y la disolución se trató con ácido trifluoroacético (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La disolución resultante se trató con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio enfriada con hielo (20 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos.

La capa orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó para dar el éster metílico del ácido (R)-3-(4-carboxibutanoil-amino)-3-(4-aminofenil)-propanoico (1,32 g) como un aceite amarillo.

Una disolución de ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (1,28 g, preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 31) en dimetilformamida anhidra (50 ml), en atmósfera de argón, se trató secuencialmente con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,55 g), diisopropiletilamina (1,35 ml) y una disolución del éster metílico del ácido (R)-3-(4-carboxibutanoil-amino)-3-(4-aminofenil)-propanoico (1,25 g, preparado como se describe inmediatamente antes en la presente memoria) en dimetilformamida (5 ml). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con ácido clorhídrico (50 ml, 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (50 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (1:29, v/v) para dar el éster metílico del ácido (R)-3-(4-carboxibutanoil-amino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}fenil)-propanoico como un sólido pardo claro (1,32 g). Una disolución de este producto en tetrahidrofurano (40 ml) se calentó a reflujo y después se trató con disolución acuosa de hidróxido de sodio (34 ml, 2 M). Después de agitar a reflujo durante 2,5 horas más, la mezcla de reacción se enfrió y después se evaporó. El residuo se diluyó con agua y la mezcla se aciduló a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico concentrado. El sólido blanco resultante se lavó con agua, después se secó a vacío, después se recrystalizó con una mezcla de etanol y agua (9:1 v/v) para dar el *compuesto del título* como un sólido cristalino blanco (3,2 g), p.f. 220-222°C. MS: MH⁺ 591. [Análisis elemental: C, 63,1; H, 5,3; N, 9,3%. Calculado para C₃₁H₃₄N₄O₈: C, 63,0; H, 5,8; N, 9,5%]. >99% de ee por análisis por HPLC en una columna CHIRALPAK AD F294 eluyendo con heptano: isopropanol: etanol: ácido trifluoroacético (200:25:25:1) a un flujo de 0,7 ml/min.

Ejemplo de referencia 1

5-amino-(pirid-2-il)-tioacetato de metilo

Una mezcla de 5-nitro-(pirid-2-il)-tioacetato de metilo (6,3g, Ejemplo de Referencia 2), hierro en polvo (12 g), cloruro de amonio (1 g), etanol (150 ml) y agua (150 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se filtró a través de una torunda de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:1, v/v) para dar el *compuesto del título* como un aceite amarillo (3,0 g).

Ejemplo de referencia 2

5-nitro-(pirid-2-il)-tioacetato de metilo

Una mezcla de tioacetato de metilo (3 g), diisopropiletilamina (8,14 g), 2-cloro-5-nitropiridina (5 g) y dimetilformamida (50 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se vertió en agua (500 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente la mezcla se filtró para dar el *compuesto del título* (2,03 g) como un sólido marrón.

Ejemplo de referencia 3

(a) Éster etílico del ácido 3-(5-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}pirid-2-il)-propanoico

Una disolución de ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (0,7 g, Ejemplo de Referencia 31) en dimetilformamida anhidra (25 ml) se trató secuencialmente con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,85 g), diisopropiletilamina (0,54 g) y una disolución del éster etílico del ácido 3-(5-aminopirid-2-il)propanoico [0,42 g, Ejemplo de Referencia 4(a)] en dimetilformamida (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas y dejar estar hasta el día siguiente, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con acetato de etilo y la disolución resultante se lavó tres veces con agua, después con salmuera y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97:3, v/v) para dar el *compuesto del título* (0,68 g) como una espuma blanca.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 3(a) anterior pero usando el éster etílico del ácido 3-(5-aminopirid-2-il)-2-metilpropanoico [Ejemplo de Referencia 4(b)] se preparó el éster etílico del ácido 3-(5-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}pirid-2-il)-2-metilpropanoico.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 3(a) anterior pero usando el éster etílico del ácido 3-(6-aminopirid-3-il)propanoico [(Ejemplo de Referencia 4(c)] se preparó el *éster etílico del ácido 3-(6-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}pirid-3-il)propanoico*.

Ejemplo de referencia 4

(a) Éster etílico del ácido 3-(5-amino-pirid-2-il)propanoico

Una mezcla del éster etílico del ácido 3-(5-nitropirid-2-il)propanoico [0,8 g Ejemplo de Referencia 5(a)], etanol (30 ml) y paladio en carbón al 5% (0,13 g) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas, se dejó estar hasta el día siguiente y después se agitó durante 24 horas más. La mezcla de reacción se filtró a

través de una corta almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó para dar el *compuesto del título* (0,7 g) como un aceite verde.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 4(a) anterior pero usando el éster etílico del ácido 3-(5-nitropirid-2-il)-2-metilpropenoico [Ejemplo de Referencia 5(b)] se preparó el *éster etílico del ácido 3-(5-aminopirid-2-il)-2-metilpropanoico*.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 4(a) anterior pero usando el éster etílico del ácido 3-(6-aminopirid-3-il)propenoico [Ejemplo de Referencia 5(c)] se preparó el *éster etílico del ácido 3-(6-aminopirid-3-il)propanoico*.

Ejemplo de referencia 5

(a) Éster etílico del ácido 3-(5-nitropirid-2-il)propenoico

Una mezcla de 5-nitro-2-piridincarbaldéhid (2,85 g preparado según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1992, 35, 3675) y (carbetoimetileno)trifenilfosforano (6,0 g) en tolueno seco (120 ml) en atmósfera de nitrógeno se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de dejar estar a temperatura ambiente hasta el día siguiente la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar el *compuesto del título* (9,8 g) como un sólido amarillo.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 5(a) anterior pero usando (carbetoietilideno)trifenilfosforano se preparó el *éster etílico del ácido 3-(5-nitropirid-2-il)-2-metilpropenoico*.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 5(a) anterior pero usando 6-amino-3-piridincarbaldéhid (preparado de forma similar a la descrita en Dokl. Akad. Nauk. SSSR. 1949, 65, 843) se preparó el *éster etílico del ácido 3-(6-aminopirid-3-il)propenoico*.

Ejemplo de referencia 6

(a) Éster terc-butílico del ácido (R)-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-3-(metanosulfonilamino)-propanoico

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-propanoico [100 mg, Ejemplo de Referencia 7(a)], diclorometano (10 ml) y trietilamina (38 mg) se agitó a temperatura ambiente y después se trató con cloruro de metanosulfonilo (22 mg). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y después se lavó con ácido clorhídrico (20 ml, 1 M), después con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* (55 mg) como un sólido blanco.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 6(a) pero usando el éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 7(b)] y cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo se preparó el *éster terc-butílico del ácido 3-(acetilamino)-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-propanoico*.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 6(a) pero usando el éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 7(b)] y cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo se preparó el *éster terc-butílico del ácido 3-(benzoilamino)-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-propanoico*.

(d) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 6(a) pero usando el éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 7(b)] y cloruro de piridin-3-carbonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo se preparó el *éster terc-butílico del ácido 3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-3-(piridin-3-carbonilamino)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 7

(a) Éster terc-butílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)propanoico

Una suspensión del éster terc-butílico del ácido 3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)propenoico (1,0 g, Ejemplo de Referencia 8) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se trató con hidruro de sodio (0,23 g, dispersión al 60% en aceite mineral) y después se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos para formar una disolución amarilla. Esta disolución se añadió gota a gota una disolución de (S)-N-bencil- α -metilbencilamina (0,82 g) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se enfrió a -78°C, en atmósfera de nitrógeno y se trató con una disolución de n-butil-litio en hexano (1,55 ml, 2,5 M). Después de agitar 15 minutos más a -78°C la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml). La capa orgánica

se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea ("flash") en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (1:4, v/v) para dar una espuma amarilla (840 mg). Este producto se disolvió en etanol (50 ml), después se trató con ácido fórmico (3 ml) con calentamiento a 60°C y después se trató con paladio en carbón al 10% (0,5 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 15 minutos, después se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó hasta un volumen pequeño y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* (360 mg) como un sólido blanco.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 7(a) pero usando N,N-dibencilamina en lugar de (S)-N-bencil- α -metilbencilamina se preparó el *éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propenoico*.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 7(a) pero usando el éster metílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propenoico (Ejemplo de Referencia 35) en lugar del éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propenoico se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propenoico*.

(d) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 7(a) pero usando el éster metílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propenoico (Ejemplo de Referencia 35) en lugar del éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propenoico y (S)-N, α -dimetilbencilamina en lugar de (S)-N-bencil- α -metilbencilamina se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-metilamino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propenoico*.

Ejemplo de referencia 8

Éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propenoico

Una mezcla de 4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-yodobenceno [4,0 g, Ejemplo de Referencia 9(a)], acetato de paladio (50 mg), tri-(o-tolil)fosfina (125 mg) y tributilamina (1,85 g) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se trató con acrilato de terc-butilo (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico (50 ml, 1 M). El sólido resultante se filtró y se lavó secuencialmente con porciones de 50 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y dietiléter. El residuo se secó a vacío para dar el *compuesto del título* (3,6 g) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 9

(a) 4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-yodobenceno

Una mezcla de ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (2,9 g, Ejemplo de Referencia 31), 1-hidroxibenzotriazol (2,13 g), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,67 g) y diisopropilamina (3,6 g) en dimetilformamida anhidra (30 ml) se trató con 4-yodoanilina (2,43 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico (50 ml, 1 M). El sólido resultante se filtró y después se lavó secuencialmente con porciones de 50 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y dietiléter. El residuo se secó a vacío para dar el *compuesto del título* (4,05 g) como un sólido marrón claro, p.f. > 200°C.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 9(a) pero usando ácido 4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (2,9 g, preparado como se describe en el Ejemplo 21 de la publicación de la solicitud de patente internacional n° WO 96/22966) en lugar de ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético, se preparó 4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-yodobenceno.

Ejemplo de referencia 10

(a) *Éster terc-butílico del ácido 3-(n-butilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propenoico*

Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)propenoico [53 mg, Ejemplo de Referencia 7(b)], butiraldehído (14 mg), acetato de sodio (16 mg) y tamices moleculares de 4 Å (0,2 g) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se trató con cianoborohidruro de sodio (13 mg). Después de agitar durante 1 hora la mezcla de reacción se trató gota a gota con ácido clorhídrico (0,5 ml, 1 M) y después se vertió en disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el *compuesto del título* (44 mg) como una espuma amarilla.

ES 2 268 793 T3

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 10(a) pero usando benzaldehído en lugar de butiraldehído se preparó el *éster terc-butílico del ácido 3-bencilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*.

- 5 (c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 10(a) pero usando fenilacetaldehído en lugar de butiraldehído se preparó el *éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-3-(2-feniletilamino)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 11

10

(a) *Éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-3(morfolin-4-il)-propanoico*

- 15 Una disolución de morfolina (87 mg) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), enfriada a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se trató con una disolución de n-butil-litio en hexano (0,4 ml, 2,5 M). Después de agitar a -78°C durante 15 minutos la mezcla se trató gota a gota con una disolución formada a partir de tratar una suspensión agitada del éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico (0,25 g, Ejemplo de Referencia 8) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) con hidruro de sodio (58 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral), en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más a -78°C y después se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se trituró con dietiléter para dar el *compuesto del título* (165 mg) como un sólido blanco.

- 25 (b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 11(a) pero usando N-metilpiperazina en lugar de morfolina se preparó el *éster terc-butílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 12

30

(a) *Éster metílico del ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*

- 35 Una disolución de ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (1,52 g, preparado como se describe en Ejemplo de Referencia 31) en dimetilformamida anhidra (40 ml), en atmósfera de argón, se trató secuencialmente con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,84 g), diisopropiletilamina (3,4 ml) y una disolución del éster metílico del ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico [2,0 g, Ejemplo de Referencia 13(a)] en dimetilformamida (10 ml). Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con agua (150 ml) y se añadió ácido clorhídrico (10 ml, 1 M) a la suspensión espesa. La mezcla se filtró y el producto insoluble se lavó tres veces con agua (50 ml), después se secó a vacío para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (2,53 g).

- 45 (b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(b)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*.

- (c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(c)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*.

- 50 (d) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-fenilsulfonilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(d)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-fenilsulfonilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*.

- 55 (e) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-carbonilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(e)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-carbonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*.

- 60 (f) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-sulfonilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(f)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-sulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*.

- 65 (g) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(N-acetilmetilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(g)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(N-acetilmetilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil}acetilamino)fenil)-propanoico*.

(h) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(N-metanosulfonil-metilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(h)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(N-metanosulfonil-metilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

(i) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(i)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

(j) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(j)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(k) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(4-metoxicarbonilbenzoil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(k)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(4-metoxicarbonilbenzoil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(l) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(3,4-dimetoxibenzoil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(l)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(3,4-dimetoxibenzoil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(m) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(m)] y ácido 3-metiltio-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético [Ejemplo de Referencia 15] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metiltio-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(n) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(n)] y ácido 3-metilsulfinil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético [Ejemplo de Referencia 16(a)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metilsulfinil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(o) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(o)] y ácido 3-metilsulfonil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético [Ejemplo de Referencia 16(b)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metilsulfonil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(p) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[2-(2-metoxietoxi)acetilamino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(a)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[2-(2-metoxietoxi)acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

(q) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(b)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

(r) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(c)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(s) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(c)] y ácido 4-[3-(2-metilfenilureido)]-fenilacético (preparado como se describe en el Ejemplo 21 de la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 96/22966) se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(t) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(benzoilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 13(a)] y ácido 4-(3-(2-metilfenilureido)]-fenilacético (preparado como se describe en Ejemplo 21 de la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 96/22966) se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(benzoilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(u) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[(4-metoxicarbonilbutanoil)amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 18] y ácido 4-[3-(2-metilfenilureido)]-fenilacético (preparado como se describe en el Ejemplo 21 de la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 96/22966) se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(4-metoxicarbonilbutanoil)amino]-3-(4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil-amino)-fenil)-propanoico*.

(v) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando 4-(4-aminofenil)-tetrahidropiran-2-ona (Ejemplo de Referencia 20) se preparó la *4-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-tetrahidropiran-2-ona*.

(w) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando 3-[4-(N-metilamino)fenil]-butanoato de etilo (Ejemplo de Referencia 33) se preparó el *éster etílico del ácido 3-[4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil}-N-metilamino]fenil)-butanoico*.

(x) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster dietílico del ácido 3-(4-aminofenil)-pentanodioico [Ejemplo de Referencia 36] se preparó el *éster dietílico del ácido 3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-pentanodioico*.

(y) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster dimetílico del ácido (R)-3-[(4-carboxipiridin-3-carbonil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(d)] se preparó el *éster dimetílico del ácido (R)-3-[(4-carboxipiridin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

(z) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-(2,2-di-(hidroximetil)propanoil-amino)-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(e)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[2,2-di-(hidroximetil)-propanoilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

(aa) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetilamino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(f)] se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

(ab) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 12(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-[2-(carboximetiloxi)-acetilamino]-3-(4-aminofenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 17(g)] se preparó el *éster dimetílico del ácido (R)-3-[2-(carboximetiloxi)-acetilamino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 13

(a) Éster metílico del ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico

Una disolución del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propanoico [3,0 g, Ejemplo de Referencia 7(c)] en dimetilformamida (50 ml), se trató con cloruro de benzoilo (1,24 ml) y trietilamina (1,56 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,25 horas, la mezcla se evaporó a sequedad y el sólido resultante se lavó con agua antes de *being fried* a vacío. El sólido blanco resultante (3,8 g) se disolvió en diclorometano (70 ml) y la disolución se trató con ácido trifluoroacético (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con tolueno (70 ml), se concentró a sequedad y el producto resultante se trató con diclorometano (200 ml). La suspensión resultante se trató con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (20 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó para dar el *compuesto del título* como una espuma blanca (2,0 g).

(b) Éster metílico del ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico

Una disolución del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-propanoico [7,2 g, Ejemplo de Referencia 7(c)] en dimetilformamida (30 ml), se trató con anhídrido acético (2,4 ml) y diisopropiletilamina (4,6 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos la mezcla se vertió en agua (500 ml) y después se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml) después se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron. La espuma blanca resultante (8,5 g) se disolvió en diclorometano (75 ml) y la disolución se trató con ácido trifluoroacético (17 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con tolueno (70 ml), se concentró a sequedad y el producto resultante se trató con diclorometano (200 ml). La suspensión resultante se trató con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (20 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó para dar el *compuesto del título* como una espuma blanca (4,1 g).

ES 2 268 793 T3

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(b) pero usando N-(benciloxicarboniloxi) succinimida en lugar de anhídrido acético se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

5 (d) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando cloruro de fenilsulfonilo en lugar de cloruro de benzoilo se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-fenilsulfonilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

10 (e) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando cloruro de piridin-3-carbonilo en lugar de cloruro de benzoilo se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-carbonilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

15 (f) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando cloruro de piridin-3-sulfonilo (Ejemplo de Referencia 14) en lugar de cloruro de benzoilo se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(piridin-3-sulfonilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

20 (g) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(b) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-metilamino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propanoico [Ejemplo de Referencia 7(d)] en lugar del éster metílico del ácido 3-amino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propanoico se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(N-acetil-metilamino)-3-(4-aminofenil)propanoico*.

25 (h) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando el éster metílico del ácido (R)-3-metilamino-3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-propanoico [Ejemplo de Referencia 7(d)] en lugar del éster metílico del ácido 3-amino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propanoico y cloruro de metanosulfonilo en lugar de anhídrido acético se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(N-metanosulfonil-metilamino)-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

30 (i) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo en lugar de cloruro de benzoilo se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(5-metilisoxazol-3-carbonil)amino-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

35 (j) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando cloruro de 2-tiofencarbonilo en lugar de cloruro de benzoilo se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(tiofen-2-carbonil)amino-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

(k) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando el éster metílico del ácido 4-clorocarbonil-benzoico en lugar de cloruro de benzoilo se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(4-metoxicarbonil-benzoil)amino-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

40 (l) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 13(a) pero usando 3,4-dimetoxicloruro de benzoilo en lugar de cloruro de benzoilo se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(3,4-dimetoxibenzoil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 14

45 *Cloruro de piridin-3-sulfonilo*

Una mezcla de ácido piridin-3-sulfónico (5,0 g), pentacloruro de fósforo (8,0 g), oxiclорuro de fósforo (30 ml) y cloroformo (30 ml) se agitó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con cloroformo (30 ml) y después se filtró. Se borboteó cloruro de hidrógeno gas a través del filtrado durante 15 minutos y se recogió el precipitado resultante. Este producto se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 15

55 *Ácido 3-metiltio-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético*

Una suspensión agitada de terc-butóxido de potasio (16 g) en dimetilformamida seca (50 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota a lo largo de dos horas 2 horas con una disolución de dicloroacetato de metilo (12 ml) y 2-metiltio-nitrobenceno (10,5 g, preparado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1993, 21, 5628) en dimetilformamida (50 ml). Después de agitar durante 1 hora más, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se detuvo por adición de agua (10 ml) y ácido clorhídrico (10 ml, 1 M). La mezcla se repartió entre acetato de etilo (600 ml) y ácido clorhídrico (100 ml, 1 M). La fase orgánica se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de pentano y éter (7:3, v/v) para dar un sólido amarillo (7,55 g). Este producto se disolvió en ácido acético (100 ml) y la disolución se trató en porciones con zinc en polvo (16 g), después se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una torunda de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió

ES 2 268 793 T3

en acetato de etilo (500 ml). La disolución se lavó tres veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) después tres veces con ácido clorhídrico (100 ml, 1 M). El pH de los lavados de ácido clorhídrico combinados se ajustó a 10 por adición de hidróxido de sodio (3 M). La disolución se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml) después se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de pentano y éter (80:20, v/v) para dar un aceite amarillo (1,35 g). Este producto se trató con una disolución de isocianato de 2-metilfenilo (0,8 ml) en acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el precipitado resultante se filtró y después se disolvió en diclorometano (100 ml). Esta disolución se lavó con ácido clorhídrico (20 ml, 1 M) después con salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el compuesto del título (1,2 g) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 16

(a) *Ácido 3-metilsulfinil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético*

Una mezcla de ácido 3-metiltio-4-(3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (0,2 g, Ejemplo de Referencia 15), ácido meta-cloroperbenzoico (61 mg) y metanol (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó. El residuo se trituyó con acetato de etilo para dar el *compuesto del título* (0,17 g) como un sólido blanco.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 16(a) pero usando ácido 3-metilsulfinil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético [Ejemplo de Referencia 16(a)] se preparó el *ácido 3-metilsulfinil-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético*.

Ejemplo de referencia 17

(a) *Éster metílico del ácido (R)-3-(2-metoxietoxi)acetilamino-3-(4-aminofenil)-propanoico*

Una mezcla del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propanoico [0,75 g, Ejemplo de Referencia 7(c)], ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (0,3 ml), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,02 g), diisopropiletilamina (0,9 ml) y dimetilformamida (25 ml) se agitó a temperatura ambiente 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se recogió el sólido resultante. El sólido pardo claro resultante (1,5 g) se disolvió en diclorometano (15 ml) y la disolución se trató con ácido trifluoroacético (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con tolueno (50 ml), se concentró a sequedad y el producto resultante se trató con acetato de etilo (50 ml). La suspensión resultante se trató con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (20 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó para dar el compuesto del título (0,5 g) como un aceite amarillo.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 17(a) pero usando ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (preparado según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1994, Vol. 37(26), 4538-4553) en lugar de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 17(a) pero usando ácido piridazin-3-carboxílico (preparado según el procedimiento descrito en J. Het. Chem. 1975, Vol. 12(5), 957-961) en lugar de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

(d) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 17(a) pero usando ácido 2-metoxycarbonilpiridin-5-carboxílico (Ejemplo de Referencia 38) en lugar de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético se preparó el *éster dimetílico del ácido (R)-3-[(4-carboxipiridin-3-carbonil)-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

(e) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 17(a) pero usando ácido 2,2-bis(hidroxi-metil)propiónico en lugar de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[2,2-di(hidroximetil)propanoil-amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

(f) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 17(a) pero usando ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)-acético (Ejemplo de Referencia 39) en lugar de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

(g) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 17(a) pero usando el éster monometílico del ácido diglicólico (preparado refluendo anhídrido diglicólico en metanol) en lugar de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[2-(carboximetiloxi)-acetilamino]-3-(4-aminofenil)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 18

Éster metílico del ácido (R)-3-[(4-metoxicarbonilbutanoil)amino]-3-(4-aminofenil)-propanoico

Se enfrió ácido nítrico concentrado (50 ml) a -30°C y se trató en porciones con ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-fenil-propanoico (27 g, Ejemplo de Referencia 19). La mezcla resultante se agitó a -30°C durante 30 minutos y después se vertió en un exceso de hielo. El sólido resultante se filtró y se secó para dar un sólido blanco (13 g). Una porción de este producto (15 g) se disolvió en metanol (375 ml) y la disolución se trató con ácido sulfúrico concentrado (7,5 ml), después se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y la disolución se lavó con agua (200 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar un sólido blanco (16 g). Una disolución de este producto en acetato de etilo (450 ml) se trató con paladio en carbón al 10% (2,5 g) y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó para dar el *compuesto del título* (15 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 19

Ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-fenil-propanoico

Una disolución de ácido metil-(R)-3-amino-3-fenilpropanoico (10 g, preparada de una forma similar al procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 1972, 27, 2789-92) en diclorometano (150 ml) se trató con 4-(cloroformoil) butirato de metilo (7,9 ml) seguido de trietilamina (8,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se detuvo por la adición de agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico (1 M), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar un sólido blanco (17 g). Una disolución de este producto en metanol (50 ml) se trató con hidróxido de sodio (90 ml, 1 M) y se calentó a 40°C durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se enfrió, se concentró a un volumen pequeño y se aciduló a pH 1,0 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para dar *compuesto del título* (6 g) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 20

4-(4-Aminofenil)-tetrahidropiran-2-ona

Se añadió ácido 3-fenilglutárico (23,3 g) a ácido sulfúrico concentrado (90 ml), a 10°C, y después la mezcla agitada se trató gota a gota con ácido nítrico fumante (4,7 ml) a lo largo de 20 minutos asegurándose de que la temperatura de la reacción no excediera los 10°C. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en un exceso de hielo. El sólido resultante se recogió y se recrystalizó con una mezcla de tolueno y ciclohexano para dar un sólido marrón claro (27,1 g). Una porción de este producto (13,0 g) se suspendió en anhídrido acético (70 ml) y la mezcla se calentó a 85°C. Después de agitar a 85°C durante 150 minutos la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se trató con tolueno (100 ml) y la mezcla se evaporó para dar el anhídrido del ácido 3-(4-nitrofenil)glutárico como un sólido marrón claro (14,2 g). Una porción de este producto (10 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y la disolución se añadió gota a gota a una suspensión agitada y enfriada (0°C) de borohidruro de sodio (1,77 g) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a 0°C durante 4 horas y después se detuvo por la adición gota a gota de ácido clorhídrico (70 ml, 6 M). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron. El residuo se trató con tolueno (500 ml), después con ácido p-toluenosulfónico (600 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, después se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (2:3, v/v) para dar un sólido blanco (3,0 g). Este producto se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la disolución se trató con paladio en carbón al 10% (0,35 g) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó para dar el *compuesto del título* (2,5 g) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 21

Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[(N-acetil-N-metil)amino-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil-N-metilamino}fenil)-propiónico

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (R)-3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]-3-[(N-acetil-N-metil)amino]propiónico (1 g, Ejemplo de Referencia 22) en una mezcla de ácido trifluoroacético en diclorometano (40 ml, 5%) a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla se repartió entre diclorometano y disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y se añadió a una mezcla preparada previamente de ácido 4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacético (74 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,0 g), y diisopropiletilamina (670 mg) en dimetilformamida (15 ml). Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (1 M). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de

bicarbonato de sodio, después se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el *compuesto del título* (650 mg) como un aceite incoloro.

5 Ejemplo de referencia 22

Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]-3-[(N-acetil-N-metil)-amino]propiónico

- 10 Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (R)-3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]-3-(N-metilamino)-propiónico (6 g, Ejemplo de Referencia 23) en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y trietilamina (5,4 g) y se trató gota a gota con cloruro de acetilo (2,12 g), produciendo un precipitado inmediato. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (1 M). La fase orgánica se separó, después se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* (6 g) como un aceite amarillo claro.

Ejemplo de referencia 23

- 20 *Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]-3-N-metilamino]propiónico*

- Una disolución del éster terc-butílico del ácido (R)-3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]-3-[N-((S)-alfa-metilbenzil)metilamino]-propiónico (6,5 g, Ejemplo de Referencia 24) en etanol (50 ml), se calentó a 60°C, después se trató sucesivamente con ácido fórmico (4 ml) y paladio en carbón al 10% (2 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de un adyuvante de filtración para eliminar el catalizador gastado, y después se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* (6 g) como un aceite incoloro.

- 30 Ejemplo de referencia 24

Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]-3-[N-((S)-alfametilbenzil)metilamino]propiónico

- 35 Una disolución de (S)-N-(alfa-metilbenzil)metilamina (3,8 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se enfrió a menos de -70°C bajo una capa de nitrógeno, después se trató con una disolución de butil-litio en hexano (11,3 ml, 2,5 M), manteniendo la temperatura a o por debajo de -60°C. Diez minutos después de que la adición se completó se añadió lentamente a lo largo de 20 minutos una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]acrílico (4,7 g, Ejemplo de Referencia 25) en tetrahidrofurano (40 ml). Después de 20 minutos más por debajo de -70°C la mezcla de reacción enfriada se vertió directamente en una mezcla de acetato de etilo y salmuera, después las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:7, v/v) para dar el *compuesto del título* (5,5 g) como un aceite incoloro.

- 45 Ejemplo de referencia 25

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metil)aminofenil]acrílico

- 50 N-benciloxicarbonil-N-metil-4-yodoanilina (11 g, Ejemplo de Referencia 26), acrilato de terc-butilo (8,4 g), tris-[(2-tolil)fosfina] (0,5 g) y acetato de paladio (0,15 g) se disolvieron en una mezcla de dimetilformamida (20 ml) y trietilamina (7,1 g) y se agitó a 90°C en atmósfera de nitrógeno hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (1 M). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5%), después se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó. El residuo se recrystalizó con ciclohexano para dar el *compuesto del título* (7,4 g) como un sólido blanquecino.

- 55 Ejemplo de referencia 26

N-benciloxicarbonil-N-metil-4-yodoanilina

- 60 Una disolución agitada de N-benciloxicarbonil-4-yodoanilina (11,5 g, Ejemplo de Referencia 27) en dimetilformamida (70 ml) se trató en porciones con hidruro de sodio (116 g de una dispersión al 60% en aceite), en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Cuando la efervescencia hubo cesado se añadió yoduro de metilo (6,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de las cuales se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el *compuesto del título* (11,5 g) como un aceite rosa.

65

Ejemplo de referencia 27

N-benciloxicarbonil-4-yodoanilina

Una disolución de 4-yodoanilina (10 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con anhídrido benciloxicarbonilo (12 g) en una porción. La mezcla se agitó a reflujo hasta el día siguiente, después se evaporó hasta un volumen bajo. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (1 M). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5%), después se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó. El residuo se recrystalizó con ciclohexano para dar el compuesto del título (12,4 g) como cristales morados claros.

Ejemplo de referencia 28

(a) *Éster metílico del ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*

Una suspensión agitada del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico (0,75 g, Ejemplo de Referencia 30) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml), en atmósfera de argón, se trató con anhídrido glutárico (0,18 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas la mezcla de reacción se evaporó para dar el *compuesto del título* (1,0 g) como un sólido blanco.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 28(a) pero usando anhídrido succínico en lugar de anhídrido glutárico, se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(3-carboxipropanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

(c) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 28(a) pero usando anhídrido 3,3-dimetilglutárico en lugar de anhídrido glutárico, se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(4-carboxi-3,3-dimetil-butanoil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]bencilacetilamino}fenil)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 29

(a) *Éster metílico del ácido (R)-3-(5-dimetilamino-1-naftalensulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*

Una mezcla del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico (0,75 g, Ejemplo de Referencia 30), tetrahidrofurano anhidro (25 ml), cloruro de dansilo (0,62 g) y trietilamina (1,0 ml) se situó en atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (49:1, v/v para dar el *compuesto del título* (0,89 g) como un sólido amarillo.

(b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 29(a) pero usando cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de dansilo, se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-(1-metilimidazol-4-ilsulfonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

Ejemplo de referencia 30

Éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)propanoico

Se calentó a reflujo una mezcla del éster metílico del ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico (18,55 g), etanol (750 ml) y ácido fórmico (18 ml), en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se trató en porciones con paladio en carbón al 10% (3,0 g) a lo largo de un periodo de 1 hora y después se calentó a reflujo durante 1 hora más. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas y el lecho de filtrado se lavó tres veces con etanol (75 ml) y agua (75 ml). Los filtrados y lavados combinados se evaporaron. El residuo se trató cuidadosamente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (600 ml, 0,6 M) seguida de agitación durante 15 minutos. El sólido blanco resultante se recogió, se lavó dos veces con agua (100 ml), después se hirvió en acetonitrilo en presencia de carbón activo (150 mg). La mezcla se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas mientras estaba caliente y el filtrado se enfrió en hielo para dar el *compuesto del título* (7,6 g) como un sólido blanco p.f. 189-191°C.

Ejemplo de referencia 31

Ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético

Una suspensión del éster metílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético (19,43g, Ejemplo de Referencia 32) en metanol (195 ml) se trató con disolución de hidróxido de sodio (65 ml, 1 N) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora dando una disolución clara. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

ES 2 268 793 T3

filtró. El filtrado se diluyó a 390 ml con agua, después se calentó a 50°C y después se aciduló a pH 1 por adición de ácido clorhídrico (80 ml, 1 N) a lo largo de 1 hora. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos más a 50°C, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se lavó dos veces con agua (200 ml) y después se secó para producir el *compuesto del título* (15,72 g), como un sólido blanco, p.f. 179-181°C (con descomposición).

Ejemplo de referencia 32

Éster metílico del ácido 3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacético

Una suspensión de t-butoxido de potasio (1,44 kg) en dimetilformamida (6,6 l) se enfrió de -5°C a -10°C, se trató con una mezcla de 2-nitroanisol (690 g) y dicloroacetato de metilo (915 g) a lo largo de 4 horas, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -5°C. La mezcla de reacción se trató después con ácido acético (770 ml) y después con agua (6,6 l) y después se extrajo tres veces con *terc*-butil-metil éter (5,5 l). Los extractos combinados se lavaron con agua (5,5 l), después con disolución saturada de bicarbonato de sodio (5,5 l), después con salmuera saturada (5,5 l) y después se secaron sobre sulfato de magnesio para dar una disolución de α -cloro-3-metoxi-4-nitrofenilacetato de metilo. Esta disolución se concentró hasta la mitad del volumen a presión reducida y después se trató con tetrahidrofurano (2 l), seguido de trietilamina (751 ml), seguida de paladio en carbón al 10% (58,4 g) y la mezcla se hidrógeno a una presión de 50 psi (3,45 bar) de hidrógeno a 50°C durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio para dar una disolución de 4-amino-3-metoxifenilacetato de metilo que se calentó a reflujo y después se trató con isocianato de o-tolilo (598,5 g) a lo largo de 30 minutos. Después de calentar a la temperatura de reflujo durante 3 horas más, durante las cuales se depositó un sólido, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sólido se recogió, se lavó dos veces con *terc*-butil-metil éter (4 l), después se secó en una estufa a vacío a 60°C para dar el *compuesto del título* (764,8 g) como un sólido blanco, p.f. 167-168°C.

Ejemplo de referencia 33

3-[4-(N-metilamino)fenil]-butanoato de etilo

Una mezcla de (E)-3-metil-3-(4-nitrofenil)-propenoato de etilo (11,5 g, preparada de una manera similar a la descrita en J. Med Chem. 1968, 11, 672), etanol (200 ml), ácido acético (200 ml) y paladio en carbón al 10% (1 g) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (2 bar) durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de pentano y acetato de etilo (4:1, v/v) para dar un aceite amarillo (6,5 g). Una porción de este producto (3,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y la disolución se añadió gota a gota a *anhídrido metanoico etanoico* (preparado previamente mezclando ácido fórmico al 90% (2,4 g) y *anhídrido acético* (3,8 g) antes de calentar la mezcla a 55°C y enfriando después a temperatura ambiente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se evaporó para dar un aceite (3,5 g). Se trató gota a gota una disolución agitada de este aceite en tetrahidrofurano (20 ml), en atmósfera de nitrógeno, con una disolución de complejo de sulfuro de dimetilborano en tetrahidrofurano (3,7 ml, 1 M) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con metanol (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 2,0 por adición de ácido clorhídrico concentrado, después la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (100 ml) y después se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una mezcla de pentano y acetato de etilo (4:1, v/v) para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (0,15 g).

Ejemplo de referencia 34

Ácido 3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino]fenil)-pentanodioico

Una mezcla del éster dietílico del ácido 3-(4-[3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino]fenil)pentanodioico [8,40 g, Ejemplo de Referencia 12(x)] y metanol (400 ml) se calentó a 40°C y después se trató con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (110 ml). Después de agitar a 40°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió y después se aciduló a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico (1M). El sólido blanco resultante se recogió, se lavó con agua y después se secó a vacío. La recristalización con etanol dio el *compuesto del título* como un sólido cristalino blanco (4,7 g), p.f. 218-220°C. [Análisis elemental: C, 64,5; H, 5,6; N, 7,9%. Calculado para C₂₈H₂₉N₃O₇: C, 64,7; H, 5,6; N, 8,1%].

Ejemplo de referencia 35

Éster metílico del ácido (3)-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-propenoico

Una disolución de hidrocloreuro del ácido 4-amino-cinnámico (50 g) en agua (800 ml) se trató con carbonato de sodio (33,2 g) seguido de una disolución de di-(terc-butoxi)carbonato (77,5 ml) en tetrahidrofurano (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró hasta un volumen pequeño (500

ml). Esta mezcla se aciduló a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico concentrado y después se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua (500 ml), después con salmuera (500 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron. El sólido blanco residual (47 g) se disolvió en dimetilformamida (240 ml) y la disolución agitada se trató entonces secuencialmente con carbonato de potasio (24,8 g) y yoduro de metilo (11,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas más la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con agua (500 ml) y después se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (200 ml), después con carbonato de potasio acuoso al 10% (200 ml), después con agua (200 ml) y después se secó a vacío para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco (46,5 g).

10 Ejemplo de referencia 36

Éster dimetilico del ácido 3-(4-aminofenil)-pentanodioico

Se enfrió ácido sulfúrico concentrado (100 ml) a 10°C y después se trató con ácido 3-fenilglutárico (24 g). La mezcla agitada se trató después gota a gota con ácido nítrico fumante (5 ml) a lo largo de 20 minutos asegurándose que la temperatura de la reacción no excediera los 10°C. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se vertió en un exceso de hielo. El sólido resultante se recogió y se lavó con agua. El residuo se trituró con acetonitrilo (100 ml) y se secó a vacío para dar un sólido blanco (26,5 g). Este producto se disolvió en metanol (900 ml) y la disolución se trató con ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml) y después se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y el sólido resultante se recogió y se lavó con agua. Éste se recrystalizó con diisopropiléter para dar un sólido incoloro (14 g). Una disolución de este producto en acetato de etilo (550 ml) se trató con paladio en carbón al 10% (1,4 g) y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho pequeño de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó para dar el *compuesto del título* (2,33 g) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 37

30 (a) *Éster metílico del ácido (R)-3-[(morfolin-1-il)-acetilamino]1-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]}fenil-acetilamino}fenil)-propanoico*

Una mezcla del éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-(4-(3-metoxi-4-(3-(2-metilfenil)ureido)}fenilacetilamino}fenil)-propanoico (1,0 g, Ejemplo de Referencia 30); ácido (morfolin-1-il)acético (0,33 g, preparado según el procedimiento descrito en Zh. Obshch. Khim 1953, 23, 794); hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,76 g); diisopropiletilamina (1,1 ml) y dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y después se vertió en agua (150 ml). El sólido resultante se secó a vacío para dar el *compuesto del título* como un sólido verde (1,31 g).

40 (b) Procediendo de forma similar que en el Ejemplo de Referencia 37(a) pero usando ácido N-(tercbutoxicarbonil-metil)isonipécótico [preparado por hidrólisis con hidróxido de sodio del éster etílico del ácido N-(terc-butoxicarbonil-metil)isonipécótico (J. Med. Chem. 1982, Vol 25(3), 256)] en lugar de ácido (morfolin-1-il)acético, se preparó el *éster metílico del ácido (R)-3-[(1-terc-butoxicarbonilmetilpineridin-4-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]}fenilacetilamino}fenil)-propanoico*.

45 Ejemplo de referencia 38

Ácido 2-metoxycarbonilpiridin-5-carboxílico

50 Una mezcla de ácido piridin-2,5-dicarboxílico (8,4 g), metanol (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1,7 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se vertió en agua (1 l). El precipitado resultante se recogió y se recrystalizó con etanol para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco, p.f. 222-223°C.

Ejemplo de referencia 39

55 *Ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-acético*

Una mezcla de 1-metilpiperazina (10,7 g), bromoacetato de bencilo (24 g), trietilamina (28 ml) y diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró a sequedad, se recogió en tetrahidrofurano (100 ml), se filtró, y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en metanol (100 ml), se trató con disolución acuosa de hidróxido de sodio (100 ml, 1 M) y se agitó a reflujo durante 24 horas. La reacción se concentró a sequedad, se diluyó con agua (100 ml) y después se aciduló a pH 6,0 por adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se evaporó. Una porción del aceite marrón resultante (2,0 g) se recogió en agua (100 ml), se trató con resina Dowex 50WX8 (80 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se filtró y la resina se lavó con agua hasta que los lavados fueron neutros. La resina se agitó después con amoniaco acuoso 2,0 M (3x100 ml) durante 5 minutos y se filtró. Los lavados de amoniaco combinados se concentraron para dar el *compuesto del título* como un sólido ceroso blanco (0,8 g).

*Procedimientos de análisis in vitro e in vivo**1. Efectos inhibidores de compuestos sobre la adhesión de células dependiente de VLA4 a fibronectina y VCAM**1.1 Marcaje metabólico de células RAMOS*

Se cultivaron células RAMOS (una línea celular pre-B de ECACC, Porton Down, UK) en medio de cultivo RPMI (Gibco, UK) suplementado con suero fecal de ternero al 5% (FCS, Gibco, UK). Antes del ensayo las células se suspendieron a una concentración de $0,5 \times 10^6$ células/ml RPMI y se marcaron con $400 \mu\text{Ci}/100 \text{ ml}$ de (^3H)-metionina (Amersham, UK) durante 18 horas a 37°C .

1.2 Preparación de placas de 96 pocillos para el ensayo de adhesión

Se recubrieron placas Cytostar (Amersham, UK) bien con $50 \mu\text{l}/\text{pocillo}$ de $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ de VCAM-1 humano soluble (R&D Systems Ltd, UK) o con $28,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ de fibronectina de tejido humano (Sigma, UK). En pocillos de unión no específica de control se añadieron $50 \mu\text{l}$ de disolución salina tamponada con fosfato. Las placas se dejaron secarse después en una incubadora a 25°C , hasta el día siguiente. Al día siguiente las placas se bloquearon con $200 \mu\text{l}/\text{pocillo}$ de tampón Pucks (Gibco, UK) suplementado con al BSA 1% (Sigma, UK). Las placas se dejaron estar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 horas. El tampón de bloqueo se desechó después y las placas se secaron invirtiendo la placa y dándole ligeros golpecitos en un pañuelo de papel. Se añadió $50 \mu\text{l}/\text{pocillo}$ de dimetilsulfóxido al 3,6% en tampón Pucks suplementado con cloruro de manganeso 5 mM (para activar el receptor de la integrina Sigma, UK) y BSA al 0,2% (Sigma, UK), los pocillos apropiados del ensayo de unión de control y de unión no específica en la placa. Se añadió a los pocillos de prueba $50 \mu\text{l}/\text{pocillo}$ de los compuestos de prueba a las concentraciones apropiadas diluidos en dimetilsulfóxido al 3,6% en tampón Pucks suplementado con cloruro de manganeso 5 mM y BSA al 0,2%.

Células marcadas metabólicamente se suspendieron a 4×10^6 células/ml en tampón Pucks que estaba suplementado con cloruro de manganeso y BSA como anteriormente. Se añadieron $50 \mu\text{l}/\text{pocillo}$ de células en dimetilsulfóxido al 3,6% en tampón Pucks y suplementos a todos los pocillos de la placa. Existe el mismo procedimiento para placas recubiertas con VCAM-1 o fibronectina y los datos se determinan para la inhibición de un compuesto de la unión celular para ambos sustratos.

1.3 Realización de un ensayo y datos de análisis

Las placas que contenían células en pocillos de prueba de control o de compuesto se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las placas se contaron después en un contador de centelleo Wallac Microbeta (Wallac, UK) y los datos recogidos se procesaron en Microsoft Excel (Microsoft, US). Los datos se expresaron como un IC_{50} , concretamente como la concentración de inhibidor a la que se da un 50% de unión de control. El porcentaje de unión se determina a partir de la ecuación:

$$\{[(C_{\text{TB}} - C_{\text{NS}}) - (C_1 - C_{\text{NS}})] / (C_{\text{TB}} - C_{\text{NS}})\} \times 100 = \% \text{ de unión}$$

en la que C_{TB} son las cuentas unidas a los pocillos revestidos con fibronectina (o VCAM-1) sin inhibidor presente, C_{NS} son las cuentas presentes en los pocillos sin sustrato, y C_1 son las cuentas presentes en los pocillos que contienen un inhibidor de la adhesión celular.

Los datos de compuestos de esta invención se expresan para IC_{50} s para inhibición de la adhesión celular tanto a fibronectina como VCAM-1. Los compuestos concretos de la invención inhiben la adhesión celular a fibronectina y VCAM-1 con unas IC_{50} en el intervalo de 100 micromolar a 0,01 nanomolar. Los compuestos preferidos de la invención inhiben la adhesión celular a fibronectina y VCAM-1 con unas IC_{50} en el intervalo de 1,0 micromolar a 0,01 nanomolar. Los compuestos especialmente preferidos de la invención inhiben la adhesión celular a fibronectina y VCAM-1 con unas IC_{50} en el intervalo de 10 nanomolar a 0,01 nanomolar.

*2. Inhibición de la inflamación de las vías respiratorias inducida por antígeno en ratón y rata**2.1 Sensibilización de los animales*

Las ratas (Brown Norway, Harland Olac, UK) se sensibilizaron los días 0, 12 y 21 con ovoalbúmina ($100 \mu\text{g}$ de forma intraperitoneal [i.p.], Sigma, UK) administrada con adyuvante de hidróxido de aluminio (100 mg , i.p., Sigma, UK) en saliva (1 ml , i.p.).

Además los ratones (C57) se sensibilizaron los días 0 y 12 con ovoalbúmina ($10 \mu\text{g}$, i.p.) administrada con adyuvante de hidróxido de aluminio (20 mg , i.p.) en saliva ($0,2 \text{ ml}$, i.p.).

2.2 Exposición a antígeno

Las ratas se expusieron en un día cualquiera entre los días 28-38, mientras que los ratones se expusieron en un día cualquiera entre los días 20-30.

Los animales se expusieron exponiéndolos durante 30 minutos (ratas) o 1 hora (ratones) a un aerosol de ovoalbúmina (10 g/l) generado por un nebulizador ultrasónico (de Vilbiss Ultraneb, US) y se pasaron a una cámara de exposición.

2.3 Protocolos de tratamiento

Los animales se trataron como fue necesario antes o después de la exposición al antígeno. Los compuestos hidrosolubles de esta invención se pueden preparar en agua (para dosificación por vía oral, p.o.) o solución salina (para dosificación por vía intratraqueal, i.t.). Los compuestos no solubles se preparan como suspensiones pulverizando y sonicando el sólido en metilcelulosa al 0,5%/polisorbato 80 en agua al 10,2% (para dosificación p.o., ambos de Merck UK Ltd., UK) o en solución salina (para dosificación i.t.). Los volúmenes de las dosis fueron: para ratas 1 ml/kg, p.o. o 0,5 mg/kg, i.t.; para ratones 10 ml/kg, p.o. o 1 ml/kg, i.t.

2.4 Valoración de la inflamación de las vías respiratorias

La acumulación de células en el pulmón se valoró 24 horas después de la exposición (ratas) o 48-72 horas después de la exposición (ratones). Se les realizó eutanasia a los animales con sodium pentobarbitone (200 mg/kg, i.p., Pasteur Merieux, Francia) y la tráquea se cannulated inmediatamente. Las células se recuperaron de la luz de las vías respiratorias por lavado broncoalveolar (BAL) y del tejido pulmonar por disgregación enzimática (colagenasa, Sigma, UK) como sigue.

El BAL se realizó lavando las vías respiratorias con 2 alícuotas (cada una de 10 ml/kg) de medio RPMI 1640 (Gibco, UK) que contenía suero fetal de ternero al 10% (FCS, Serotec Ltd., UK). Las alícuotas recuperadas del BAL se mezclaron y los recuentos de células se realizaron como se describe a continuación.

Inmediatamente después del BAL, la vasculatura pulmonar se enjuaga con RPMI 1640/FCS para eliminar el encharcamiento sanguíneo de células. Se retiraron los lóbulos pulmonares y se cortaron en piezas de 0,5 mm. Las muestras (ratas: 400 mg; ratones: 150 mg) de tejido pulmonar homogéneas se incubaron en un RPMI 1640/FCS con colagenasa (20 U/ml durante 2 horas, después 60 U/ml durante 1 hora, 37°C) para disgregar las células del tejido. Las células recuperadas se lavaron en un RPMI 1640/FCS.

Los recuentos de leucocitos totales recuperados de la luz de las vías respiratorias y del tejido pulmonar se hicieron con un contador de células automático (Cobas Argos, US). Los recuentos diferenciales de eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares se realizaron por microscopía con luz de preparaciones de citocentrífuga teñidas con la tinción de Wright-Giemza (Sigma, UK). Las células T se contaron mediante citometría de flujo (EPICS XL, Coulter Electronics, EEUU) utilizando anticuerpos marcados con fluoróforo contra CD2 (un panmarcador de células T utilizado para cuantificar las células T totales), CD4, CD8 y CD25 (un marcador de células T activadas). Todos los anticuerpos fueron suministrados por Serotec Ltd., UK).

2.5 Análisis de los datos

Los datos de las células se expresaron como números medios de células en grupos sin exponer, expuestos y tratados con vehículo y expuestos y tratados con compuestos, que incluían el error estándar de las medias. El análisis estadístico de la diferencia entre los grupos de tratamiento se evaluó usando un análisis de la varianza en un sentido mediante el test de Mann-Whitney. Cuando $p < 0,05$ no existía significancia estadística.

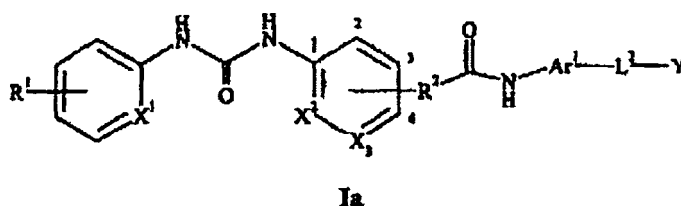
Los inhibidores de la invención causaron una reducción estadísticamente significativa en el número de eosinófilos y linfocitos en el BAL y tejido de las vías respiratorias a dosis dentro del intervalo de 100 mg/kg a 0,01 mg/kg.

3. Inhibición de la sensibilidad de las vías respiratorias inducida por antígenos en ovejas alérgicas

El experimento se realizó básicamente como se describe en W. M. Abraham *et al.*, J. Clin. Invest., (1994) Vol 93, 776-787. El experimento utiliza ovejas alérgicas que han demostrado previamente que desarrollan respuestas de fase temprana y tardía a una exposición por inhalación de antígeno de *Ascaris suum*. Los inhibidores de la invención se administraron como un aerosol a la oveja y causaron una reducción estadísticamente significativa de las respuestas de las vías respiratorias inducidas por *Ascaris suum*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia,



en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₄ o alcoxiC₁₋₄;

R² es una cadena de alquilenoc₁₋₆ lineal o ramificada, una cadena de alquilenoc₂₋₆ lineal o ramificada o una cadena de alquilenoc₂₋₆ lineal o ramificada;

X¹, X² y X³ representan por separado N o CR¹⁰, donde,

R¹⁰ es hidrógeno, amino, halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄; alquiltioC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, nitro o trifluorometilo;

Ar¹ es arileno;

-R²-C(=O)-NH-Ar¹-L²-Y está unido en la posición 3 ó 4 del anillo, donde,

L² representa una unión -C(R⁴)(R¹⁵)-CH₂-, y donde,

R⁴ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄, y R¹⁵ representa un alquiloC₁₋₄, o

R⁴ es hidrógeno y R¹⁵ representa arilo, heteroarilo, -N(R¹²)-C(=O)-R¹³, -N(R¹²)-C(=O)OR¹³, -N(R¹²)-SO₂-R¹³, -NY¹Y² o -[C(=O)-N(R⁶)-C(R⁴)(R⁷)]p-C(=O)-NY¹Y², y donde,

R⁶ es hidrógeno, R⁵ o alquilo sustituido con alcoxi, cicloalquilo, hidroxilo, mercapto, alquiltio o -NY¹Y²;

R⁵ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

R⁷ es hidrógeno o un grupo que consiste en cadenas laterales de aminoácido, un grupo funcional ácido, R⁵, -ZR⁵, -C(=O)-R⁵, o -C(=O)-NY¹Y², o alquilo sustituido por un grupo funcional ácido o por R⁵, -ZR⁵, -NY¹Y², -NH-C(=O)-R⁵, -C(=O)-R²-NH₂, -C(=O)-Ar¹-NH₂, -C(=O)-R²-CO₂R, o -C(=O)-NY¹Y²; o

R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Z es O o S;

R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R¹³ es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o alquilo sustituido por arilo, un grupo funcional ácido o el correspondiente derivado protegido, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -ZH, -ZR⁵, -C(=O)-NY¹Y² o -NY¹Y²;

Y¹ e Y² son por separado hidrógeno, alqueno, alquilo, alquino, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o alquilo sustituido por alcoxi, arilo, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, -NY¹Y², o uno o más grupos -CO₂R¹² o -C(=O)-NY¹Y²; o

el grupo -NY¹Y² puede formar una amina cíclica de 5 a 7 miembros que,

(i) puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, carboxamido, carboxi, hidroxilo, oxo (o un acetal cíclico de 5, 6 ó 7 miembros derivado del mismo), R^{13} ;

(ii) puede contener también un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, SO_2 , o NY^3 donde, Y^3 es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, $-C(=O)-R^{14}$, $-C(=O)-OR^{14}$ o $-SO_2R^{14}$, y donde, R^{14} es alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; o

(iii) puede también estar fusionado con anillos adicionales de arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico o tricíclico;

p es cero o un número entero de 1 a 4; e

Y es carboxi, un bioisómero de ácido o $-C(=O)-NY^1Y^2$;

donde, por todo lo anterior,

(a) el término “arilo” como un grupo o parte de un grupo significa: (i) un resto carbocíclico aromático monocíclico o multicíclico de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o (ii) un resto carbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un grupo arilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo se fusionan para formar una estructura cíclica;

(b) el término “heteroarilo” como un grupo o parte de un grupo significa: (i) un resto orgánico monocíclico o multicíclico aromático opcionalmente sustituido con 5 a 10 miembros del anillo en el que uno o más de los miembros del anillo es/son un elemento(s) distintos(s) de carbono, o (ii) un resto heterocarbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un grupo heteroarilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo se fusionan para formar una estructura cíclica;

(c) el término “arileno” se refiere a un radical bivalente opcionalmente sustituido derivado de un grupo arilo;

(d) el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono y opcionalmente sustituido por alcoxi o por uno o más átomos de halógeno;

(e) el término “alcoxi” se refiere a un grupo $alquil-O-$;

(f) el término “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;

(g) el término “alquínilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;

(h) el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos saturados de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por oxo;

(i) la terminología “grupo funcional ácido” se refiere a un grupo seleccionado entre carboxilo, hidroxilo, mercapto e imidazol;

(j) la terminología “bioisómero de ácido” se refiere a un grupo seleccionado entre $-(C=O)-NHOH$, $-C(=O)-CH_2OH$, $-C(=O)-CH_2SH$, $-C(=O)-NH-CN$, sulfo, fosfono, alquilsulfonilcarbonilo, tetrazolilo, arilsulfonilcarbonilo, heterosulfonilcarbamoilo, N-metoxicarbamoilo, 3-hidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo, 3-hidroxiisoxazolilo y 3-hidroxi-1-metilpirazolilo;

y donde los sustituyentes opcionales presentes en un grupo arilo, heteroarilo o arileno se seleccionan entre acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilendioxo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalcoxi, arilalquiloxycarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, Y^4Y^5N- , Y^4Y^5NCO- , $Y^4Y^5NSO_2-$ (donde Y^4 e Y^5 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo), Y^4Y^5N -alquilen $C_{2-6}-Z^3$ - {donde Z^3 es O, NR^6 o $S(O)_n$ }, $alquil-C(=O)-Y^4N-$, $alquil-SO_2-Y^4N-$ o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, hidroxilo o Y^4Y^5N- ;

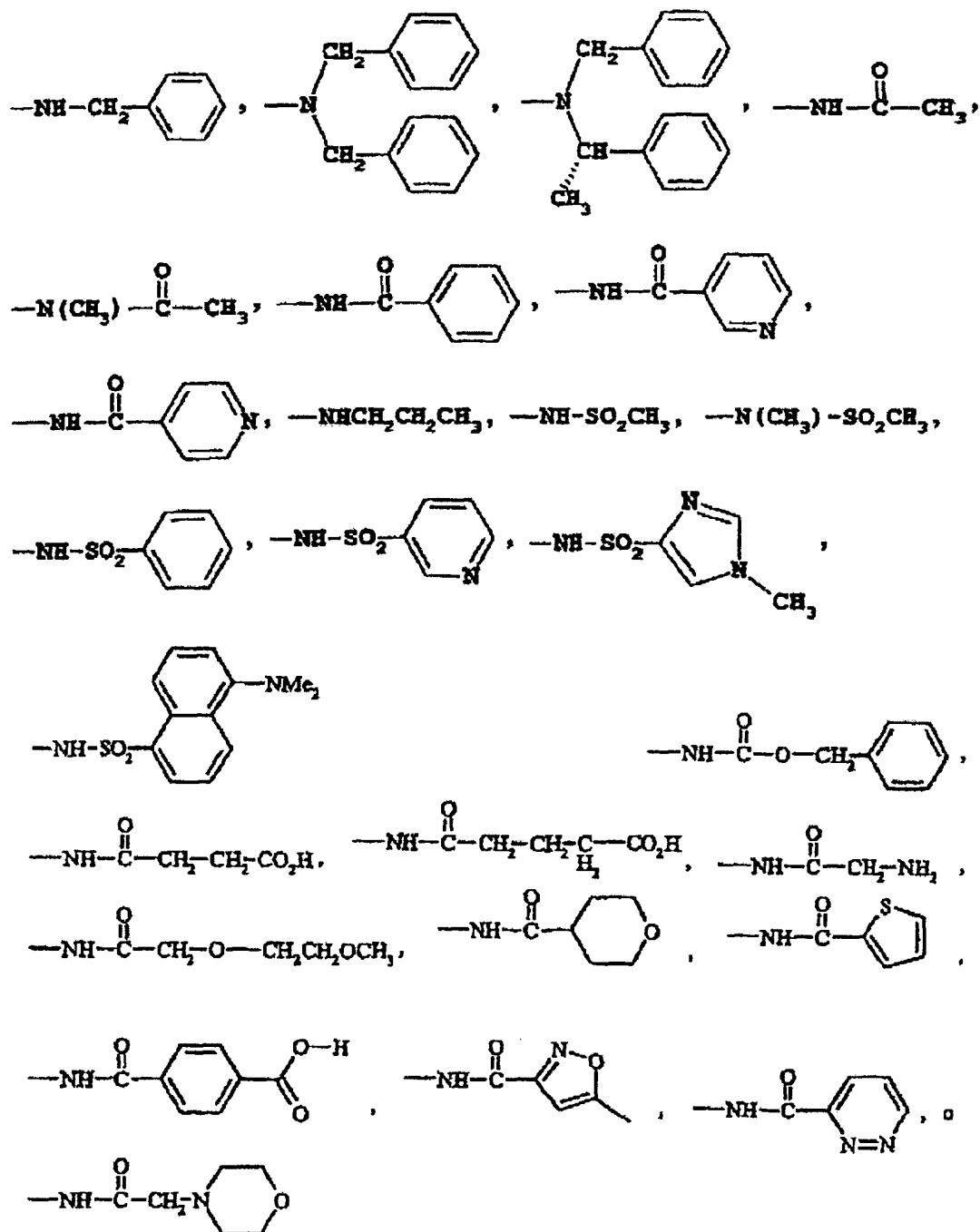
o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que L^2 representa una unión $-CH(R^{15})-CH_2-$, en la que R^{15} representa $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ o $-NY^1Y^2$.

ES 2 268 793 T3

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 representa CR^{10} , en el que R^{10} es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .
4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R^{10} es metilo.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que X^2 representa CR^{10} , en el que R^{10} es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} o alquilsulfonilo C_{1-4} .
6. El compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que Y es carboxi.
7. El compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que $-R^2-C(=O)NH-Ar^1-L^2-Y$ está unido en la posición 4 del anillo.
8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es metileno.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R^{15} representa $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, y en el que,
 R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y
 R^{13} es alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilo sustituido por carboxi o alquilo sustituido por $-NY^1Y^2$.
10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el alquilo C_{1-4} es metilo.
11. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido.
12. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el heteroarilo es piridilo, tienilo, isoxazolilo o piridazilo opcionalmente sustituidos.
13. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el heterocicloalquilo es tetrahidropiran-4-ilo.
14. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el alquilo sustituido por carboxi es $-CH_2-CH_2-CO_2H$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CO_2H$.
15. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el alquilo sustituido por NY^1Y^2 es aminometilo o morfolin-1-il-metilo.
16. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{15} representa $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, en el que R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{13} es alquilo C_{1-4} o alquilo sustituido por arilo.
17. El compuesto según la reivindicación 16, en el que R^{12} es metilo.
18. El compuesto según la reivindicación 16, en el que R^{13} es etilo.
19. El compuesto según la reivindicación 16, en el que R^{13} es bencilo.
20. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{15} representa $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, en el que R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{13} es alquilo C_{1-4} , arilo o heteroarilo.
21. El compuesto según la reivindicación 20, en el que R^{12} o R^{13} es metilo.
22. El compuesto según la reivindicación 20, en el que R^{13} es fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos.
23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que R^{13} es dimetilaminonaft-1-ilo.
24. El compuesto según la reivindicación 20, en el que el heteroarilo es piridilo o imidazolilo opcionalmente sustituidos.
25. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{15} representa NY^1Y^2 , en el que Y^1 e Y^2 son hidrógeno.
26. El compuesto según la reivindicación 1, en el que, Y^1 es hidrógeno e Y^2 es alquilo C_{1-4} o alquilo sustituido por arilo.
27. El compuesto según la reivindicación 26, en el que el Y^2 es propilo.
28. El compuesto según la reivindicación 26, en el que el alquilo sustituido por arilo es $-CH_2-Ph$, $-CH(CH_3)-Ph$ o $-CH_2-CH_2-Ph$.

29. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹⁵ es -NH₂,



30. El compuesto según la reivindicación 1, que es

ácido (R)-3-acetilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenilo)ureido]-fenilacetilamino}fenil)-propa-

noico;

ácido (R)-3-(3-carboxipropanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propa-

noico;

ácido (R)-3-(piridin-3-carbonilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propa-

noico;

ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}fenil)-propanoico;

ES 2 268 793 T3

ácido (R)-3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(4-carboxibenzoil)amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(3,4-dimetoxibenzoil)-amino]-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)-ureido]fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-[(piridazin-3-carbonil)-amino]-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]-fenilacetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(4-carboxi-3,3-dimetil-butanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico; o

ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}fenil)-propanoico;

ácido (R)-3-(benzoilamino)-3-(4-{4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico;

o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

31. El compuesto según la reivindicación 1, que es el ácido (R)-3-(4-carboxibutanoilamino)-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenil-acetilamino}-fenil)-propanoico, o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

32. El compuesto según la reivindicación 1, que es el ácido (R)-3-benzoilamino-3-(4-{3-metoxi-4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetilamino}-fenil)-propanoico, o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

34. Un compuesto según la reivindicación 1, o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, para uso en terapia.

35. Un compuesto según la reivindicación 1, o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de un paciente que padece, o está sometido a, afecciones que se pueden mejorar por la administración de un inhibidor de la adhesión celular mediada por $\alpha 4\beta 1$.

36. Una composición según la reivindicación 33, para uso en el tratamiento de un paciente que padece, o está sometido a, afecciones que se pueden mejorar por la administración de un inhibidor de la adhesión celular mediada por $\alpha 4\beta 1$.

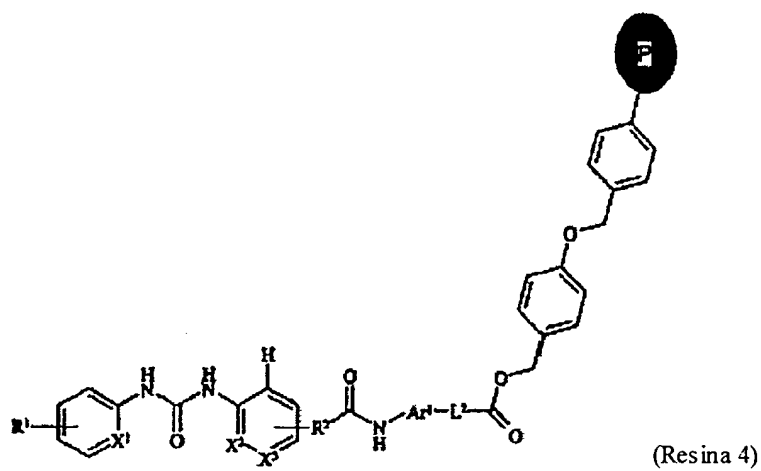
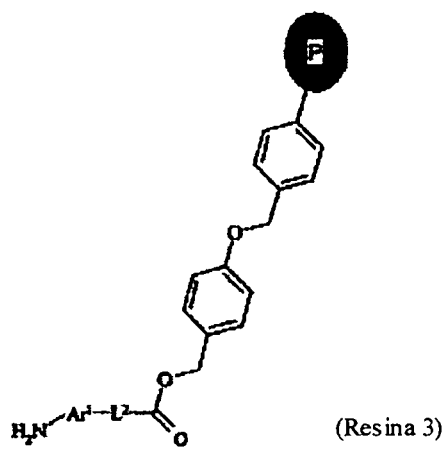
37. Un compuesto o composición según las reivindicaciones 1 ó 33 respectivamente, para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

38. Un compuesto o composición según las reivindicaciones 1 ó 33 respectivamente, para uso en el tratamiento del asma.

39. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece, o está sometido a, afecciones que se pueden mejorar por la administración de un inhibidor de la adhesión celular mediada por $\alpha 4\beta 1$.

40. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

41. Una resina seleccionada entre la Resina 3 y la Resina 4:



en la que X^3 representa CR^{10} y Ar^1 , L^2 , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , y R^{10} son como se definió en la reivindicación 1.