(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 278 928**

(51) Int. Cl.:
C07D 207/16 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02740716 .2**
(86) Fecha de presentación : **14.06.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1401809**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

(54) Título: **Inhibidores de triptasa.**

(30) Prioridad: **19.06.2001 EP 01114642**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

(73) Titular/es: **ALTANA Pharma AG.**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

(72) Inventor/es: **Martin, Thomas;**
Ulrich, Wolf-Rüdiger;
Bär, Thomas;
Stadlwieser, Josef;
Wollin, Stefan-Lutz;
Zech, Karl y
Sommerhoff, Christian P.

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de triptasa.

Aplicación de la invención

La invención se refiere a nuevos inhibidores de triptasa que se utilizan en la industria farmacéutica para la fabricación de medicamentos.

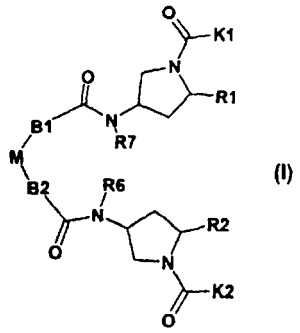
Técnica anterior

Las solicitudes internacionales WO 95/32945, WO 96/09297, WO 98/04537, WO 99/12918, WO 99/24395, WO 99/24407, WO 99/40073, WO 99/40083, WO 00/14097, WO 01/10845, WO 01/10848 y WO 01/19809 describen compuestos bivalentes de peso molecular bajo como inhibidores de triptasa.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos de la fórmula I que se describen en detalle más adelante tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

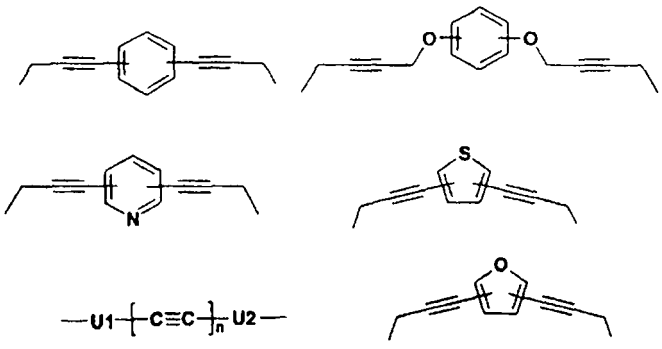
La invención se refiere a compuestos de fórmula I



(I)

en la cual

M es una unidad estructural central seleccionada de la lista siguiente



donde

n es 1 ó 2,

U1 y U2 son idénticos o diferentes y son metileno [-CH_2-], etileno [-CH_2-CH_2-], trimetileno [-CH_2-CH_2-CH_2-], tetrametileno [-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-] o isopropilideno [-$C(CH_3)_2$-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos o diferentes y son -O-, -NH-, -O-$(CH_2)_m$-O- u -O-$(CH_2)_m$-NH-,

m es 1, 2, 3, ó 4,

B3 y B4 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

B5 y B6 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

X1 y X2 son idénticos o diferentes y son amino, aminocarbonilo, amidino o guanidino,

Z1 y Z2 son idénticos o diferentes y son 5,2-piridinileno, 6-metil-5,2-piridinileno, 4,1-piperidinileno, 3,6-indazolileno, 3,6-indolileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,3-ciclohexileno o 1,4-ciclohexileno,

R1 y R2 son idénticos o diferentes y son -C(O)OR3 o -C(O)N(R4)R5, donde

R3 es hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, cicloalquilmetilo 3-7C o bencilo,

R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C o cicloalquilmetilo 3-7C, o en los cuales R4 y R5 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos son un radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-hexahidro-azepinilo, 1-piperazinilo o 4-morfolinilo,

R6 y R7 son idénticos o diferentes y son hidrógeno o alquilo 1-2C,

y las sales de estos compuestos.

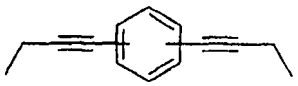
Alquilo 1-4C representa radicales alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Cicloalquilo 3-7C representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalquilmetilo 3-7C representa un radical metilo que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo 3-7C mencionados anteriormente. Pueden mezclarse como preferidos Los radicales cicloalquilmetilo 3-5C ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

Alquileno 1-2C representa el radical metileno [-CH_2-] o el radical etileno [-CH_2-CH_2-].

La definición de M comprende fórmulas químicas tales como, por ejemplo,



La fórmula representada indica que los dos radicales -CH_2-C≡C- y -C≡C-CH_2- pueden estar enlazados en cualquier combinación [(1,2)-, (1,3)- o (1,4)-] al anillo de benceno.

Los grupos Z1 y Z2 están localizados por definición entre los grupos B3 y B5 (-B3-Z1-B5) y B4 y B5 (-B4-Z2-B6-), respectivamente. De acuerdo con ello, en los grupos bivalentes mencionados a modo de ejemplo (v.g. 3,6-indolileno) el primer número significa el punto de enlace al grupo B3 o B4, y el segundo número indica el punto de enlace al grupo B5 o B6.

Los grupos Z1 y Z2 pueden, entre otras cosas, asumir el significado de 1,4-ciclohexileno y 1,3-ciclohexileno. La invención abarca ambos compuestos de la fórmula I en la cual los grupos B3, B5 y B4, B6 están enlazados (1e,4e)-, (1a,4a)-, (1e,4a)-, (1a,4e)-, (1e,3e)-, (1a,3a)-, (1e,3a)- y (1a,3e)- al radical ciclohexileno. Se da preferencia particular en este contexto al enlace (1e,4e)- (“e” significa ecuatorial y “a” significa axial).

Son posibles diversas configuraciones en las unidades estructurales de pirrolidina sustituidas en los compuestos de la fórmula I. Se hace referencia a éstas como (2S, 4S)-, (2R, 4R)-, (2S, 4R)- y (2R, 4S)- de acuerdo con la terminología de Cahn, Ingold y Prelog. La invención abarca compuestos de la fórmula I que pueden contener unidades estructurales de pirrolidina con cualquiera de estas configuraciones. Compuestos preferidos de la fórmula I son aquéllos en los cuales la configuración en las dos unidades estructurales de pirrolidina es (2S, 4S)-.

Sales adecuadas para los compuestos de la fórmula I son - dependiendo de la sustitución - sales de adición de ácido y sales con bases. Puede hacerse mención particular de las sales farmacológicamente adecuadas de los ácidos inorgánicos y orgánicos utilizados normalmente en la tecnología farmacéutica. Las adecuadas por una parte son sales de adición de ácido solubles en agua y sales de adición de ácido insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido d-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido

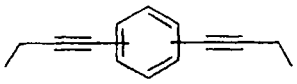
esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos para preparar las sales en la relación de cantidades equimolares, o en una diferente de la misma - dependiendo de si el ácido es monobásico o polibásico y dependiendo de la sal que se desee.

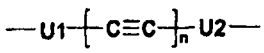
Por otra parte, son también adecuadas sales con bases. Ejemplos de sales con bases que pueden seleccionarse son sales de metal alcalino (litio, sodio, potasio) o de calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, empleándose también en este caso las bases para preparar las sales en la reacción de cantidades equimolares o en una diferente de la misma.

Sales farmacológicamente inadecuadas que pueden ser, por ejemplo, los productos iniciales del proceso para preparación de los compuestos de la invención en escala industrial, se convierten en sales farmacológicamente adecuadas por procesos conocidos por el técnico experto.

El técnico experto es conocedor de que los compuestos de la invención y sus sales, cuando se aíslan los mismos, por ejemplo, en forma cristalina, pueden contener cantidades diversas de disolventes. La invención abarca también por tanto todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de los compuestos de la fórmula I, y todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula I.

Compuestos de fórmula I que deben resaltarse son aquéllos en los cuales M es una unidad estructural central seleccionada de la lista siguiente





donde

n es 1 ó 2,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos o diferentes y son -O- u -O-$(CH_2)_m$-O-,

m es 2,

B3 y B4 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

B5 y B6 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

X1 y X2 son idénticos o diferentes y son amino o amidino,

Z1 y Z2 son idénticos o diferentes y son 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,3-ciclohexileno o 1,4-ciclohexileno,

R1 y R2 son idénticos o diferentes y son -C(O)OR3 o -C(O)N(R4)R5, donde

R3 es hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, cicloalquilmetilo 3-7C o bencilo,

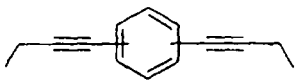
R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C o cicloalquilmetilo 3-7C, o en donde R4 y R5 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, son un radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-hexahidroazepinilo, 1-piperazinilo o 4-morfolinilo,

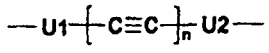
R6 y R7 son idénticos o diferentes y son hidrógeno o alquilo 1-2C,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos de la fórmula I que deben resaltarse particularmente son aquéllos en los cuales

M es una unidad estructural central seleccionada de la lista siguiente





donde

n es 1 ó 2,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos y son -O-,

B3 y B4 son idénticos y son etileno,

B5 y B6 son idénticos y son metileno,

X1 y X2 son idénticos y son amino,

Z1 y Z2 son idénticos y son 1,3-fenileno o 1,4-fenileno,

R1 y R2 son idénticos y son -C(O)OR3,

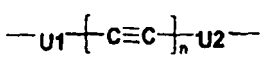
R3 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R6 y R7 son idénticos y son hidrógeno,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos preferidos de fórmula I son aquéllos en los cuales

M es la unidad estructural central siguiente



donde

n es 1,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos y son -O-,

B3 y B4 son idénticos y son etileno,

B5 y B6 son idénticos y son metileno,

X1 y X2 son idénticos y son amino,

Z1 y Z2 son idénticos y son 1,3-fenileno o 1,4-fenileno,

R1 y R2 son idénticos y son -C(O)OR3,

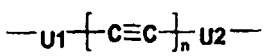
R3 es hidrógeno o metilo,

R6 y R7 son idénticos y son hidrógeno,

y las sales de estos compuestos.

Una realización especial de los compuestos de acuerdo con la invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la cual

M es la unidad estructural central siguiente



donde

n es 1,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

X1 y X2 son idénticos y son amino,

Z1 y Z2 son idénticos y son 1,3-fenileno o 1,4-fenileno,

R1 y R2 son idénticos y son -C(O)OH o -$C(O)OCH_3$,

y las sales de estos compuestos.

Los compuestos de la fórmula I están constituidos por un gran número de unidades estructurales (M, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1, K2, X1, X2, Z1 y Z2). Su síntesis puede iniciarse en principio a partir de cualquiera de estas unidades estructurales. En el caso de compuestos de la fórmula I que tienen una estructura sustancialmente simétrica, es apropiado iniciar la síntesis a partir de la unidad estructural central M, mientras que en el caso de compuestos predominantemente asimétricos de la fórmula I puede ser ventajoso iniciar la síntesis a partir de uno de los grupos extremos K1 o K2.

Las unidades estructurales están siempre enlazadas de acuerdo con el mismo patrón que es conocido *per se* por el técnico experto.

El técnico experto es conocedor de que los compuestos de la fórmula I pueden ser sintetizados unidad estructural por unidad estructural o pueden prepararse inicialmente fragmentos mayores constituidos por una pluralidad de unidades estructurales individuales y combinarse después para dar la molécula completa.

Debido a los significados que pueden asumir las unidades estructurales individuales en los compuestos de la fórmula I, los compuestos de la fórmula I comprenden puentes éter [-O-], amida [-C(O)-NH-], carbamato [-O-C(O)-NH-] o carbamida [-NH-C(O)-NH-].

La forma en que se preparan dichos puentes es conocida *per se* por el técnico experto, y métodos y compuestos de partida adecuados para preparación de los mismos se describen, por ejemplo, en March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 3ª edición, 1985, John Wiley & Sons.

Los puentes éter pueden prepararse por ejemplo, por el método de Williamson.

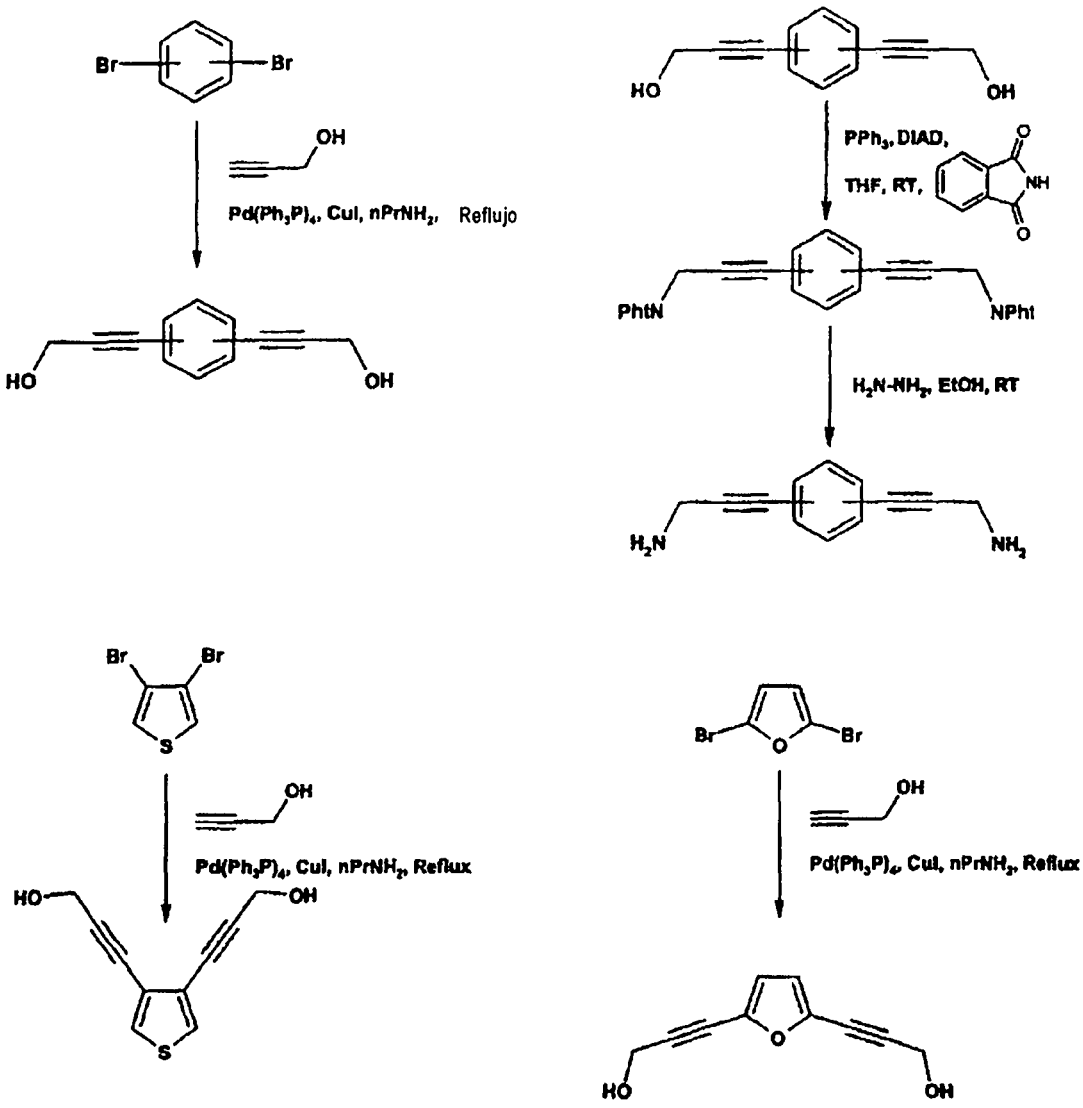
Existe también un gran número de métodos conocidos para preparar puentes amida. Un ejemplo que puede mencionarse aquí es la reacción de cloruros de ácido con aminas primarias o secundarias. Puede hacerse adicionalmente referencia a todos los métodos desarrollados para la química de los péptidos.

Los puentes carbamato pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de ésteres clorocarbónicos con aminas. Los ésteres clorocarbónicos pueden sintetizarse a su vez a partir de alcoholes y fosgeno. Otra variante para sintetizar puentes carbamato es la adición de alcoholes a isocianatos. Es posible, de manera similar a los puentes carbamato preparar puentes carbonato partiendo de ésteres clorocarbónicos por reacción con alcoholes (en lugar de aminas).

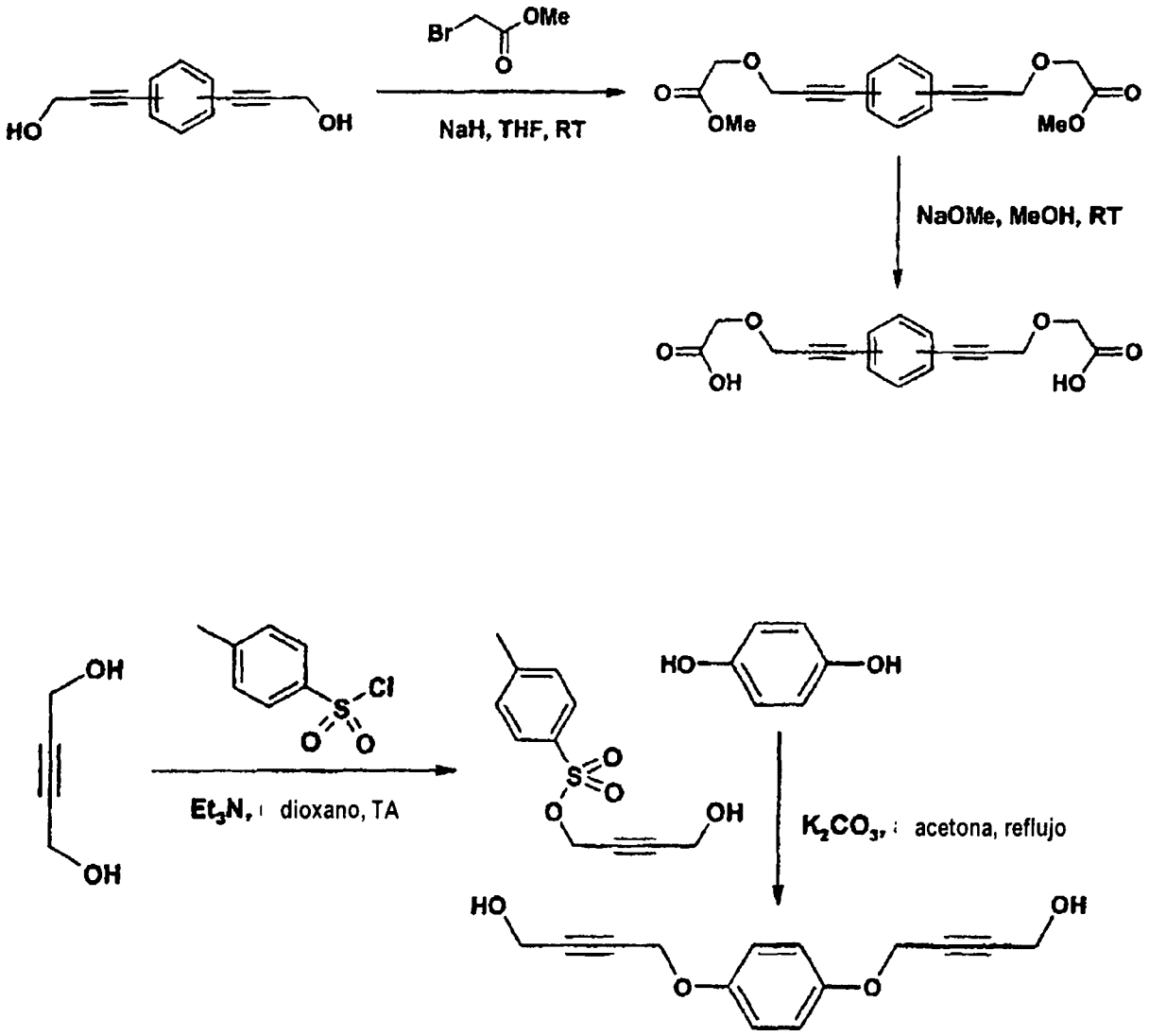
Los puentes carbamida pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de isocianatos con aminas.

La síntesis de compuestos ilustrativos de la fórmula I se representa en los esquemas de reacción siguientes. Los esquemas de reacción 1, 2 y 3 representan la preparación de compuestos de partida adecuados. El esquema de reacción 4 representa la preparación del ejemplo 1. Compuestos adicionales de la fórmula I cuya preparación no se describe explícitamente en los esquemas de reacción se puede preparar de manera análoga o de una manera familiar para el técnico experto mediante el uso de técnicas de proceso convencionales.

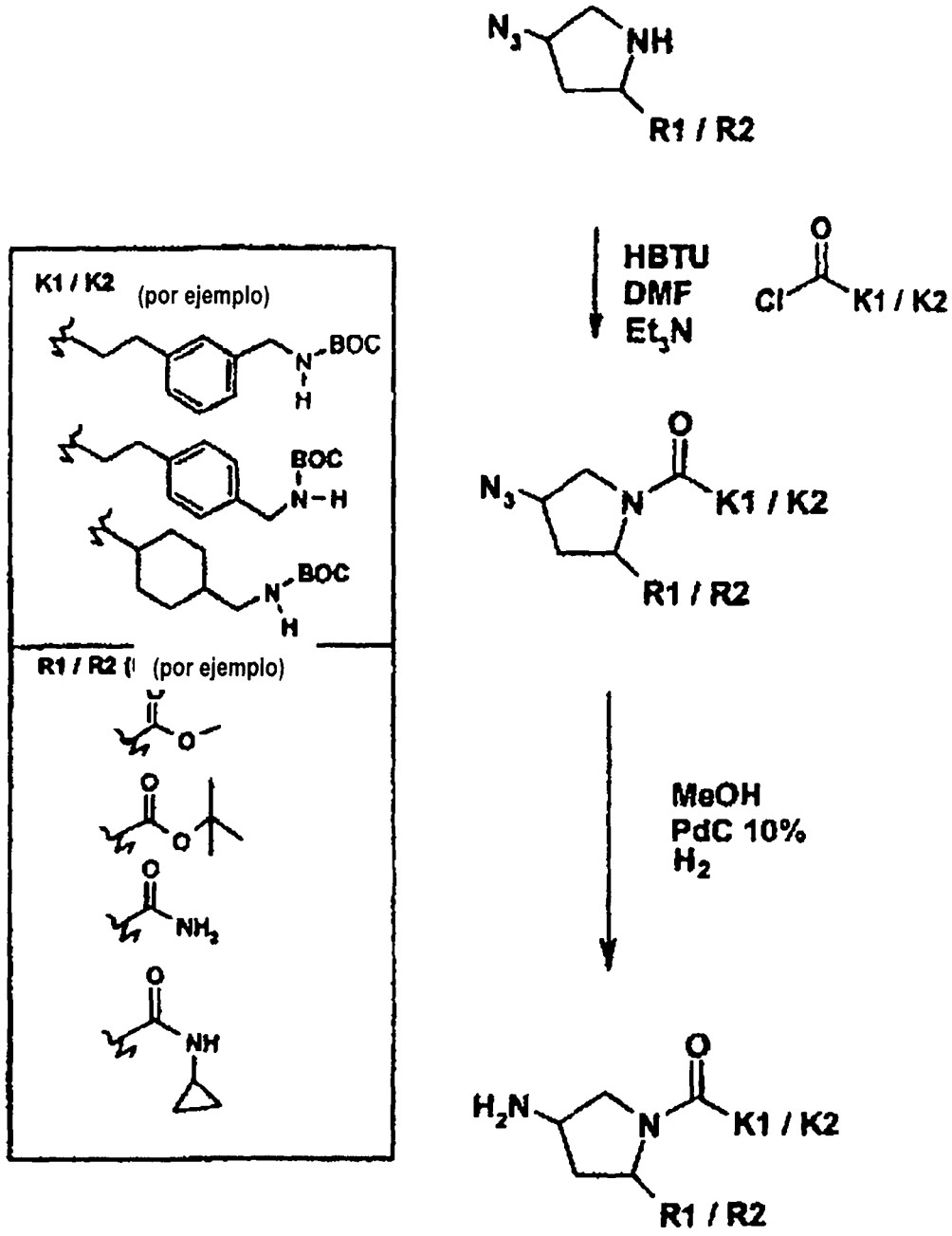
Esquema de reacción 1



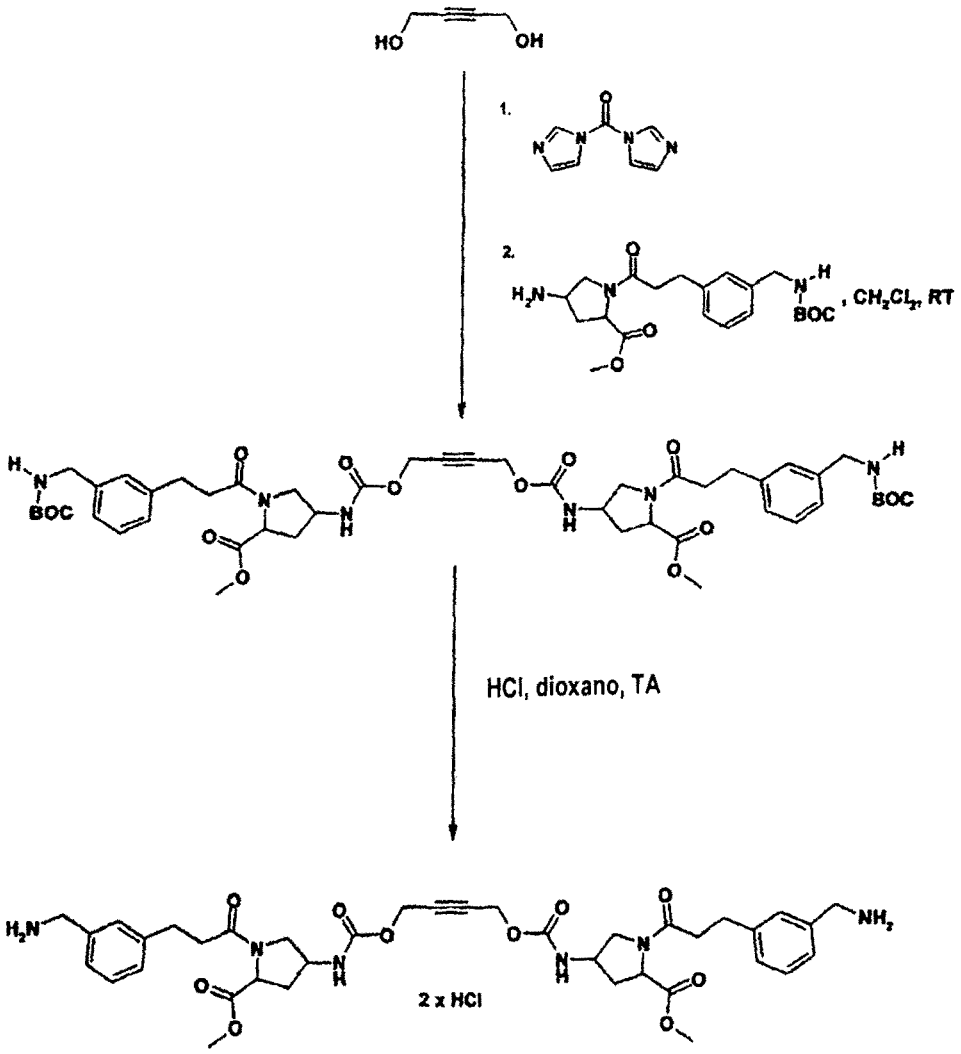
Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3



Esquema de reacción 4



Los compuestos de la fórmula I se pueden convertir también por derivatización en otros compuestos de la fórmula I. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I en la cual R6 y R7 son hidrógeno pueden convertirse por una reacción de alquilación en compuestos de la fórmula I en la cual R6 y R7 son alquilo 1-2C. El técnico experto es conocedor de métodos de alquilación adecuados.

El técnico experto conoce adicionalmente que puede ser necesario, en los casos en que existe una pluralidad de centros de reacción en un compuesto de partida o compuesto intermedio, bloquear temporalmente uno o más centros de reacción mediante grupos protectores a fin de permitir que una reacción tenga lugar específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada del uso de un gran número de grupos protectores útiles puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

El aislamiento y la purificación de las sustancias de la invención tiene lugar de una manera conocida *per se*, por ejemplo por eliminación del disolvente mediante destilación a vacío y recristalización del residuo resultante a partir de un disolvente adecuado o sometiendo el mismo a uno de los métodos de purificación convencionales tales como, por ejemplo, cromatografía en columna sobre un material soporte adecuado.

Las sales se obtienen por disolución del compuesto libre en un disolvente adecuado (v.g. una cetona tal como acetona, metil-etil-cetona o metil-isobutil-cetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de peso molecular bajo tal como etanol o isopropanol) que contiene el ácido o base deseado(a), o al cual se añade subsiguientemente el ácido o la base deseado(a). Las sales se aíslan por filtración, reprecipitación, precipitación utilizando una sustancia no disolvente para la sal de adición o por evaporación del disolvente. Las sales resultantes pueden convertirse por basificación o acidifi-

cación en los compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales. De este modo es posible convertir sales farmacológicamente inadecuadas en sales farmacológicamente adecuadas.

En los ejemplos que siguen, la abreviatura TA significa temperatura ambiente, h significa horas, min significa minutos, HBTU significa hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, calc. significa calculado y enc. significa encontrado.

La invención se refiere preferiblemente a los compuestos mencionados a modo de ejemplo y sus sales.

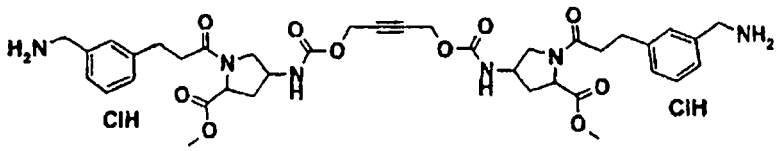
Ejemplos

Compuestos finales

Método general

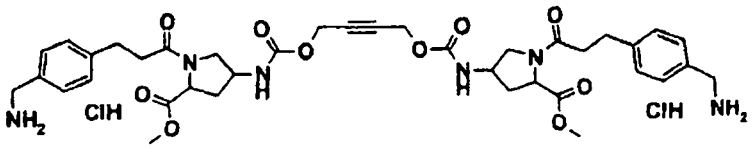
Se añade una solución saturada de HCl en dioxano (21 ml) a una solución del compuesto bivalente particular protegido con Boc (A1-A3, 0,1 mmol) en dioxano (21 ml), y la mezcla se agita a TA durante 1-8 h. La mezcla de reacción se diluye luego con éter dietílico (10 ml) y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con éter dietílico (3 x 5 ml). El secado a vacío da como resultado los compuestos del título (compuestos finales 1-3) como sólidos incoloros.

1. *Dihidrocloruro de 1,4-bis-{N-[3-(3-aminometilfenil-propionil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]aminocarbonil-oxi}-2-butino*



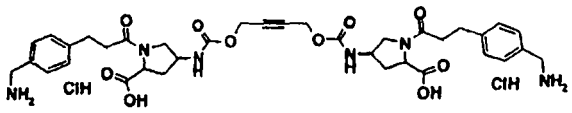
MS: calc.: $C_{38}H_{48}N_6O_{10}$ (748,9), enc.: [MH^+] 749,4

2. *Dihidrocloruro de 1,4-bis-{N-[3-(4-aminometilfenil-propionil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]aminocarbonil-oxi}-2-butino*



MS: calc.: $C_{38}H_{48}N_6O_{10}$ (748,9), enc.: [MH^+] 749,4

3. *Dihidrocloruro de 1,4-bis-{N-[3-(4-aminometilfenil-propionil)-2-carboxipirrolidin-4-il]aminocarboniloxi}-2-butino*



MS: calc.: $C_{36}H_{44}N_6O_{10}$ (720,8), enc.: [MH^+] 721,6

Compuestos de partida

A1. *1,4-Bis-{N-[3-(3-terc-butiloxicarbonilaminometil-fenilpropionil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]amino-carboniloxi}-2-butino*

Se añade N,N'-carbonildiimidazol (0,75 g, 3,0 mmol) a una solución de 2-butino-1,4-diol (0,13 g, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 absoluto (4 ml) y la mezcla se agita a TA durante 2 h. La solución de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (4 ml) y se extrae con una solución acuosa semisaturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío. El residuo resultante se recoge en CH_2Cl_2 absoluto (4 ml) y, después de adición de éster metílico de 4-amino-1-[3-(3-terc-butiloxicarbonil-aminometilfenil)propionil]prolina (compuesto de partida A9, 1,2 g, 3,0 mmol), se agita a TA durante una noche. Se diluye la solución de reacción con acetato de etilo (15 ml) y se extrae con una solución acuosa semisaturada de NH_4Cl (20 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío.

Tiene lugar una purificación ulterior por cromatografía [Tol/Ac (7:3)] en una columna de gel de sílice. Se obtiene el compuesto del título (0,42 g) como un residuo amorfo incoloro. TLC, gel de sílice (placas de vidrio), [tolueno/acetona (7:3)], R_f = 0,17.

MS: calc.: $C_{48}H_{64}N_6O_{14}$ (948,0), enc.: [MH^+] 949,0, [MNa^+] 971,5.

A2. *1,4-bis-{N-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometil-fenilpropionil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-amino-carboniloxi}-2-butino*

Se añade N,N'-carbonildiimidazol (0,75 g, 3,0 mmol) a una solución de 2-butino-1,4-diol (0,13 g, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 absoluto (5 ml) y la mezcla se agita a TA durante 2 h. La solución de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (5 ml) y se extrae con una solución acuosa semisaturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío. El residuo resultante se recoge en CH_2Cl_2 absoluto (5 ml) y, después de adición de éster metílico de 4-amino-1-[3-(4-terc-butiloxicarbonil-aminometilfenil)propionil]prolina (compuesto de partida A4, 1,2 g, 3,0 mmol), se agita a TA durante una noche. Se diluye la solución de reacción con acetato de etilo (15 ml) y se extrae con una solución acuosa semisaturada de NH_4Cl (20 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío. Tiene lugar una purificación ulterior por cromatografía [Tol/Ac (7:3)] en una columna de gel de sílice. Se obtiene el compuesto del título (1,0 g) como un residuo amorfo incoloro. TLC, gel de sílice (placas de vidrio), [tolueno/acetona (7:3)], R_f = 0,15.

MS: calc.: $C_{48}H_{64}N_6O_{14}$ (948,0), enc.: [MH^+] 949,1, [MNa^+] 971,5.

A3. *1,4-Bis-{N-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometil-fenilpropionil)-2-carboxipirrolidin-4-il]aminocarbonil-oxi}-2-butino*

Se añade gota a gota una solución acuosa 5N de NaOH (2 ml) a una suspensión de 1,4-bis-{N-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometilfenilpropionil)-2-metoxicarbon-ilpirrolidin-4-il]aminocarboniloxi}-2-butino (A2, 0,6 g, 0,63 mmol) en etanol (6 ml), y la mezcla se agita a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se ajusta a pH 3 con una solución acuosa de $KHSO_3$ al 20% y se extrae con CH_2Cl_2 (50 ml). La fase orgánica se seca luego sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío. El compuesto del título (0,15 g, se obtiene como un sólido incoloro. TLC, gel de sílice (placas de vidrio, [Tol/Ac (6:4)], R_f = 0,1.

A4. *Éster metílico de 4-amino-1-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)propionil]prolina*

Se disuelven 6,27 g (14,5 mmol) de éster metílico de 4-azido-1-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)-propionil]prolina (compuesto de partida A5) en 200 ml de metanol y, después de adición de 0,6 g de Pd/C (10%), se hidrogenan. Una vez completada la reacción, se separa el catalizador por filtración con succión y se concentra el filtrado a vacío. El secado a un vacío elevado da como resultado 5,47 g del compuesto del título como espuma incolora solidificada. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 406 Da.

A5. *Éster metílico de 4-azido-1-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)propionil]prolina*

Se disuelven 2,70 g (9,5 mmol) de ácido 3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)propiónico (compuesto de partida A6) en 40 ml de DMF, y se añaden 2,7 ml de tri-etilamina. Después de agitar durante 5 min, se añaden 3,63 g de HBTU y, después de 5 minutos más, 2 g de hidrocloruro del éster metílico de (2S,4S)-4-azidoprolina. La agitación a TA durante una noche va seguida por adición de acetato de etilo y agua y separación de las fases. La fase orgánica se lava una sola vez en cada caso con solución 1N de hidróxido de sodio, solución 1N de ácido clorhídrico, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. El secado sobre sulfato de magnesio va seguido por concentración y secado a alto vacío. Se obtienen 4,1 g del compuesto del título como un aceite anaranjado pálido. El espectro de masas muestra el pico molecular MNH_4^+ a 449 Da.

A6. *Ácido 3-(4-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)-propiónico*

Se disuelven 4,65 g de hidrocloruro de 3-(4-aminometilfenil)propionato de metilo (compuesto de partida A7) en 20 ml de diclorometano y, mientras se agita a 0ºC, se añaden sucesivamente 6,17 ml de trietilamina y una solución de 4,62 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 10 ml de diclorometano. La solución de reacción se agita a 0ºC durante 1 h y a TA durante 3 horas más, y se lava luego dos veces con solución 0,1N de ácido clorhídrico y luego con solución de bicarbonato de sodio y agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. la filtración va seguida por concentración a vacío, y el residuo (5,6 g) se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 13,4 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. Después de agitar a TA durante una noche, se utilizan 6,7 ml de solución 4N de ácido clorhídrico para neutralizar, y se elimina el disolvente orgánico por destilación a vacío. El precipitado incoloro resultante se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 4,65 g del compuesto del título, y el espectro de masas del mismo muestra el pico molecular MNH_4^+ a 297 Da.

A7. *Hidrocloruro de 3-(4-aminometilfenil)propionato de metilo*

Se disuelven 5,6 g de 4-(hidroxiiminometil)cinamato de metilo (compuesto de partida A8) en una mezcla de 170 ml de metanol y 50 ml de ácido acético, y se hidrogena sobre 0,5 g de paladio/carbono (10%) durante 4 h). Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a vacío. El residuo se agita con éter y se añade luego una solución de cloruro de hidrógeno en éter. El precipitado resultante se separa por filtración con succión, se lava con éter y se seca a vacío. Se obtienen 4,65 g del compuesto del título. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 194 Da.

A8. *4-(Hidroxiiminometil)cinamato de metilo*

Se disuelven 4,0 g de 4-formilcinamato de metilo en 40 ml de metanol y se añaden sucesivamente 1,6 g de hidrocloruro de hidroxilamina y 1,9 g de acetato de sodio. La mezcla se agita durante una noche y se diluye luego con 300 ml de agua, después de lo cual se filtra con succión el precipitado resultante. El secado a alto vacío y la recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo dan como resultado 3,56 g del compuesto del título. El espectro de masas exhibe el pico molecular MH^+ a 206 Da.

A9. *Éster metílico de 4-amino-1-[3-(3-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)propionil]prolina*

Se disuelven 4,7 g (10,9 mmol) de éster metílico de 4-azido-1-[3-(3-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)-propionil]prolina (compuesto de partida A10) en 70 ml de metanol y, después de adición de 0,5 g de Pd/C (10%), se hidrogena. Una vez completada la reacción, se separa el catalizador por filtración con succión y se concentra el filtrado a vacío. El secado a alto vacío da como resultado 3,8 g del compuesto del título como una espuma solidificada incolora. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 406 Da.

A10. *Éster metílico de 4-azido-1-[3-(3-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)propionil]prolina*

Se disuelven 1,61 g (5,7 mmol) de ácido 3-(3-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)propiónico (compuesto de partida A11) en 14 ml de CH_2Cl_2, y se añaden 2,1 ml de DIPEA. Después de agitar durante 5 min, se añaden 2,2 g (5,7 mmol) de HBTU y, después de 5 minutos más, 1,0 g (4,8 mmol) de hidrocloruro del éster metílico de (2S,4S)-4-azidoprolina. Después de agitar a TA durante una noche, se añaden acetato de etilo y agua y se separan las fases. La fase orgánica se lava una vez en cada caso con solución 1N de hidróxido de sodio, solución 1N de ácido clorhídrico, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. El secado sobre sulfato de magnesio va seguido por concentración y secado a alto vacío. La purificación ulterior tiene lugar por cromatografía [Tol/Ac (8:2)] en una columna de gel de sílice. El compuesto del título (1,5 g) se obtiene como un aceite incoloro. TLC, gel de sílice (placas de vidrio), [tolueno/acetona (8:2)], R_f = 0,31. El espectro de masas muestra el pico molecular MNH_4^+ a 449 Da.

A11. *Ácido 3-(3-terc-butiloxicarbonilaminometilfenil)-propiónico*

Se disuelven 19,46 g de hidrocloruro de 3-(3-aminometilfenil)propionato de metilo (compuesto de partida A12) en 200 ml de diclorometano y, mientras se agita a 0ºC, se añaden sucesivamente 27 ml de trietilamina y una solución de 16,8 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 10 ml de diclorometano. Después de agitar a 0ºC durante 1 h y a TA durante 3 horas más, se lava la solución de reacción dos veces con solución 0,1N de ácido clorhídrico y luego con solución de bicarbonato de sodio y agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. La filtración va seguida por concentración a vacío, y el residuo (13,5 g) se disuelve en 188 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 38 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. Después de agitar a TA durante una noche, se utiliza ácido clorhídrico 4N para neutralizar, y se elimina el disolvente orgánico por destilación a vacío. El precipitado incoloro resultante se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 12,8 g del compuesto del título, y su espectro de masas muestra el pico molecular MNH_4^+ a 297 Da.

A12. *Hidrocloruro de 3-(3-aminometilfenil)propionato de metilo*

Se disuelven 12,5 g de (E)-3-(3-cianofenil)acrilato de metilo (compuesto de partida A13) en una mezcla de 130 ml de metanol y 8 ml de ácido acético y se hidrogenan sobre 1,3 g de paladio/carbono (10%) durante 4 h. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se agita con éter y se añade luego una solución de cloruro de hidrógeno en éter. El precipitado resultante se separa por filtración con succión, se lava con éter y se seca a vacío. Se obtienen 19,5 g del compuesto del título. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 194 Da.

A13. *(E)-3-(3-cianofenil)acrilato de metilo*

Se suspenden 7,31 ml (74,5 mmol) de acrilato de metilo, 13,6 g (74,5 mmol) de 3-bromobenzonitrilo y 6,6 g (74,5 mmol) de acetato de sodio en 100 ml de DMF, y se calienta a 120ºC durante 30 minutos hasta que se ha formado una solución clara. Se añade luego gota a gota una solución de 4,0 g de acetato de paladio y 21,0 g de tri-p-tolilfosfina en 5 ml de DMF a la solución de reacción y la mezcla se agita a 120ºC durante 2 h. La solución de reacción se diluye luego con 500 ml de agua, y el precipitado resultante se separa por filtración con succión. El secado a alto vacío y la recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo dan como resultado 12,6 g del compuesto del título. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 187,7 Da.

Aplicación industrial

Los compuestos de la invención tienen, como inhibidores de la triptasa, propiedades farmacológicas valiosas que los hacen inmensamente utilizables. La triptasa humana es una serina-proteasa que es la proteína predominante presente en los mastocitos humanos. La triptasa comprende 8 enzimas estrechamente afines (α1, α2, β1a, β1b, β2, β3, mMCP-7-similar-1, mMCP-7-similar-2, 85 a 99% de identidad de secuencia) (véase Miller *et al*., J. Clin. Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller *et al*., J. Clin. Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice *et al*., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990) 3811-3815; Pallaoro *et al*., J. Biol. Chem. 274 (1999) 3355-3362). Sin embargo, únicamente las triptasas β (Schwartz *et al*., J. Clin. Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai *et al*., J. Clin. Invest. 97 (1996) 988-995) sufren activación intracelular y son guardadas en forma catalíticamente activa en gránulos secretorios. La triptasa tiene ciertas propiedades especiales por comparación con otras serina-proteasas conocidas tales como, por ejemplo, tripsina o quimotripsina (Schwartz *et al*., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G.H. Caughey, "Mast Cell proteases in immunology and biology", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1995). La triptasa procedente de tejido humano tiene una estructura tetrámera enlazada no covalentemente, que tiene que estabilizarse con heparina u otros proteoglicanos a fin de exhibir actividad proteolítica. La triptasa se libera junto con otros mediadores inflamatorios tales como, por ejemplo, histamina y proteoglicanos cuando se activan los mastocitos humanos. Por esta razón, se supone que la triptasa está involucrada en cierto número de trastornos, en particular en trastornos alérgicos e inflamatorios, debido por una parte a la importancia de los mastocitos en tales trastornos, y por otra parte debido a que se ha encontrado un contenido incrementado de triptasa en varios trastornos de este tipo. Así, se cree que la triptasa está asociada entre otras cosas con los trastornos siguientes: trastornos agudos y crónicos de las vías aéreas (especialmente inflamatorios e inducidos por alérgenos) de diversas etiologías (v.g., bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, COPD); trastornos pulmonares intersticiales; trastornos basados en reacciones alérgicas con las vías aéreas superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (v.g., senos paranasales, conjuntivas), tales como, por ejemplo, conjuntivitis alérgica y rinitis alérgica; enfermedades artríticas (v.g. artritis reumatoide); enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple; así como inflamaciones neurógenas, arterioesclerosis y cáncer; adicionalmente periodontitis, anafilaxia, cistitis intersticial, dermatitis, psoriasis, esclerodermia/esclerosis sistémica, enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y otros. La triptasa parece estar directamente asociada en particular con la patogénesis del asma (Caughey, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16 (1997), 621-628; R. Tanaka, "The role of tryptase in allergic inflammation" en: Protease Inhibitors, IBC Library Series, 1979, secciones 3.3.1-3.3.23).

La invención se refiere adicionalmente a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos mencionados.

La invención se refiere análogamente al uso de los compuestos de la invención para producir medicamentos empleados para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos mencionados.

La invención se refiere adicionalmente a medicamentos que comprenden uno o más de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos mencionados.

Los medicamentos se producen por procesos conocidos *per se* y son familiares para el técnico experto. Los compuestos de la invención (= ingredientes activos) se emplean con medicamentos sea como tales o, preferiblemente, en combinación con excipientes farmacéuticos adecuados, v.g. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, supositorios, parches, emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, estando comprendido ventajosamente el contenido de ingrediente activo entre 0,1 y 95%.

El técnico experto es conocedor de los excipientes que son adecuados para las formaciones farmacéuticas deseadas sobre la base de su conocimiento experto. Además de disolventes, formadores de gel, bases de ungüentos y otros soportes del ingrediente activo es posible utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizadores, o promotores de la permeación.

Para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de la invención se administran también preferiblemente por inhalación, preferiblemente en la forma de un aerosol, teniendo las partículas del aerosol de una composición sólida, líquida o mixta, un diámetro de 0,5 a 10 μm, ventajosamente de 2 a 6 μm.

Los aerosoles pueden generarse por ejemplo por medio de nebulizadores con toberas operadas a presión o nebulizadores ultrasónicos, pero ventajosamente por aerosoles medidos accionados por el uso de un gas propelente o sin gas propelente de ingredientes activos micronizados desde cápsulas de inhalación.

Dependiendo del sistema de inhalación utilizado, las formas de dosificación comprenden, además de los ingredientes activos, los excipientes necesarios tales como, por ejemplo, gases propelentes (v.g. Freón en el caso de aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, sustancias aromáticas, cargas (v.g. lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, en caso apropiado, otros ingredientes activos.

Para propósitos de inhalación, existen un gran número de aparatos disponibles con los cuales pueden generarse y administrarse aerosoles de tamaño de partícula óptimo y utilizando una técnica de inhalación que sea lo más apropiada posible para el paciente. Además del uso de fijaciones (espaciadores, expansores) y envases en forma de pera (v.g. Nebulator®, Volumatic®) y accionadores automáticos (Autohaler®) para aerosoles medidos, existen, especialmente, para inhaladores de polvo, cierto número de soluciones técnicas disponibles (v.g. Diskhaler®, Rotadisk®,

Turbohaler® o el inhalador descrito en la Solicitud de Patente Europea EP 0 504 321) con el cual puede conseguirse una administración óptima del ingrediente activo.

Para el tratamiento de las dermatosis, los compuestos de la invención se utilizan en particular en la forma de medicamentos que son adecuados para aplicación tópica. Los medicamentos se producen por mezcla de los compuestos de la invención (= ingredientes activos) preferiblemente con excipientes farmacéuticos adecuados y procesamiento ulterior para dar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas que pueden mencionarse son polvos para espolvoreo, emulsiones, suspensiones, pulverizaciones, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o soluciones.

Los medicamentos de la invención se producen por procesos conocidos *per se*. La dosificación de los ingredientes activos en el caso de terapia sistémica (oral o intravenosa) está comprendida entre 0,1 y 10 mg por kilogramo y día.

Investigaciones biológicas

Los efectos patofisiológicos documentados de la triptasa de los mastocitos son producidos directamente por la actividad enzimática de la proteasa. De acuerdo con ello, aquéllos son reducidos o bloqueados por inhibidores que inhiben la actividad enzimática de la triptasa. Una medida adecuada de la afinidad de un inhibidor reversible para la proteasa diana es la constante de disociación en equilibrio K_i del complejo enzima/inhibidor. Este valor de K_i puede ser determinado por la influencia del inhibidor sobre la escisión inducida por la triptasa de un sustrato cromógeno péptido-p-nitroanilida o de un sustrato fluorógeno péptido-aminometilcumarina.

Métodos

Las constantes de disociación para los complejos triptasa/inhibidor se determinan en condiciones de equilibrio de acuerdo con las propuestas generales de Bieth (Bieth JG, Pathophysiological Interpretation of Kinetic Constants of Protease Inhibitors, Bull. Europ. Physiopath Resp. 16: 183-195, 1980) y los métodos de Sommerhoff *et al*. (Sommerhoff CP *et al*., A Kazal-Type Inhibitor of Human Mast Cell Tryptase: Isolation from the medical leech Hirudo medicinalis, characterization and sequence analysis, Biol. Chem. Hoppe-Seyler 375: 685-694, 1994).

La triptasa humana se prepara pura a partir de tejido pulmonar o se prepara por recombinación; la actividad específica de la proteasa que ha sido determinada por titulación es normalmente mayor que 85% del valor teórico. Cantidades constantes de la triptasa se incuban en presencia de heparina (0,1-50 μg/ml) para estabilizar la proteasa con cantidades crecientes de los inhibidores. Una vez que se ha alcanzado el equilibrio entre las sustancias reaccionantes, se determina la actividad enzimática residual después de la adición del sustrato péptido-p-nitroanilida tos-Gly-Pro-Arg-pNA, cuya escisión se sigue a 405 nm durante 3 min. Alternativamente, la actividad enzimática residual puede determinarse también utilizando sustratos fluorógenos. Las constantes de disociación aparentes $K_i$app (es decir en presencia de sustrato) se encuentra luego por regresión no lineal ajustando las tasas de enzima a la ecuación general para inhibidores reversibles (Morrison, JF, Kinetics of the reversible inhibition of enzyme catalysed reactions by tight-binding inhibitors, Biochem. Biophys. Acta 185, 269-286, 1969):

$$V_1/V_0 = 1 - \{E_t + I_t + K_{iapp} - [(E_t + I_t + K_{iapp})^2 - 4E_tI_t]^{1/2}\}/2E_t$$

En esta ecuación, V_1 y V_0 son las tasas respectivamente en presencia y ausencia del inhibidor, y E_t e I_t son las concentraciones de triptasa y del inhibidor.

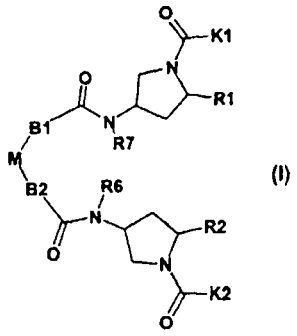
Las constantes de disociación aparentes encontradas para los compuestos de la invención son evidentes a partir de la tabla A siguiente, en la cual los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en los ejemplos [$pK_{iapp} = -\log K_{iapp}$ (mol/l)].

TABLA A

Inhibición de la triptasa humana	
Compuesto	pK_{iapp}
1	8,35

REIVINDICACIONES

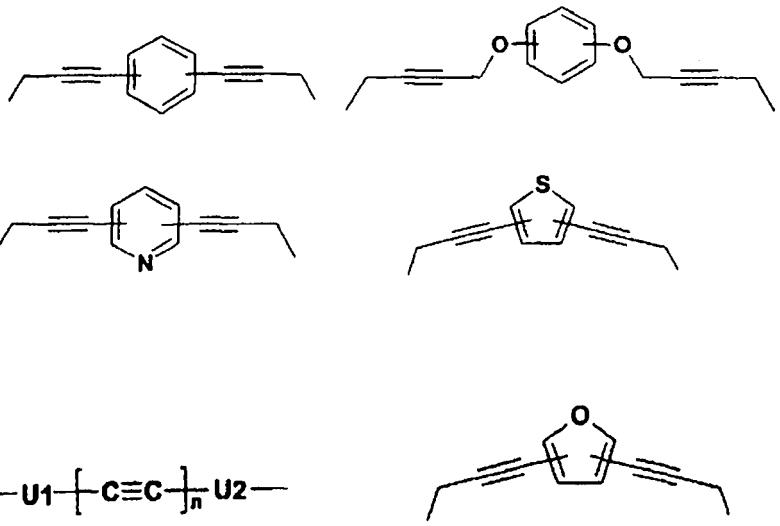
1. Un compuesto de fórmula I



(I)

en la cual

M es una unidad estructural central seleccionada de la lista siguiente



donde

n es 1 ó 2,

U1 y U2 son idénticos o diferentes y son metileno [-CH_2-], etileno [-CH_2-CH_2-], trimetileno [-CH_2-CH_2-CH_2-], tetrametileno [-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-] o isopropilideno [-$C(CH_3)_2$-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos o diferentes y son -O-, -NH-, -O-$(CH_2)_m$-O- u -O-$(CH_2)_m$-NH-,

m es 1, 2, 3, ó 4,

B3 y B4 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

B5 y B6 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

X1 y X2 son idénticos o diferentes y son amino, aminocarbonilo, amidino o guanidino,

Z1 y Z2 son idénticos o diferentes y son 5,2-piridinileno, 6-metil-5,2-piridinileno, 4,1-piperidinileno, 3,6-indazolileno, 3,6-indolileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,3-ciclohexileno o 1,4-ciclohexileno,

R1 y R2 son idénticos o diferentes y son -C(O)OR3 o -C(O)N(R4)R5, donde

R3 es hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, cicloalquilmetilo 3-7C o bencilo,

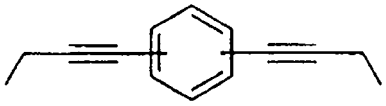
R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C o cicloalquilmetilo 3-7C, o en los cuales R4 y R5 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos son un radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-hexahidro-azepinilo, 1-piperazinilo o 4-morfolinilo,

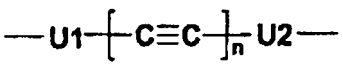
R6 y R7 son idénticos o diferentes y son hidrógeno o alquilo 1-2C,

o una sal de este compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

M es una unidad estructural central seleccionada de la lista siguiente





donde

n es 1 ó 2,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos o diferentes y son -O- u -O-$(CH_2)_m$-O-,

m es 2,

B3 y B4 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

B5 y B6 son idénticos o diferentes y son un enlace o alquileno 1-2C,

X1 y X2 son idénticos o diferentes y son amino o amidino,

Z1 y Z2 son idénticos o diferentes y son 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,3-ciclohexileno o 1,4-ciclohexileno,

R1 y R2 son idénticos o diferentes y son -C(O)OR3 o -C(O)N(R4)R5, donde

R3 es hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, cicloalquilmetilo 3-7C o bencilo,

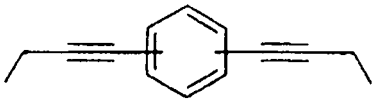
R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C o cicloalquilmetilo 3-7C, o en donde R4 y R5 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos, son un radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-hexahidroazepinilo, 1-piperazinilo o 4-morfolinilo,

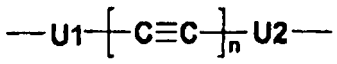
R6 y R7 son idénticos o diferentes y son hidrógeno o alquilo 1-2C,

o una sal de este compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

M es una unidad estructural central seleccionada de la lista siguiente





donde

n es 1 ó 2,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos y son -O-,

B3 y B4 son idénticos y son etileno,

B5 y B6 son idénticos y son metileno,

X1 y X2 son idénticos y son amino,

Z1 y Z2 son idénticos y son 1,3-fenileno o 1,4-fenileno,

R1 y R2 son idénticos y son -C(O)OR3,

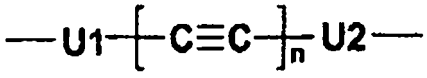
R3 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

R6 y R7 son idénticos y son hidrógeno,

o una sal de este compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

M es la unidad estructural central siguiente



donde

n es 1,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

B1 y B2 son idénticos y son -O-,

B3 y B4 son idénticos y son etileno,

B5 y B6 son idénticos y son metileno,

X1 y X2 son idénticos y son amino,

Z1 y Z2 son idénticos y son 1,3-fenileno o 1,4-fenileno,

R1 y R2 son idénticos y son -C(O)OR3,

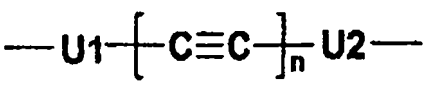
R3 es hidrógeno o metilo,

R6 y R7 son idénticos y son hidrógeno,

o una sal de este compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en la cual

M es la unidad central estructural siguiente



donde

n es 1,

U1 y U2 son idénticos y son metileno [-CH_2-],

K1 es -B3-Z1-B5-X1,

K2 es -B4-Z2-B6-X2,

X1 y X2 son idénticos y son amino,

Z1 y Z2 son idénticos y son 1,3-fenileno o 1,4-fenileno,

R1 y R2 son idénticos y son -C(O)OR3,

R3 es hidrógeno o metilo

o una sal de este compuesto.

6. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 junto con vehículos y/o excipientes convencionales.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de trastornos.

8. Uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción de medicamentos para el tratamiento de trastornos de las vías aéreas.