Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097888 00000000 Folios: 020
Fecha (AMD): 2000-12-27 16:28:23
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): LOUIS STANLEY CHUPAK, ALLEN JACOB DUPLANTIER, WAN FANG LAU, ANTHONY JOHN MILICI.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: INHIBIDORES NO PEPTIDICOS DE LA UNION CELULAR DEPENDIENTE DE VLA-4 UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS, AUTOINMUNES Y RESPIRATORIAS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	No. Solicitud
US	Diciembre 28, 1999	60/173,260

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/17, 31/185, 31/343

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos SUSTITUCION	[X]

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00077000 00000000 Folios: 020
Fecha (AMD): 2000-12-27 16:28:23
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,726
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
J[redacted]UIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, PISO 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

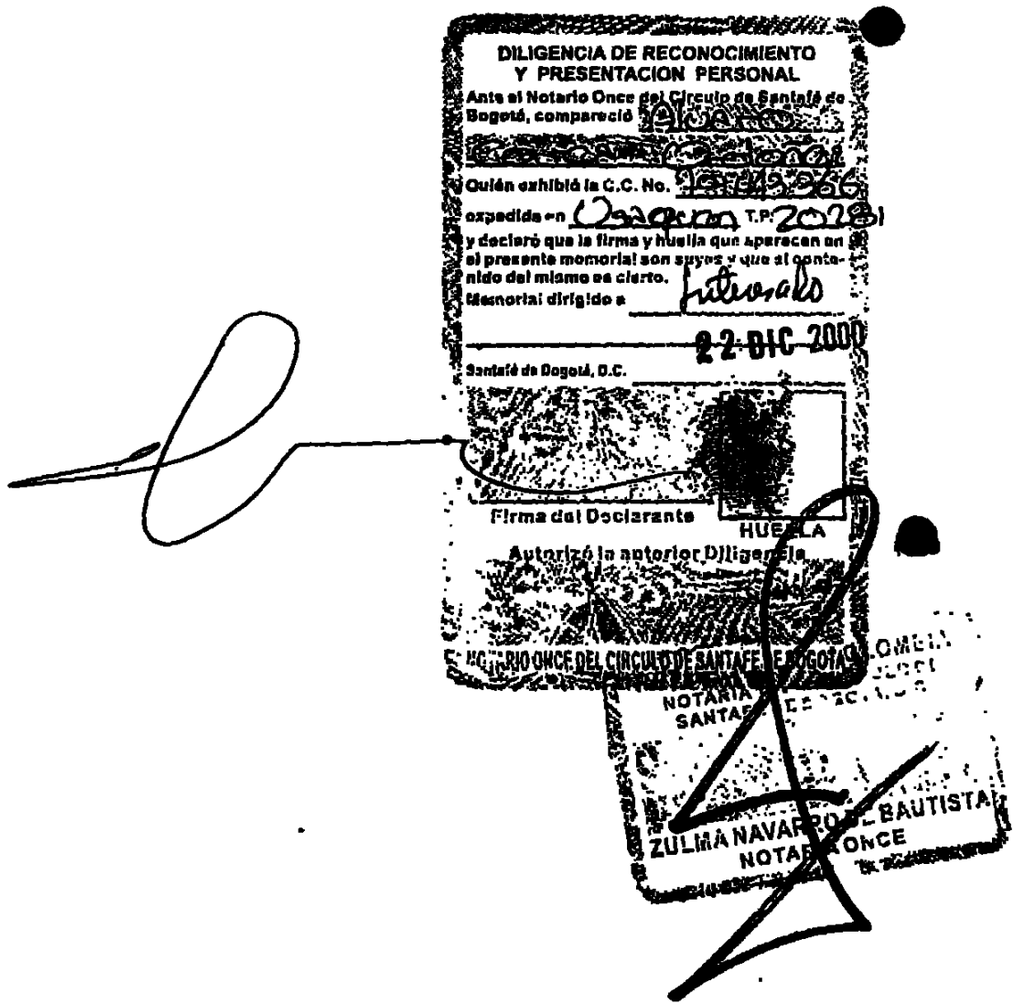
Re: **Nueva solicitud de Patente de Invención**
Titulada : "INHIBIDORES NO PEPTIDOS DE LA UNION CELULAR DEPENDIENTE DE VLA-4 UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS, AUTOINMUNES Y RESPIRATORIAS".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

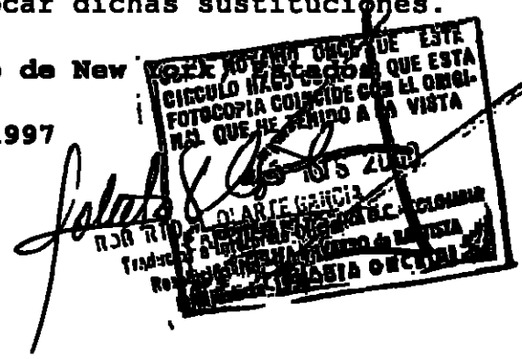

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció
Quién exhibió la C.C. No.
expedida en T.P.
y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a
22 DIC 2000
Santafé de Bogotá, D.C.
Firma del Declarante
HUELLA
Autorizó la anterior Diligencia
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
NOTARIA
SANTA
ZULMA NAVARRO BAUTISTA
NOTARIA ONCE

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

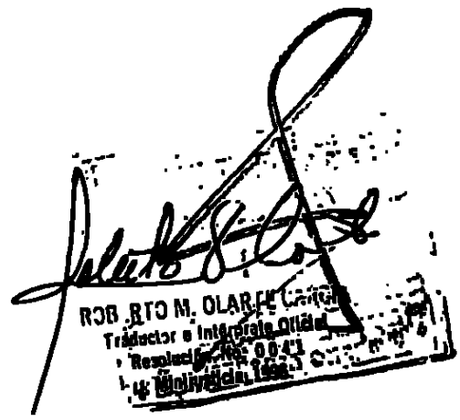
Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



2

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

   Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

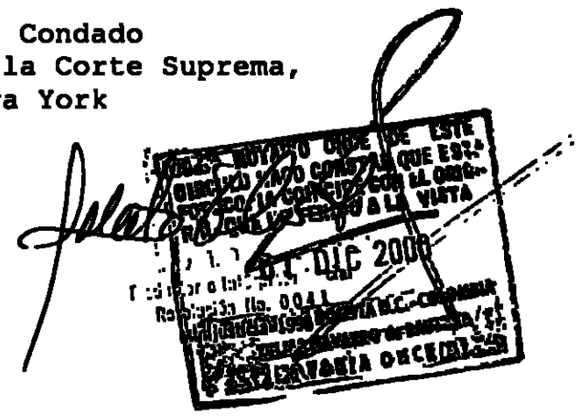
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema,
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete oficial
Resolución No. 0041
Ministerio 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE AL ORIGINAL DE TEXTO A LA QUE ME REMITO
01 DIC 2000

10

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york los cuales forman parte integral del presente documento.

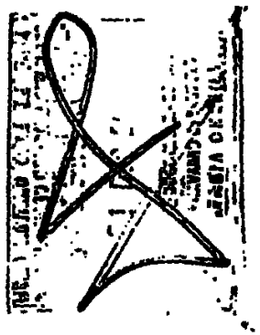
Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
065918
CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK 21320

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that -

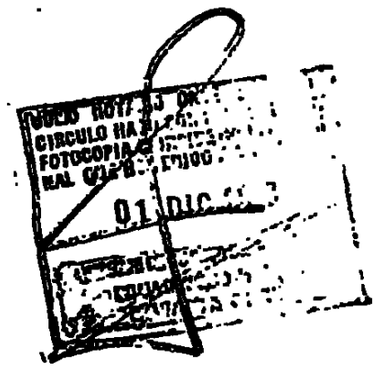
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 8 1991

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 286-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

12

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continuación, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, obiar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN TO before me this 8th day of October 1997

JOHN ALPHONSUS
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires Mar. 30, 1998

Continuación...

Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3745
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

In this 8th day of October 97, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing documemnt

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS. INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS. INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is granted is within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4659888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia comercial actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante [illegible] representación que ostenta y que esta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que [illegible] me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

PATRICIA HOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. Cartagena, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

14

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

7 de Septiembre de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/173,260

FECHA DE PRESENTACION: 28 de Diciembre de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

T. WALLACE

Oficial de certificaciones

PATRICIA [illegible]
[illegible]
c/. Carranza, [illegible]
Telél. 5[illegible] - MADRID

5

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

N° de Archivo PC10801 Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
DUPLANTIER	ALLEN	J.	LEDYARD, CONNECTICUT
CHUPAK	LOUIS	S.	CONNECTICUT
MILICI	ANTHONY	J.	BRANFORD, CONNECTICUT
LAU	WAN	F.	CONNECTICUT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

INHIBIDORES NO PEPTIDICOS DE LA UNION CELULAR DEPENDIENTE DE VLA-4 UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS, AUTOINMUNES Y RESPIRATORIAS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X	Descripción,		139
X	Reivindicaciones,		26
	Número de páginas		166 páginas
_	Dibujos	Núm. hojas	
X	Otros (especificar)	Resumen,	2 páginas TOTAL PAGINAS - 168

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional — IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

X El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
RAYMOND M. SPPER

FECHA 28 DICIEMBRE 1999
N° DE REGISTRO 26,810
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EL162031178US

PATENTES ... MORENO
INGLES Y ... MAN
c. Cartagena, 113
Tels: ... MADRID

INHIBIDORES NO PEPTIDICOS DE LA UNION CELULAR DEPENDIENTE DE VLA-4 UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS, AUTOINMUNES Y RESPIRATORIAS

REFERENCIA A SOLICITUDES DE PATENTE EN TRAMITACION JUNTO CON LA PRESENTE

Se hace referencia en la presente a la solicitud de patente en tramitación con la presente de EE.UU. nº de serie 09/403846 (expediente de agente nº PC10112B), presentada el 26 de octubre de 1999, que es una continuación del documento de EE.UU. nº de serie 09/338832 (expediente de agente nº PC10112A), presentado el 23 de junio de 1999, que es una continuación de la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 60/091180 (expediente de agente nº PC10112) presentada el 30 de junio de 1998, y actualmente abandonada; y se hace referencia también a la correspondiente solicitud internacional PCT/IB99/00973 (expediente de agente nº PC10112A PCT), presentada el 31 de mayo de 1999, y publicada como WO 00/00477 en diciembre de 1999.

La presente invención se refiere a compuestos que son de estructura no peptídica y son activos como potentes inhibidores de la unión del antígeno 4 muy tardío (VLA-4, $\alpha_4\beta_1$, CD49d/CD29) a proteínas tales como la molécula de

PATENTES ZUCH MORENO
ING... Y ...LAN
C. ...
Tel. ... MADRID

adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), el dominio HepII/IIICS (región CS-1) de la fibronectina y la osteopontina. Como tales son útiles en la inhibición de la adhesión celular y de los procesos patogénicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden utilizarse en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y repiratorias, especialmente del asma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Uno de los procesos más fundamentales necesarios para la defensa normal del huésped es la circulación regulada de los leucocitos fuera de la vasculatura. Este sistema está diseñado para permitir la recirculación normal de los leucocitos, aunque debido a que posibilita una rápida extravasación de los leucocitos a los sitios de herida, es uno de los mecanismos patogénicos centrales de las enfermedades inflamatorias, respiratorias y autoinmunes en mamíferos. La adhesión celular es un factor clave en este proceso y es particularmente relevante para la presente invención respecto de la unión célula/célula y célula/matriz de células hematopoyéticas que contienen VLA-4.

[illegible] MADRID
[illegible] AN
[illegible] 23
Tel. [illegible] MADRID

El VLA-4 es un miembro de una superfamilia de receptores macromoleculares de superficie celular, llamados integrinas, que son complejos de tipo heterodímero no covalentes constituidos por una subunidad α y una subunidad β (Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, pág. 365, 1990). Se han identificado dieciocho subunidades α diferentes y se han marcado como α_1-α_{18}, α_L, α_M, α_X, α_D, α_{IIb}, α_m, α_v y α_E; mientras que se han identificado ocho subunidades β diferentes y se han marcado como β_1-β_8. Cada molécula de integrina puede catalogarse dentro de una subfamilia basada en el tipo de sus subunidades α y β.

La integrina $\alpha_4\beta_1$, VLA-4, es una integrina que expresan constitutivamente todos los leucocitos (por ejemplo, monocitos, linfocitos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y macrófagos) excepto los leucocitos polimorfonucleares. La unión de esta integrina a uno de sus ligandos tiene una serie de funciones de adhesión y activación celulares conocidas (Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, pag. 365, 1990; Walsh et al., *Clin. and Exp. Allergy*, 25, pág. 1128, 1995, Huhtala et al., *J. Cell Biol.*, 129, pág. 867, 1995). En particular, es un receptor para la proteína de superficie celular endotelial inducible por citocina, conocida como molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1); para las formas alternativamente cortadas y empalmadas de la

PATENTES
INGENIERO
C. Cardenal, 13
Telef. 91[illegible] - MADRID

proteína de matriz extracelular fibronectina (FN) que contiene el dominio CS-1 (Ruegg et al., *J. Cell Biol.*, 177, pág. 179, 1991; Wayner et al, *J. Cell Biol.*, 105, pág. 1873, 1987; Kramer et al., *J. Biol. Chem.*, 264, pág. 4684, 1989; Gehlsen et al., *Science*, 24, pág. 1228, 1988) y para la proteína de matriz extracelular osteopontina (Bayless, K.I. et al., *J. Cell Science*, 111, pág. 1165-1174, 1998). Se ha establecido la importancia de las interacciones de adhesión celular de VLA-4 mediante el uso de antagonistas de anticuerpos monoclonales (mAb) específicos de la subunidad α de VLA-4, que han demostrado que los inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 previenen o inhiben numerosas dolencias patológicas inflamatorias, respiratorias y autoinmunes (Chisholm, et al., *Eur. J. Immunol.*, 23, pág. 682, 1993; Lobb et al., *J. Clin. Invest.*, 94, pág. 1722, 1994; Richards et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 15, pág. 172, 1996; Soiluhanninen et al., *J. Neuroimmunol.*, 72, pág. 95, 1997; Sagara et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 112, pág. 287, 1997; Fryer et al., *J. Clin. Invest.*, 99, pág. 2036, 1997). Además, se ha observado la confirmación de que estos procesos patológicos pueden inhibirse con agentes diferentes de los anticuerpos en modelos animales que seguían el tratamiento con un péptido CS-1 sintético o un inhibidor peptídico de VLA-4 de molécula pequeña (Ferguson

PATENTES ELZABURU MORENO
INGENIEROS ILUSTRADOS
C/ Cartagena, 113
Telef. 91 563 69 00 - MADRID

et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88, pág. 8072, 1991; Wahl et al., *J. Clin. Invest.*, 94, pág. 655, 1994; Molossi et al., *J. Clin. Invest.*, 95, pág. 2601, 1995; Abraham et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156, pág. 696, 1997; Jackson et al., *J. Med. Chem.*, 40, pág. 3359, 1997).

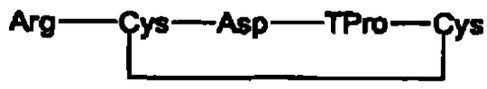
3.0 DESCRIPCION DEL ESTADO DE LA TECNICA

Ya se ha indicado anteriormente la investigación de los antagonistas de mAb y antagonistas peptídicos de VLA-4 en la técnica. Al definir el sitio de unión para $\alpha_4\beta_1$, se ha observado que las células linfoides pueden unirse a dos sitios diferentes en la fibronectina (Bernardi et al., *J. Cell Biol.*, 105, pág. 489, 1987). Un componente de esta actividad de unión celular se ha identificado previamente como el tripéptido Arg-Gly-Asp (RGD), que se une a la integrina $\alpha_5\beta_1$ (VLA5). Posteriormente, se determinó la secuencia de aminoácidos mínima requerida para unirse y antagonizar la actividad del VLA-4 en leucocitos en el sitio alternativamente cortado y empalmado en la fibronectina (Humphries et al., *J. Biol. Chem.*, 266, pág. 6886, 1987; García-Pardo et al., *J. Immunol.*, 144, pág. 3361, 1990; Komoriya et al., *J. Biol. Chem.*, 266, pág. 15075, 1991). Se ha descubierto que el dominio de unión de VLA-4 a la región CS-1 de la fibronectina (FN) comprende el octapéptido: Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr, así como

PATENTES KIER MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
c. Cartagena, 113
Telél. 515 55 90 - MADRID

dos pentapéptidos que se superponen: Glu-Ile-Leu-Asp-Val y Leu-Asp-Val-Pro-Ser. Todos estos péptidos inhiben la adhesión celular dependiente de FN, conduciendo a una primera conclusión de que la secuencia mínima de aminoácidos requerida para la inhibición sería Leu-Asp-Val (LDV). De hecho, la secuencia inhibitoria mínima LDV se ha observado que es igualmente eficaz que el fragmento CS-1 de longitud completa en la unión a la forma activada del VLA-4 (Wayner et al., *J. Cell Biol.*, 116, pág. 489, 1992).

Se cree que diversas integrinas se unen a las proteínas de matriz extracelular en el sitio de reconocimiento Arg-Gly-Asp (RGD). Se han preparado péptidos cíclicos basados en RGD que parece que inhiben tanto la unión de $\alpha_4\beta_1$ como la de $\alpha_5\beta_1$ a FN (Nowlin et al., *J. Biol. Chem.*, 268, pág. 20352, 1993, PCT/US91/04862), incluso aunque el reconocimiento primario en FN para $\alpha_4\beta_1$ sea LDV. El péptido cíclico puede representarse mediante la fórmula (0.0.1):



(0.0.1)

en la que TPro indica 4-tioprolina.

Otros inhibidores peptídicos del VLA-4 son aquellos

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ...AN
c. ...
Telé... MADRID

referidos en Arrhenius et al., "CS-1 Peptidomimetics", documento WO 95/15973, que está cedido a Cytel Corporation y está relacionado con las dos patentes de EE.UU. indicadas a continuación. Un compuesto representativo del tipo descrito es el péptido de fórmula (0.0.2):

N-fenilacetil-Leu-Asp-Phe-NCy'

(0.0.2)

en la que NCy' se selecciona de, entre otros, morfolinamido, tiomorfolinamido, 4-(tiadioxo)piperidinamido y D-2-(carboxamida)pirrolidinamido, piperidinamido y piperidinamido sustituido.

WO 95/15973...US 5821231...US 5936065...Cytel Corporation

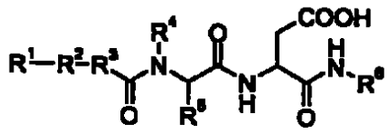
Se decriben más trabajos de Arrhenius et al. que implican peptidomiméticos CS-1 cíclicos en el documento WO 96/06108 cedido a Cytel Corporation, que está relacionado con la patente de EE.UU. indicada a continuación.

WO 96/06108.....US 5869448.....Cytel Corporation

El grupo de Arrhenius ha descubierto también inhibidores no peptídicos de la unión celular dependiente de VLA-4, como se describen en He et al., documento WO 98/42656. Los inhibidores en él descritos son de fórmula

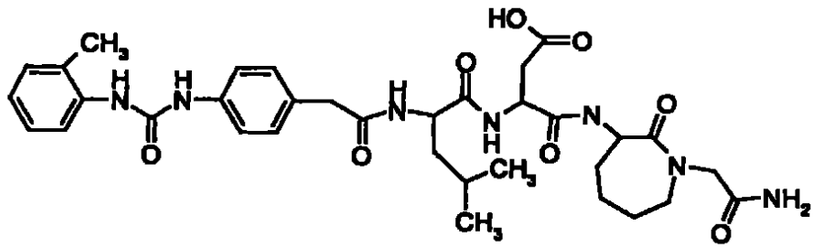
PATRICIA R. GIL MORENO
INGENIERO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
C/ Santiago, 113
Telef. 915 53 90 - MADRID

general (0.0.3):



(0.0.3)

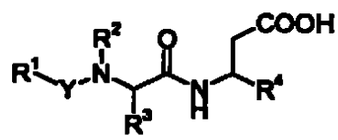
Un inhibidor típico es el representado por la fórmula (0.0.4)



(0.0.4)

WO 98/42656.....Cytel Corporation

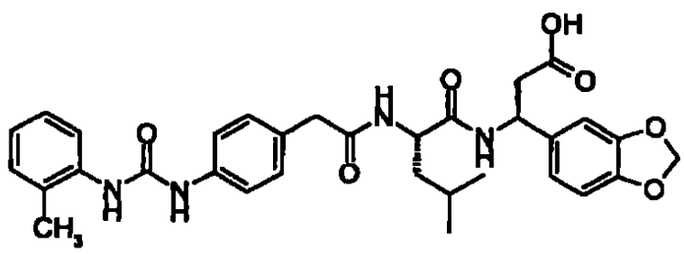
Se ha utilizado el tripéptido Leu-Asp-Val como núcleo de un grupo de inhibidores de adhesión celular dependiente de VLA-4 descritos en Adams et al., documento WO 96/22966, que está cedido a Biogen, Inc. Estos inhibidores pueden representarse por la fórmula (0.0.5):



PATRICIA HOSS MORENO
ING... Y ...AN
c. Cartagena, 113
Telét. 515 ... 90 - MADRID

(0.0.5)

en la que R^1 puede ser 4-(N'-(2-metilfenil)urea) fenilmetilo, Y puede ser C=O, R^2 puede ser H, R^3 puede ser isobutilo, y R^4 puede ser 1,3-benzodioxol-5-ilo. Un ejemplo de un inhibidor típico de este tipo es el de fórmula (0.0.6):



(0.0.6)

WO 96/22966.....Biogen, Inc.

El grupo de Adams ha descubierto también inhibidores de adhesión celular semipeptídicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, descritos en Lin et al., documento WO 97/03094. Estos inhibidores pueden representarse mediante la fórmula (0.0.7):

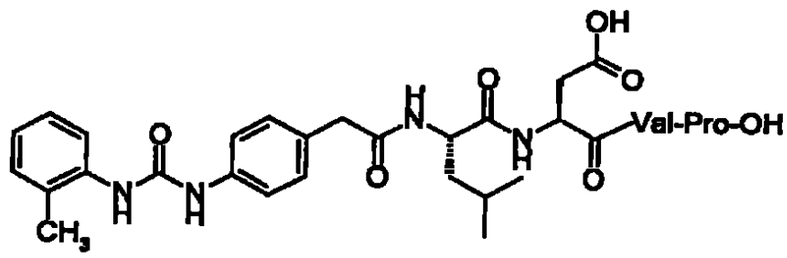
$$Z-(Y^1)-(Y^2)-(Y^3)_n-X$$

(0.0.7)

en la que Z puede ser 4-(N'-(2-metilfenil)urea)-fenilacetilo, $(Y^1)-(Y^2)-(Y^3)_n$ representa una serie de aminoácidos que forman una cadena peptídica, y X puede ser OH. Un inhibidor típico de este tipo se muestra en la

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y [illegible]
[illegible]
[illegible] MADRID

fórmula (0.0.8)



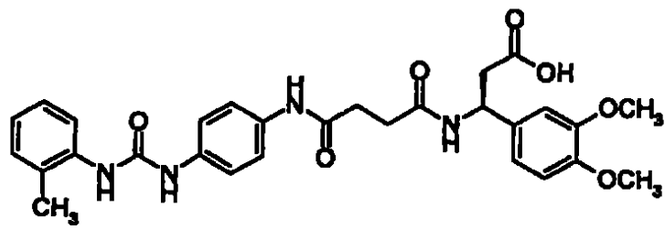
(0.0.8)

WO 97/03094....Biogen, Inc.

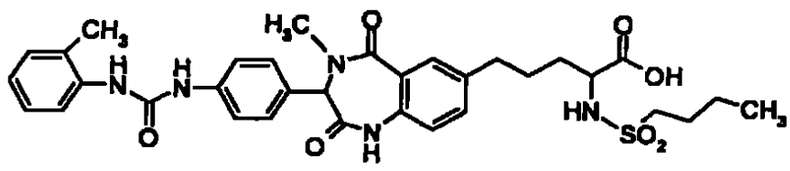
El grupo de Adams ha afirmado también, en Zheng et al., documento WO 98/04247, el descubrimiento de que compuestos inhibidores de la integrina ya existentes IIb/IIIa pueden convertirse en compuestos inhibidores del VLA-4, y que los compuestos inhibidores IIb/IIIa pueden preparse por combinación de una estructura de integrina de VLA-4 única con un determinante de la especificidad de IIb/IIIa. Estos inhibidores de la adhesión celular pueden considerarse que comprenden un compuesto de fórmula: A-B, comprendiendo A un determinante de especificidad de VLA-4 que no proporciona actividad inhibidora de integrina IIb/IIIa significativa, y B es una estructura de integrina derivada de un inhibidor de IIb/IIIa. Se describe también un modelo farmacofórico tridimensional del compuesto con actividad VLA-4. Son representativos de los inhibidores así

PATENTIA ICH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telef. 515 55 50 - MADRID

derivados los compuestos de fórmulas (0.0.9) y (0.0.10):



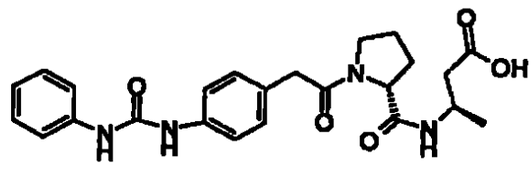
(0.0.9)



(0.0.10)

WO 98/04247.....Biogen, Inc.

Véase también Singh et al., documento WO 98/04913, que se refiere a un modelo farmacofórico tridimensional de un compuesto con actividad inhibidora de VLA-4, que comprende características definidas en una tabla de tolerancias y las tres coordenadas dimensionales x, y y z. El siguiente compuesto, representativo de los referidos, puede representarse por la fórmula (0.0.11):

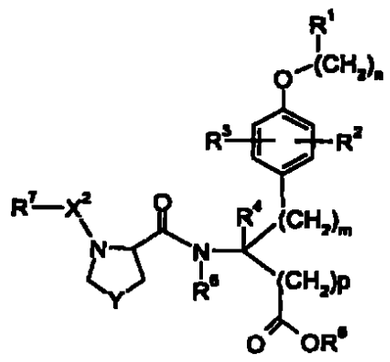


(0.0.11)

WO98/04913.....Biogen, Inc.

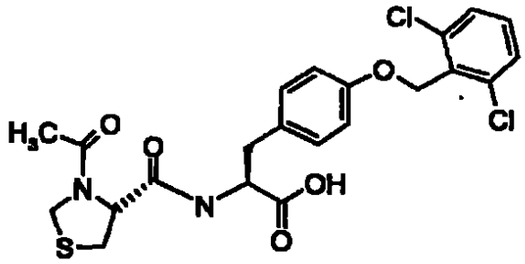
PATRICIA IGOR MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ [illegible] 13
Telél. 515 [illegible] MADRID

Otro tipo de inhibidor de la adhesión celular dependiente de VLA-4 es el descrito en Head et al., "Anti-inflammatory Tyrosine Derivatives", documento WO 98/54207, que puede representarse por la fórmula (0.0.12):



(0.0.12)

en la que R^1 es un grupo alquilo o aromático opcionalmente sustituido, X^2 es -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH- o $-S(=O)_2-$, y R^7 es un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido. Un compuesto típico de este tipo de inhibidores puede representarse por la fórmula (0.0.13):

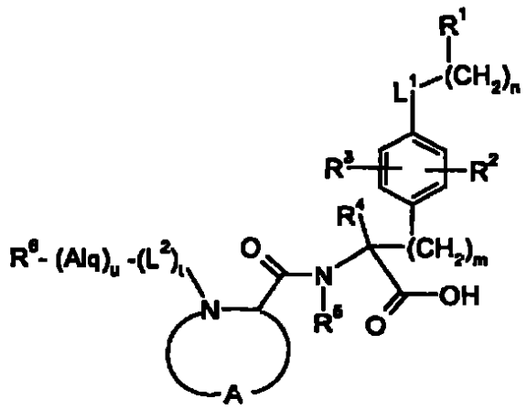


(0.0.13)

PATENTIA HOCK MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
c. Castelló, 45
Telef. 915 63 90 - MADRID

WO 98/54207.....Celltech Therapeutics Ltd.

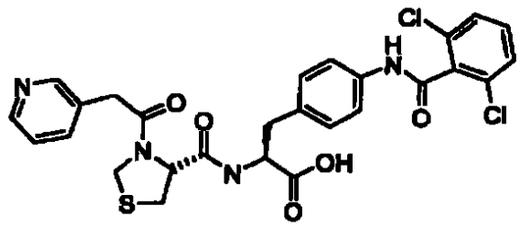
El grupo de Head ha descubierto también un grupo relacionado de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, descrito en Head et al., "Phenylalanine Derivatives Useful As Pharmaceutical Agents", documento WO 99/37618, que son de fórmula general (0.0.14):



(0.0.14)

en la que L^1 es un átomo o grupo de engarce, A es una cadena $-[C(R^7)(R^8)]_p-Y-[C(R^9)(R^{10})]_q-$, y L^2 es un grupo de engarce seleccionado de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=S)-, $-S(=O)_2$ o -C(=O)N(R'')-. Un ejemplo de este tipo de inhibidores es el compuesto de fórmula (0.0.15):

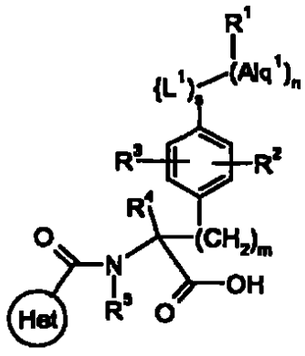
PATRICIA HOGH MORENO
INGLES Y [illegible]AN
C. [illegible]
Telél. 51[illegible] [illegible]RID



(0.0.15)

WO 99/35163....Celltech Therapeutics, Ltd.

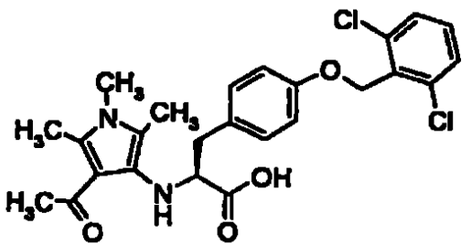
Otro grupo estrechamente relacionado de inhibidores de VLA-4 descubiertos por el grupo de Head se describe en Head et al., "Novel Phenylalanine Derivatives Useful as Integrin Antagonists", documento WO 99/37618, que se caracteriza por la fórmula general (0.0.16):



(0.0.16)

Un ejemplo representativo de estos compuestos inhibidores es el de fórmula (0.0.17):

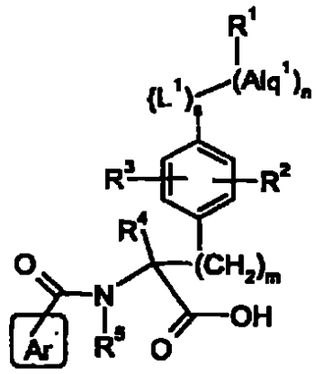
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y [illegible]AN
C/ Cartagena, [illegible]
Telef. 91[illegible]RID



(0.0.17)

WO 99/37618.....Celltech Therapeutics, Ltd.

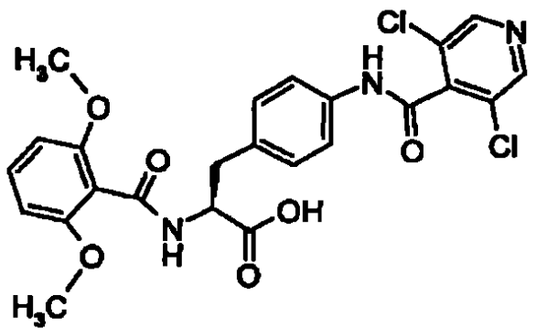
Otro grupo más de compuestos relacionados descubiertos por el grupo de Head que son inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 se describe en Head et al., "Phenylalanine Derivatives As Inhibitors of Alpha4 Integrins", documento 99/43642, y puede caracterizarse por la fórmula general (0.0.18):



(0.0.18)

Los inhibidores del tipo descrito se ilustran mediante la fórmula (0.0.19):

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/. Conde de Xiquena, 1
Telef. 91[illegible] 28010 MADRID



(0.0.19)

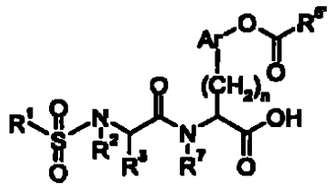
WO 99/43642....Celltech Therapeutics, Ltd.

También se ha realizado un trabajo anterior en el descubrimiento de la adhesión celular dependiente de VLA-4 por parte de Plesii y Thorsett y sus colaboradores, por ejemplo, como se decribe en Thorsett et al., "Inhibitors of Leukocyte Adhesion", documento WO 96/01544, cedido a Athena Neurosciences, Inc. Estos inhibidores comprenden inhibidores que bloquean la adhesión celular mediada por VLA-4 y se utilizan para tratar una serie de enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades cerebrales inflamatorias.

También se han descubierto inhibidores no peptídicos, es decir, moléculas pequeñas inhibidoras de VLA-4 por parte del grupo de Pleiss y Thorsett, por ejemplo como se describe en Thorsett "Carbamoyloxy Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO

PATENTES
INC.
C
Tel. DIRECT ARID

99/06390, cedido a Athena Neurosciences, Inc. Los inhibidores de este tipo pueden representarse por la fórmula general (0.0.20):



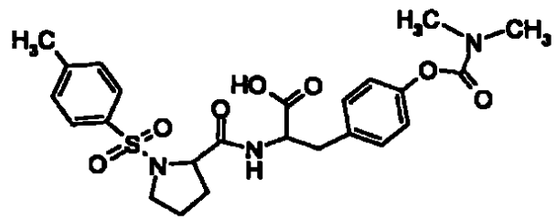
(0.0.20)

en la que R^1 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos; R^2 se define de forma similar a R^1 y puede combinarse con éste y el resto $-S(=O)_2-$ para formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R^3 se define de forma similar a R^1 y se toma opcionalmente con el átomo de nitrógeno unido a R^2 y el átomo de carbono unido a R^3 para formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido; R^7 es -H o alquilo, Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^5 es $-O-Z-NR^8R^9$ o $-O-Z-R^{12}$, en el que Z es $-C(=O)-$ o $-S(=O)_2$, R^8 y R^9 son -H o alquilo, cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^8 y R^9 pueden unirse para formar un heterociclo opcionalmente sustituido, y R^{12} es un heterociclo opcionalmente sustituido.

Un ejemplo representativo de los inhibidores de VLA-4

PATRICIA KERR MORENO
INGLES
Telef. 575 ... MADRID

anteriormente descritos es el compuesto de fórmula (0.0.21):



(0.0.21)

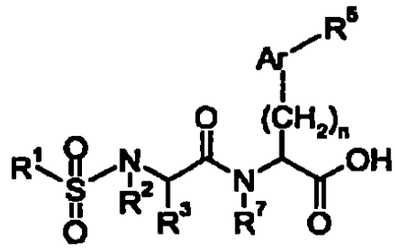
WO 99/06390....Athena Neurosciences, Inc.

En Yednock y Pleiss, "Alpha-9 Integrin Antagonists and Anti-inflammatory Compositions thereof", documento WO 99/06391 cedido a Athena Neurosciences, se describe el uso de los compuestos inhibidores del documento WO 99/06390 anteriormente citado en procedimientos de tratamiento de dolencias que implican la unión de α-9 integrina, particularmente la adhesión de macrófagos o neutrófilos. Las dolencias que se indican como susceptibles de tratamiento incluyen hiperrespuesta y oclusión de las vías respiratorias, que aparecen junto con asma crónica, proliferación celular de músculo liso en aterosclerosis, oclusión vascular a continuación de angioplastia, fibrosis y cicatrización glomerular como resultado de enfermedad renal, estenosis aórtica, hipertrofia de las membranas sinoviales en artritis reumatoide e inflamación y cicatrización que aparecen con la progresión de la colitis

PATRICIA NIEVES MORENO
INGLES Y [illegible]AN
C. [illegible]
Telef. 91[illegible]ADRID

ulcerosa y de la enfermedad de Crohn.

El grupo de Thorsett y Pleiss ha descubierto un grupo de inhibidores de VLA-4 que se describe en Thorsett et al. "Substituted Phenylalanine Type Compounds Which Inhibit Leukocye Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06431 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation, que puede representarse por la fórmula general (0.0.22):



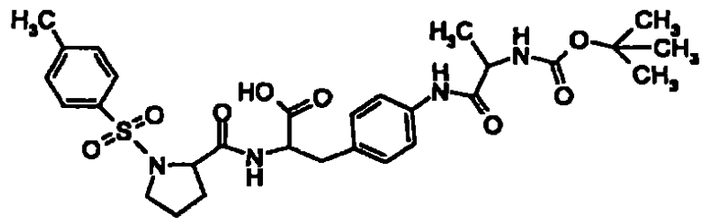
(0.0.22)

en la que R^1, R^2, R^3, R^7 y Ar tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente respecto del documento WO 99/06390; y R^5 es un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo constituido por -NHC(=O)R, alcoxiarilo, arilo, heteroarilo, -NRR', alcoxi-NRR', alquenilo, alquinilo, ariloxi, heteroariloxi, alcoxiheterociclilo, O-heterociclilo, tetrazolilo, $-NRS(=O)_2$-alquilo, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, alcoxi, amidina, -C(=O)NRR',

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y [illegible]
[illegible]
Telél. 51[illegible]ADRID

-NRC(=O)R', -S(=O)$_2$-arilo, S(=O)$_2$-heteroarilo, -NRC(=O)NRR', -NRC(=O)OR', aminocarbonil-(N-formilheterociclilo) y alquil-(C=O)NH-heterociclilo.

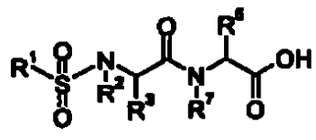
Un compuesto que ilustra el tipo de inhibidores de VLA-4 descrito es el de fórmula (0.0.23):



(0.0.23)

WO 99/06431.....Athena Neurosciences, Inc.

Se describe un grupo de compuestos inhibidores relacionado que ha sido descubierto también por el grupo de Thorsett y Pleiss en Thorsett et al., "Dipeptide and Related Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06432 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.24):

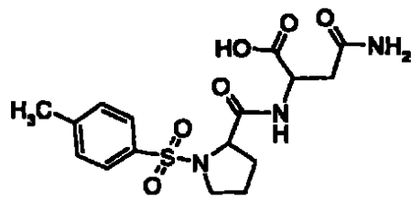


PATRICIA ROSH MORENO
MADRID

(0.0.24)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390 y WO 99/06431, y R^5 es -ALQ-X o =CH-Y, estando definidos X e Y para significar una amplia variedad de grupos, todos ellos opcionalmente sustituidos.

Un ejemplo de este tipo de inhibidor de VLA-4 es el compuesto de fórmula (0.0.25):

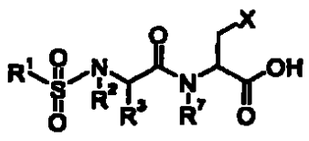


(0.0.25)

WO 99/06432....Athena Neurosciences, Inc.

Otro grupo de compuestos inhibidores de VLA-4 relacionado que ha sido descubierto también por el grupo de Thorsett y Pleiss se describe en Dappen et al, "Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06433, cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.26):

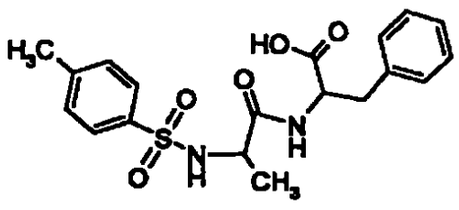
PATENTIA KOCH MORENO
INGLES Y ...AN
c ...
Telef. 5... ADRID



(0.0.26)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431 y WO 99/06432; y X es -H, -OH, acilamino, -C(=O)OH y alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, ariloxiarilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, carboxiarilo, carboxiheteroarilo, carboxiheterociclilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

El tipo de inhibidor de VLA-4 descrito en el párrafo inmediatamente anterior puede representarse por el compuesto de fórmula (0.0.27):



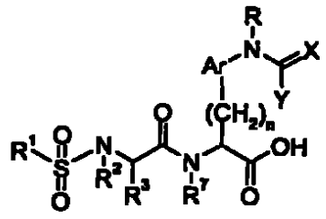
(0.0.27)

WO 99/06433....Athena Neurosciences, Inc.

Otro grupo más de compuestos inhibidores de VLA-4 relacionados que ha sido descubierto por el grupo de

PATRICIA NOGUERO MORENO
INGLES Y ...AN
c. ...
Telé... MADRID

Thorsett y Pleiss se describe en Ashwell et al., "4-Amino-Phenylalanine Type Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06434 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a Americam Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.28):

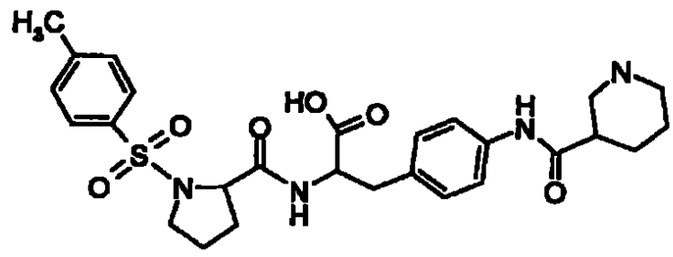


(0.0.28)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432 y WO 99/06433; y R es -H, alquilo o arilo; X es O, S o NR; e Y es NRR' o heterociclo, y todos ellos estan opcionalmente sustituidos con una amplia variedad de grupos.

Este otro tipo de inhibidor de VLA-4 puede ilustrarse mediante el compuesto de fórmula (0.0.29)

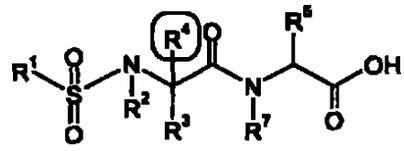
PATRICIA HIGH MORENO
Telef. bibl... MADRID



(0.0.29)

WO 99/06434.....Athena Neurosciences, Inc.

Otro grupo de inhibidores de VLA-4 estructuralmente relacionados con los grupos de inhibidores de VLA-4 descritos anteriormente, que ha sido descubierto por el grupo de Thorsett y Pleiss, se describe en Thorsett et al., "Dipeptide Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06435 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.30).



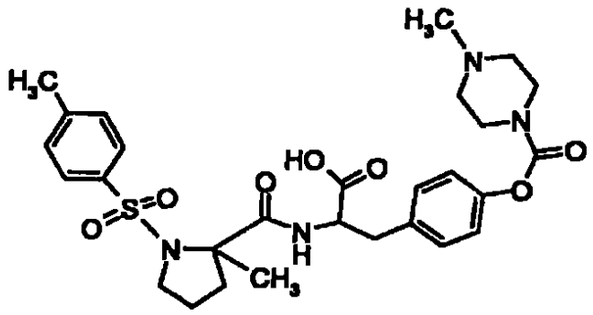
(0.0.30)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO

PATENTIA K GH
ING.
c. Cartas
Telef. 915 55 90 MADRID

99/06433 y WO 99/06434; R^3 tiene sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto del documento WO 99/06432; y R^4 es -H, y alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^1 y R^2 pueden tomarse conjuntamente, o R^2 y R^3 pueden tomarse conjuntamente, o R^3 y R^4 pueden tomarse conjuntamente para formar grupos cicloalquilo o heterociclilo.

Este tipo de inhibidor de VLA-4 puede ilustrarse mediante el compuesto de fórmula (0.0.31):



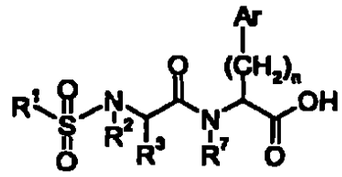
(0.0.31)

WO 99/06435.....Athena Neurosciences, Inc.

Otro grupo estructuralmente relacionado más de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, que ha sido descubierto por el grupo de Thorsett y Pleiss, se describe en Thorsett et al. "Benzyl Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento

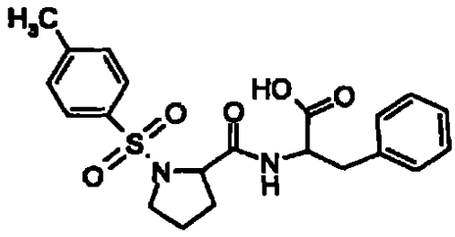
PATENTIA
INGE
Telef. 915
MADRID

WO 99/06436, cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.32):



(0.0.32)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO 99/06433 y WO 99/06434, y Ar es arilo o heteroarilo. Este tipo de inhibidor de VLA-4 puede ilustrarse mediante el compuesto de fórmula (0.0.33) :



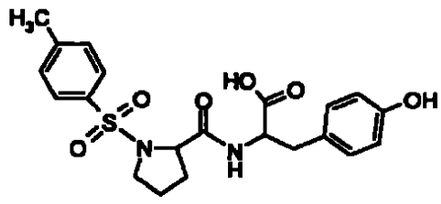
(0.0.33).

WO 99/06436.....Athena Neurosciences, Inc.

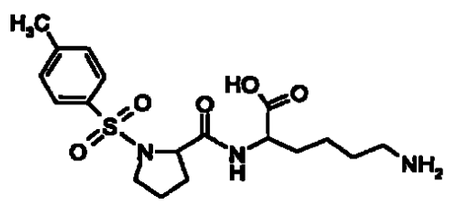
Existe otra descripción de compuestos relacionados estructuralmente con los descritos anteriormente en los

PETICIÓN Y DE MADRID
INGLÉS
Teléf. DIEGO - MADRID

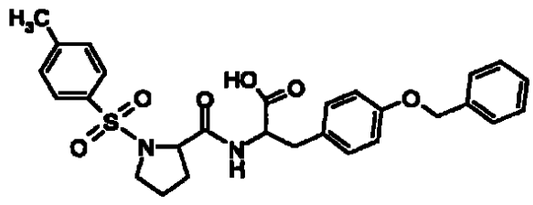
documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO 99/06433, WO 99/06434, WO 99/06435 y WO 99/06436, pero que se distinguen de ellos por múltiples salvedades, que se describen en Thorsett et al., "Sulfonylated Dipeptide Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06437. Tres de dichos compuestos inhibidores son aquellos de fórmulas (0.0.34) a (0.0.36).



(0.0.34)



(0.0.35)



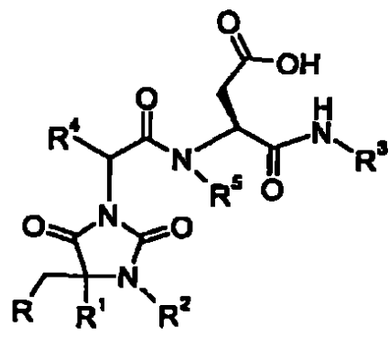
(0.0.36)

WO 99/06437....Athena Neurosciences, Inc.

El grupo de Stilz y Wehner ha descubierto una clase diferente de compuestos que poseen actividad inhibitoria con respecto a la adhesión celular mediada por VLA-4. Estos compuestos inhibidores se describen, por ejemplo, en Stilz et al., "5-Ring Heterocycles As Inhibitors of Leukocyte Adhesion and As VLA-4 Antagonists", documento EP 842943 cedido a Hoechst AG, que puede caracterizarse por la

PATRICIA HOCH MORENO
ING... Y ... AN
C... ... 13
Telé... bl... ... ADRID

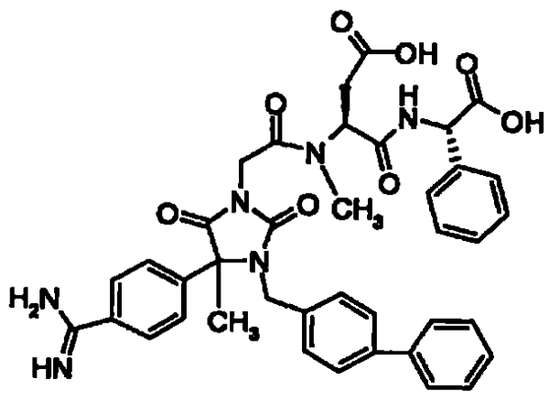
fórmula general (0.0.37):



(0.0.37)

en la que R es 4-amidofenilo, 4-guanidinofenilo, 4-aminometilfenilo, 3-aminopropilo o 3-guanidinopropilo; R^1 es metilo o bencilo; R^2 es -H, metilo, etilo, bencilo opcionalmente sustituido o naftilmetilo; R^3 es un mono-, di- o tripéptido; R^4 es -H, metilo o butilo; y R^5 es -H, alquilo, cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido. Un compuesto representativo que entra dentro del alcance de la clase anteriormente citada de inhibidores de VLA-4 es el de fórmula (0.0.38):

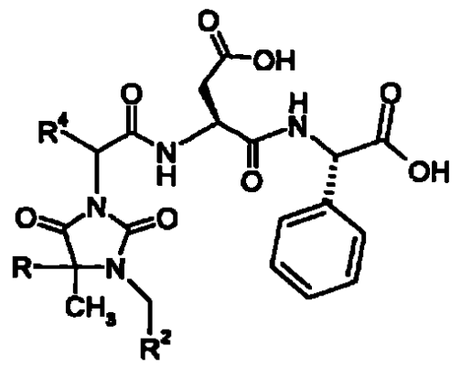
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 11,
Telef. 91[illegible] MADRID



(0.0.38)

EP 842943.....Hoechst AG

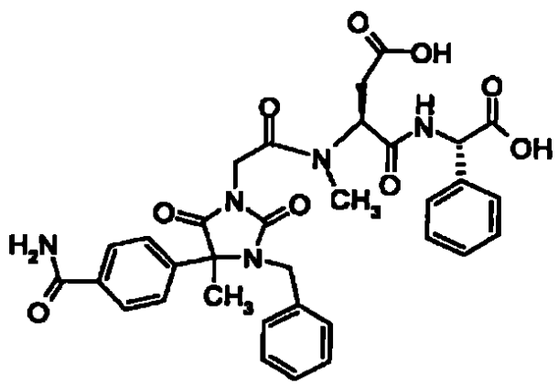
El grupo de Stilz y Wehner ha descubierto también compuestos inhibidores que son estructuralmente parecidos a los descritos en el documento anteriormente citado EP 842943, y que se describen en Stilz et al. "Heterocycles As Inhibitors of Leukocyte Adhesion and As Antagonists of VLA-4", documento EP 842944. Estos compuestos pueden caracterizarse por la fórmula general (0.0.39):



PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y
C. Cha
Telf. 91

(0.0.39)

en la que R^4 es metilo o 4-R^3-fenilo, y R^3 es 4,5-dihidroimidazol-2-ilo o -C(=O)NH_2; R^2 es fenilo, piridilo o naftilo opcionalmente sustituido; y R^4 es -H, etilo, n-butilo o isobutilo. Un ejemplo representativo de este tipo de compuesto inhibidor es el de fórmula (0.0.40):

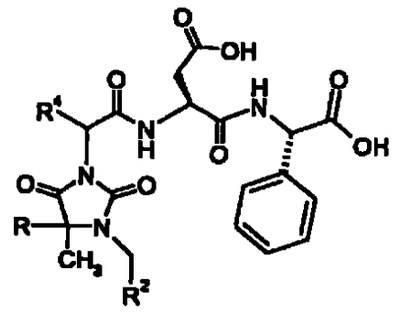


(0.0.40)

EP 842944.....Hoechst AG.

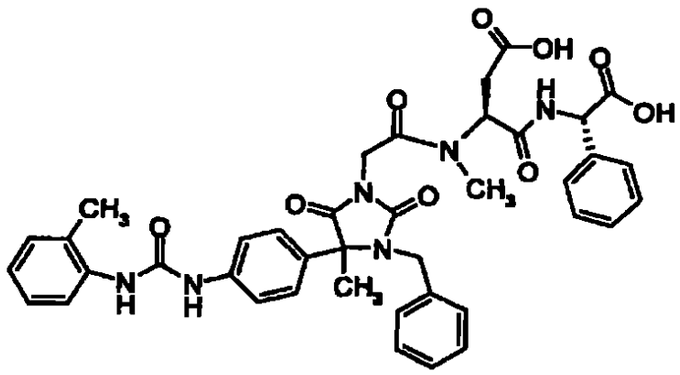
Otros compuestos inhibidores estructuralmente parecidos a aquellos del documento anteriormente descrito EP 842944, se describen en Stilz et al., EP 842945, que pueden caracterizarse por la fórmula general (0.0.41):

PATENTES
INGLES
C.
Telef. 91 ... RID



(0.0.41)

en la que R es 4-R^1-fenilo, y R^1 es -CN, $-NO_2$, $-NH_2C(=O)NH$ opcionalmente sustituido o $-NH_2C(=O)NHCH_2$; y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo representativo de este tipo de compuesto inhibidor es el del fórmula (0.0.42):



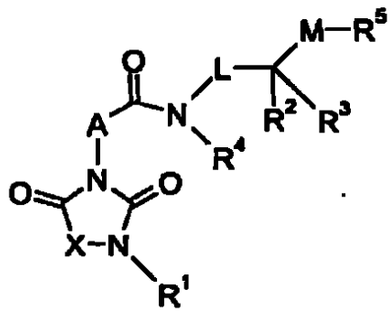
(0.0.42)

EP 842945.....Hoechst AG.

El grupo de Stilz y Wehner ha descubierto también inhibidores de la adhesión celular dependientes de VLA-4

MADRID

que se describen en Wehner et al., "Imidazolidine Derivatives with VLA-4 Antagonist Activity Useful for the Treatment of Diseases Mediated by Leukocyte Adhesion", documento EP 903353, cedido a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmBH. Los compuestos de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.43):



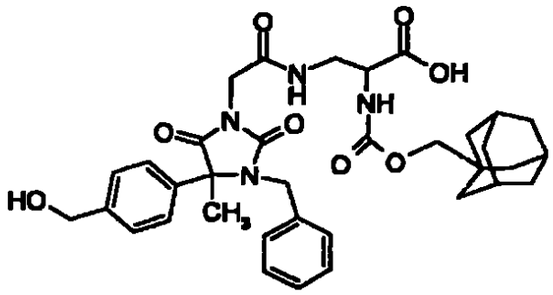
(0.0.43)

en la que A es un alquileno, alquenileno, fenileno, -fenilalquileno o alquilenfenilo- opcionalmente sustituido; L y M son un enlace o $-CH_2-$; X es $-CH(R')-$ o $-C(=CHR')-$ opcionalmente sustituido, siendo R' un alquilo, fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, indazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido; R^1 es -H, cicloalquilo, alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^6$ o $-SO_2R^6$, siendo R^6 un -H, cicloalquilo, alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; R^2 es $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$ o $-C(=O)OH$; R^3 es -H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo; y R^5 es $-C(=O)OH$, tetrazolilo,

PATENTIA
ING.
C.
Telef. MADRID

$-SO_3H$ o $-SO_2NH_2$.

Un inhibidor de VLA-4 típico que entra dentro de la clase de compuestos anteriormente descrita se ilustra mediante la fórmula (0.0.44):

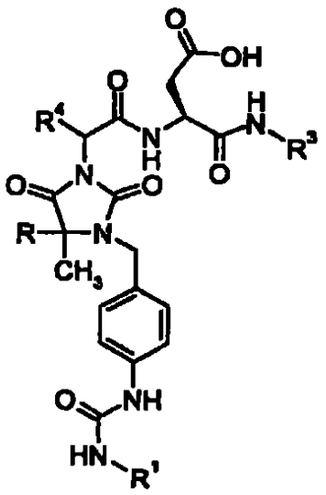


(0.0.44).

EP 903353.....Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH

Otro grupo de compuestos inhibidores estrechamente relacionados con la estructura de los anteriormente descritos, ha sido descubierto por el grupo de Stilz y Wehner y se describe en Wehner et al, "Substituted Imidazolidine Derivatives with VLA-4 Antagonist Activity", documento EP 918059. El citado grupo puede ilustrarse mediante la fórmula general (0.0.45):

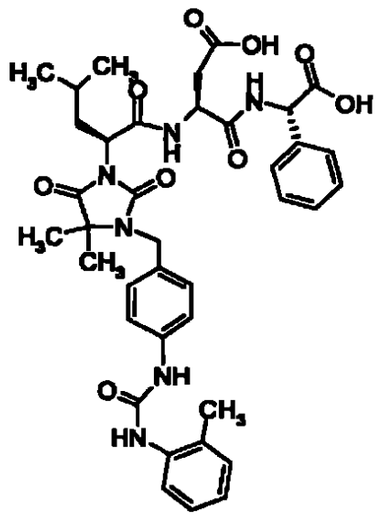
PATENTES
ING.
Teléf. 519
MADRID



(0.0.45)

en la que R es metilo o fenilo, R^1 es terc-butilo, propilo, isopropilo, bencilo, ciclohexilo o fenilo opcionalmente sustituido, R^3 es adamantilo, $-CH(CH_3)CH_2C(C=O)OH$, $-CH(fenil)CH_2C(=O)OH$ o $-CH(fenil)CH_2C(=O)OH$ opcionalmente sustituido; y R^4 es -H o isobutilo. Un ejemplo de un compuesto que ilustra esta clase de inhibidores de VLA-4 es el de fórmula (0.0.46):

PATENTES
INGENIERIA
Teléf. 5

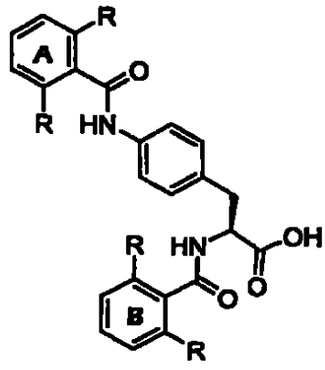


(0.0.46)

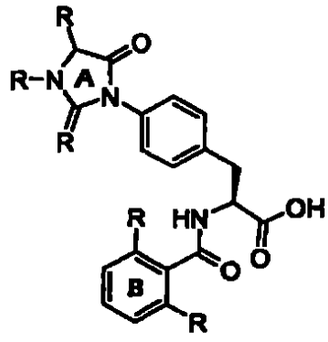
EP 918059....Hoechst Marion Roussel Deutschland GmBH.

Otra clase más de inhibidores de VLA-4 ha sido descubierta por el grupo de Chen, por ejemplo como se describe en Chen et al, "Novel B-Aroulphenylalanine Derivatives As Integrin Antagonists", documento WO 99/10312 cedido a F. Hoffman-La Roche AG. Esta clase de inhibidores puede ilustrarse mediante las fórmulas generales (0.0.47) y (0.0.48):

PATENTIA
ING.
C
Telef. bib
MADRID

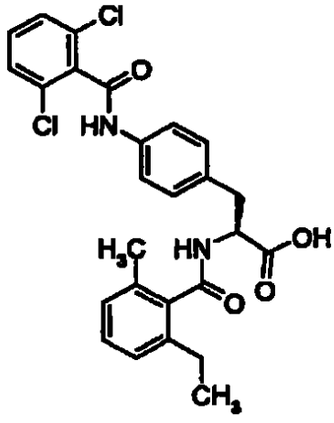


(0.0.47)



(0.0.48)

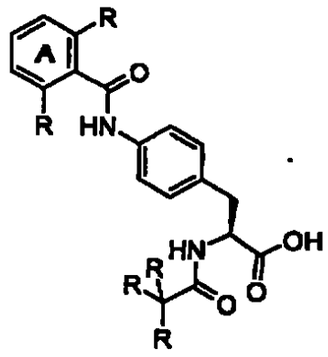
existiendo dos subclases de compuestos basados en diferentes anillos A como se muestra anteriormente. Además, los anillos A y B pueden reemplazarse por diversos heterociclos, aunque se prefiere un anillo B ortosustituido. Un ejemplo representativo de compuesto que entra dentro de esta clase de inhibidores es el de fórmula (0.0.49):



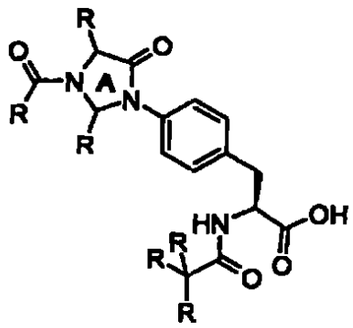
(0.0.49)

PATENTES
ING.
Teléf.
MADRID

Un grupo estrechamente relacionado de inhibidores descubierto por el grupo de Chen se describe en Chen et al., documento WO 99/10313 cedido a F. Hoffman-La Roche AG, que puede ilustrarse mediante las fórmula generales (0.0.50) y (0.051):



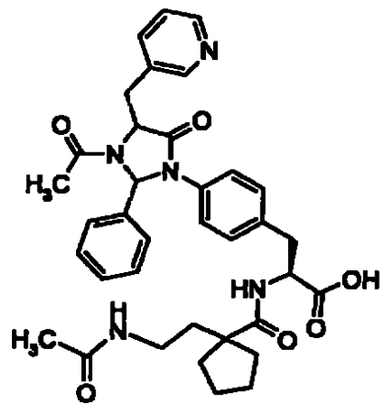
(0.0.50)



(0.0.51)

existiendo dos subclases de compuestos como se describen anteriormente en el caso de las fórmulas (0.0.47) y (0.0.48). Además, los tres grupos R unidos al engarce amida se combinan para formar un centro cuaternario. Un compuesto típico representativo de los inhibidores de VLA-4 de esta clase es el de fórmula (0.0.52):

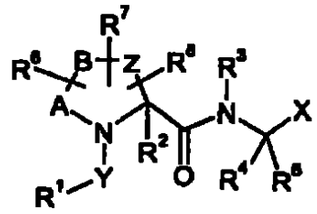
PAT...
ING...
c. ...
Telef. 51...ORID



(0.0.52)

WO 99/10313.....F. Hoffman-La Roche AG.

Otra clase más de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 es la descubierta por Hagmann y colaboradores, como se decribe en Durette y Hagmann, "Heterocyclic Amide Compounds as Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 98/53814, que se concedió a Merck & Co, Inc. Esta clase de compuestos puede ilustrarse mediante la fórmula general (0.0.53):

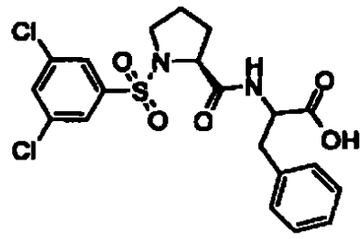


(0.0.53)

en la que X es -C(=O)OH o isóstero de ácido, Y es -C(=O) o -S(=O)$_2$; de R^1 a R^8 se seleccionan de una amplia variedad

PATRICIA [illegible] MORENO
ING...S Y ...AN
C. ...gena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

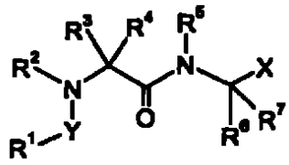
de sustituyentes bien conocidos; y A, B y Z se seleccionan de modo que proporcionan heterociclos de diferentes tipos y tamaños de anillo. Un ejemplo de un compuesto inhibidor que es representativo de esta clase es el de fórmula (0.0.54):



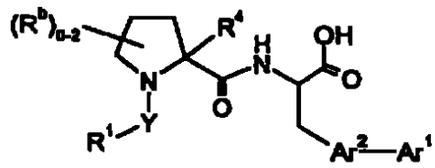
(0.0.54)

WO 99/53814....Merck & Co., Inc.

Otra clase de compuestos inhibidores estructuralmente relacionados descubiertos por el grupo de Hagmann se describe en Durette et al. "Biarylalkanoic Acids As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 98/53817 cedido a Merck & Co., que puede ilustrarse mediante las fórmulas generales (0.0.55) y (0.0.56):



(0.0.55)

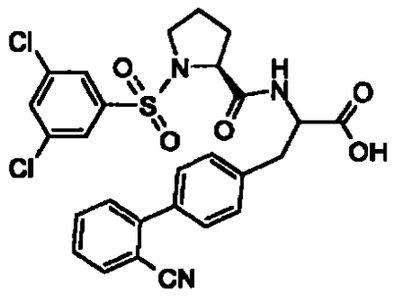


(0.0.56)

en las que X, Y y de R^1 a R^7 tienen sustancialmente el mismo

PATENTES Y MARCAS
INGENIERO LUGAN
c/ [illegible], 113
Teléf. 515 [illegible] - MADRID

significado que el definido anteriormente para la fórmula (0.0.53), excepto porque R^2 y R^3 pueden tomarse conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N; y R^5 es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo representativo de compuesto que entra dentro del alcance de esta clase de inhibidores de VLA-4 es el de fórmula (0.0.57):

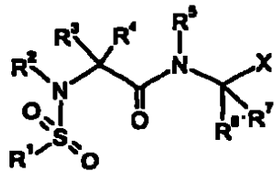


(0.0.57)

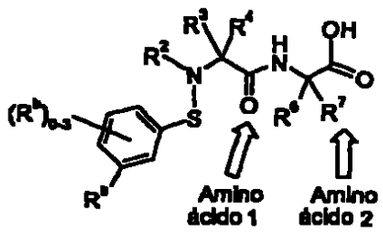
WO 98/53817.....Merck & Co., Inc.

Otra clase de compuestos inhibidores descubierta por el grupo de Hagmann, y relacionados estrechamente en cuanto a su estructura a los descritos inmediatamente antes, se describe en Durette et al,. "Sulfonamides As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 98/53818 cedido a Merck & Co., Inc. Estos compuestos pueden ilustrarse mediante las fórmulas generales (0.0.57) y (0.0.58):

PATENTES Y MARCAS ... INC ... RID

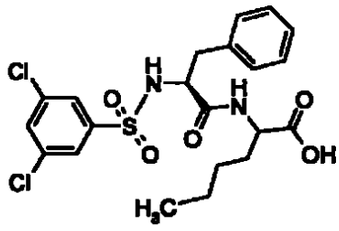


(0.0.57)



(0.0.58)

en las que R^b y de R^1 a R^7 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Un compuesto inhibidor representativo que entra dentro de la clase anteriormente descrita es el de fórmula (0.0.59):



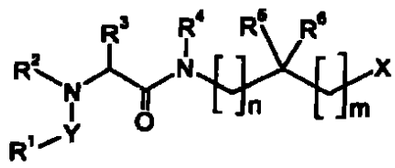
(0.0.59)

WO98/53818.....Merck & Co., Inc.

Otra clase más de compuestos inhibidores de VLA-4 estructuralmente relacionados con los descritos anteriormente ha sido descubierta por el grupo de Hagmann y se describe en Delaszlo, "Azapeptide Acids As Cell

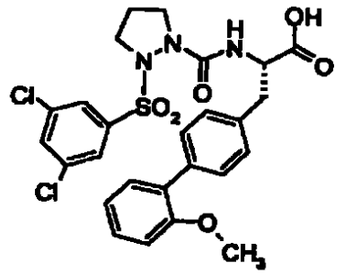
PATENTES ... INGENIERO ... INGL... Y ...LTMAN ... MADRID Telef. ...

Adhesion Inhibitors", documento WO 99/20272. Esta clase de inhibidores puede ilustrarse mediante la fórmula general (0.0.60):

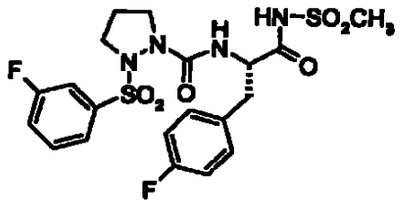


(0.0.60).

en la que m y n son de 0 a 2, y X, Y y de R^1 a R^6 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Los compuestos inhibidores representativos que entran dentro de la clase anteriormente descrita son aquellos de fórmulas (0.0.61) y (0.0.62):



(0.0.61)



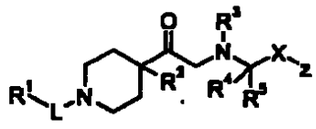
(0.0.62)

WO 99/20272.....Merck & Co., Inc.

Otra clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 descubierta por el grupo de Hagmann se describe en Delaszlo y Hagmann, "4-Substituted-4-Piperidine Carboxamide Derivatives Useful in the Treatment

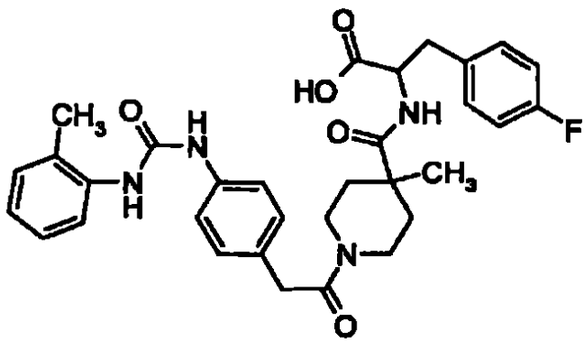
PAT. ... 40
ING... ...AN
C/. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

of Asthma, Inflammation and Multiple Sclerosis", documento WO 99/25685, cedido a Merck & Co., Inc. Los compuestos de esta clase pueden ilustrarse mediante la fórmula general (0.0.63):



(0.0.63)

en la que X es un enlace o un átomo de carbono sustituido; Z es -C(=O)OH o isóstero de ácido, L es -C(=O)-, -S(=O)$_2$-; y de R^1 a R^3 tienen sustancialmente el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Un compuesto inhibidor típico de VLA-4 de esta clase es el de fórmula (0.0.64):

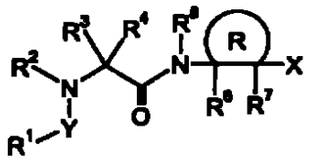


(0.0.64)

WO 99/25685.....Merck & Co., Inc.

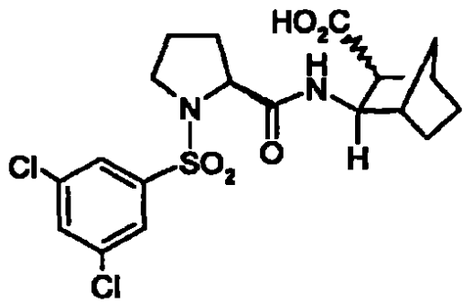
PAT. ... 10
... MIAN
c/ Cartagena, 113
Telf. 519 69 90 - MADRID

Otra clase de inhibidores de VLA-4 estrechamente relacionada en cuanto a su estructura con los descritos anteriormente se describe en Chang et al. "Cyclic Amino Acids As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 99/26615 cedido a Merck & Co., Inc. Los compuestos inhibidores de esta clase se ilustran mediante la fórmula general (0.0.65):



(0.0.65)

en la que R indica el tamaño del anillo y X, Y y de R^1 a R^7 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor de esta clase es el de fórmula (0.0.66):

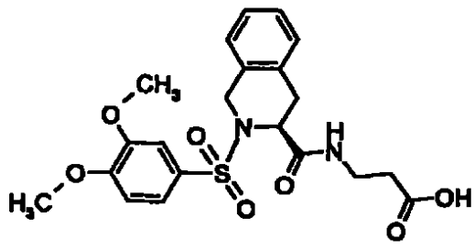


(0.0.66)

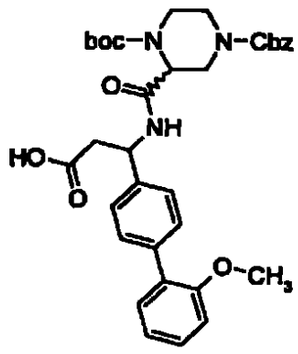
ING... c Cartagena, 113 Teléf. 519 59 90 - MADRID

WO 99/26615.....Merck & Co., Inc.

Se ha descubierto una clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 que se diferencia de los descritos en el documento WO 98/53814 descrito anteriormente sólo con respecto al aminoácido terminal, que es un β-aminoácido. Consiguientemente, puede hacerse referencia a la fórmula general (0.0.53) anterior. Estos β-aminoácidos se describen en Durette et al. "Substituted β-Alanine Derivatives As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 99/26921, cedido a Merck & Co., Inc. Los inhibidores típicos de este tipo se ilustran mediante las fórmulas (0.0.67) y (0.0.68):



(0.0.67)



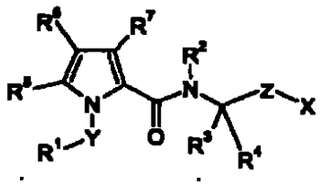
(0.0.68)

WO 99/26921.....Merck & Co., Inc.

Otra clase más de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 relacionados estructuralmente con los descritos anteriormente ha sido descubierto por el grupo de Hagmann y se describe en Chang et al. "Substituted

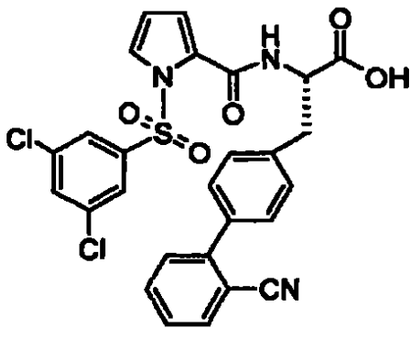
PATENTES EN MADRID
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 68 90 - MADRID

Pyrrole Derivates As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 99/26922, cedido a Merck & Co., Inc. Esta clase de inhibidores se ilustra mediante la fórmula general (0.0.69):



(0.0.69)

en la que Y y de R^1 a R^7 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para la fórmulas (0.0.55) y (0.0.56), y X y Z tienen el mismo significado que el definido anteriormente para la fórmula (0.0.63), excepto porque los significados están invertidos debido a que -X-Z- (en 0.0.63) se ha cambiado a -Z-X- en (0.0.69). Un ejemplo de compuesto inhibidor que entra dentro de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.70):

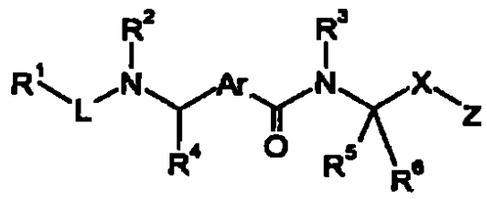


(0.0.70)

PATENTES E MARCAS
INGELS Y ...
c. ...
Telél. ... MADRID

WO 99/26922....Merck & Co., Inc.

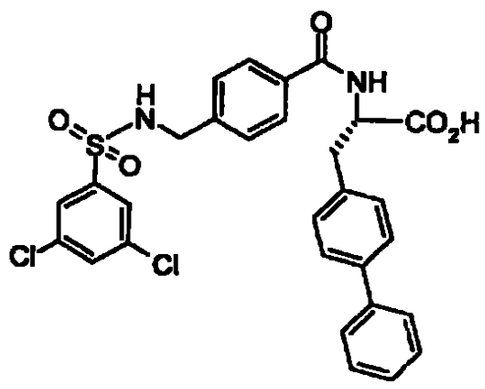
Otra clase de compuestos inhibidores de VLA-4 descubierta por el grupo de Hagman, y estrechamente relacionada con los anteriores, es la descrita en Delaszlo y Hagmann, "Para-Aminomethylaryl Carboxamide Derivatives", documento WO 99/26923, cedido a Merck & Co., Inc., y que puede representarse mediante la fórmula general (0.0.71):



(0.0.71)

en la que L, X, Z y de R^1 a R^6 tienen sustancialmente el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Ar es un resto arilo o heteroarilo 1,4 sustituido. Un compuesto típico que entra dentro del alcance de esta clase de inhibidores de VLA-4 se ilustra mediante la fórmula (0.0.72):

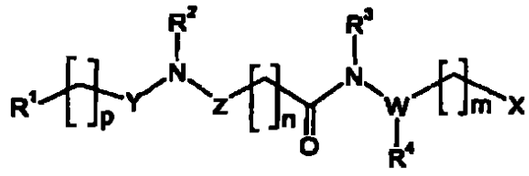
FACULTAD DE ... INGLES Y ... c. Cartagena, 113 Teléf. 519 53 90 - MADRID



(0.0.72)

WO99/26923....Merck & Co., Inc.

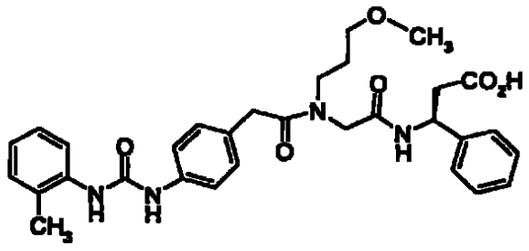
Un grupo diferente ha descubierto una nueva clase de antagonistas de VLA-4 que se describe en Wattanasin y Von Matt, "VLA-4 Antagonists", documento WO 99/37605, cedido a Novartis. Los compuestos inhibidores de esta nueva clase pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.73):



(0.0.73)

en la que Y es -C(=O)-, -S(=O)$_2$- o -P(=O)$_2$-; Z es -(CH$_2$)$_s$-, -CHR- o -NR-; W es -CH- o -N-; X es -C(=O)OH o isostéro de ácido; y de R^1 a R^4 son una amplia variedad de sustituyentes habituales. Un ejemplo representativo de inhibidor de VLA-4 de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.74):

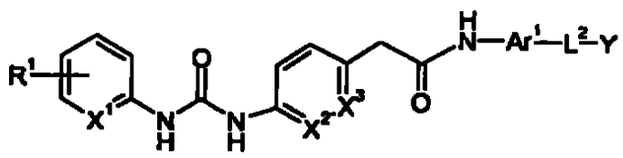
PATENTES MARCAS MORELLÓN
INGELS Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telef. 91 563 99 90 - MADRID



(0.0.74)

WO 99/37605....Novartis.

Otro grupo diferente ha descubierto otra nueva clase de compuestos que inhiben la adhesión celular dependiente de VLA-4, que se describe en Astles et al, "Substituted Anilides and Their Use in the Treatment of Various Disease States including inflammation, arthritis and atherosclerosis", documento WO 99/23063, cedido a Rhone-Poulenc Rorer Ltd. Esta clase de inhibidores de VLA-4 puede representarse mediante la fórmula general (0.0.75):

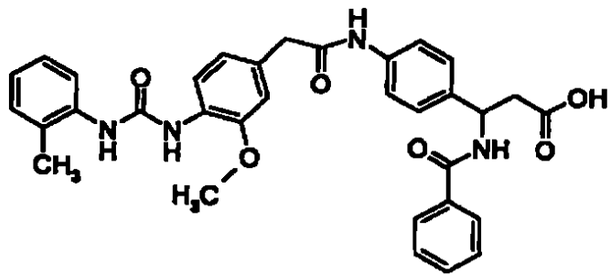


(0.0.75).

en la que X^1, X^2 y X^3 son -N- o -CR-; Ar^1 es arilo o heteroarilo; L^1 es una unión alquileno opcionalmente sustituida; Y es carboxi, un bioisóstero de ácido o -C(=O)NRR; y R^1 es -H, halo, -OH, alquilo inferior o alcoxi

INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

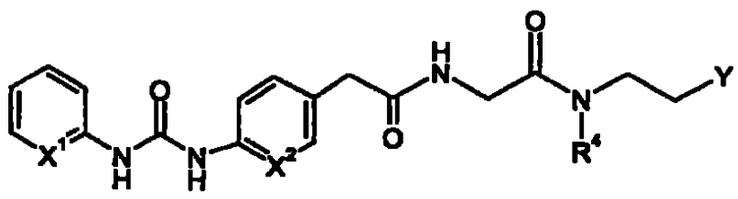
inferior. Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor que entra dentro de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.76):



(0.0.76)

WO 99/23063....Rhone Poulenc Rorer Ltd.

Otra clase de inhibidores de VLA-4, que está estrechamente relacionada en cuanto a su estructura con los descritos inmediatamente antes, se describe en Artles et al. "Biaryl β-Alanine Derivatives Useful As VLA-4 Antagonists", documento WO 99/33789, cedido a Rhone-Poulenc Rorer Ltd. Los miembros de esta clase de inhibidores pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.77):

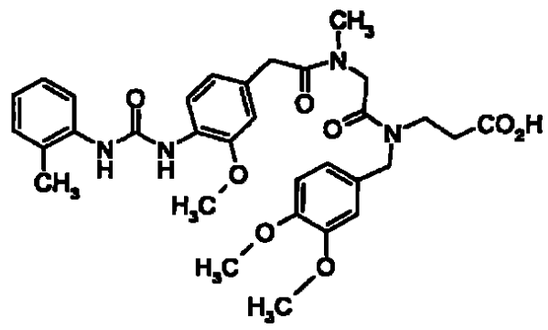


(0.0.77)

en la que X^1, X^2 e Y tienen el mismo significado que el

ING... Y AL...AN
c. Cartagena, 113
Telél. 519 59 90 - MADRID

definido anteriormente para la fórmula (0.0.75). R^4 es arilo o heteroarilo o alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor dentro de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.78):



(0.0.78)

WO 99/33789.....Rhone Poulenc Rorer Ltd.

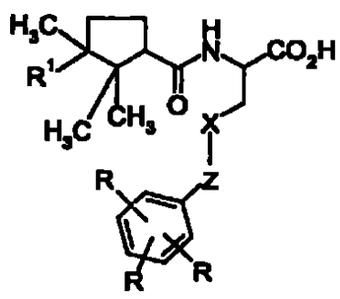
Otro grupo diferente ha descubierto también una nueva clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, que se describe en Lobl et al. "Cyclic Peptide Inhibitors of β_1 and β_2 Integrin-Mediated Adhesion", documento WO 96/40781, cedido a Tanabe Seiyaku Co., Ltd. Los inhibidores son péptidos cíclicos que contienen un ácido libre.

WO 96/40781.....Tanabe Siyaku Co., Ltd.

Otra clase de inhibidores de VLA-4 descubiertos por el mismo grupo se describe en Lobl et al, "Inhibitors of

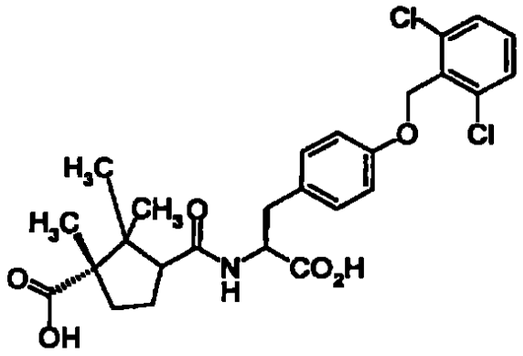
PAT. ... INGLES Y ... c. Cartagena, 113 Teléf. 519 69 90 - MADRID

$\alpha_1\beta_4$ Mediated Cell Adhesion", documento WO 98/58902, cedido a Tanabe Seiyaku Co., Ltd. y a Pharmacia & Upjohn Company. Los miembros de esta otra clase de inhibidores de VLA-4 pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.79):



(0.0.79)

en la que R' es ácido o amida; X es fenilo y Z es amida o éter metilénico. Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor de esta clase es el de fórmula (0.0.80):

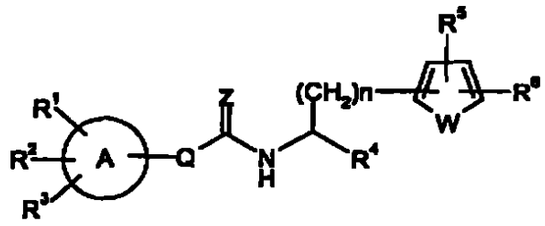


(0.0.80)

WO 98/58902.....Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

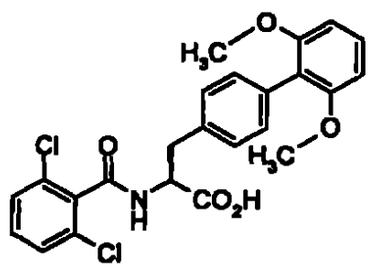
PATENTES Y MARCAS
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

Otra clase de inhibidores de VLA-4 descubierta por el mismo grupo se describe en Sircar et al., "Inhibitors of α4 Mediated Cell Adhesion", documento WO 99/36396, cedido a Tanabe Seiyaku Co., Ltd. Los miembros de esta clase de inhibidores de VLA-4 pueden caracterizarse por la fórmula general (0.0.81):



(0.0.81)

en la que de R^1 a R^6, excepto R^4, se seleccionan de una amplia variedad de grupos sustituyentes comunes; R^4 es ácido, isóstero de ácido o amida; A es arilo o heteroarilo; Q es un enlace, -C(=O)- o alquileno sustituido; n es de 0 a 2; y W es -O-, -S-, -CH=CH- o -N=CH-. Un miembro representativo de esta clase de inhibidores de VLA-4 se ilustra mediante la fórmula (0.0.82):



Telé. bibliot. - MADRID

(0.0.82)

WO 99/36393.....Tanabe Siyaku Co., Ltd.

Otro grupo diferente ha descubierto también una nueva clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, que se describen en Kogan et al., "Process to Inhibit Binding of the Integrin alpha 4 beta 1 to VCAM-1 or Fibronectin", documento WO 96/00581, cedido a Texas Biotechnology Corporation. Esta clase de antagonistas de VLA-4 comprende péptidos cíclicos de 5 a 13 residuos modelados según una porción del péptido CS1, que contiene también un ácido libre.

WO 96/00581.....Texas Biotechnology Corporation

Otro grupo diferente más ha descubierto también una nueva clase de antagonistas de VLA-4, que se describe en Dutta, "Fibronectine Adhesion Inhibitors", documento WO 95/20216 cedido a Zeneca Limited. Esta clase de inhibidores de VLA-4 comprende péptidos cíclicos que contienen un ácido libre.

WO 96/00581.....Zeneca Limited.

Se describe una clase relacionada de antagonistas de VLA-4 descubierta por el mismo grupo en Dutta, "Cyclic Tetrapeptide Dimers Useful As Fibronectin Inhibitors", documento WO 97/02289, cedido a Zeneca Limited. Esta clase de antagonistas de VLA-4 comprende péptidos diméricos cíclicos en los que un péptido 1 y un péptido 2, que

PATENTES
INGENIAN
c. Cartagena, 113
Telef. 91 563 99 90 - MADRID

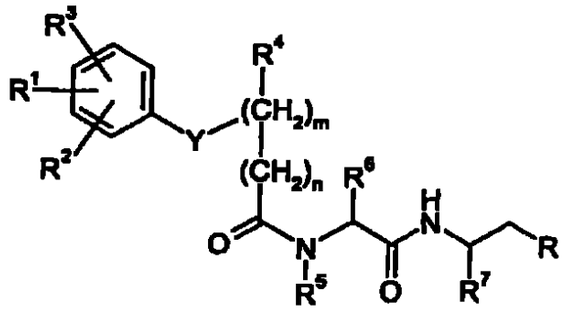
representan independientemente un tetrapéptido, se yuxtaponen en orientación paralela o antiparalela por medio de dos restos ligantes L1 y L2,

WO 97/02289 Zeneca Limited

Otra clase relacionada de antagonistas de VLA-4 descubierta por el mismo grupo se describe en Dutta, "Cyclic Octapeptide Derivatives That Are Integrin Antagonists", documento WO 97/49731, cedido a Zeneca Limited. Esta clase de antagonistas de VLA-4 comprende una serie de octapéptidos cíclicos que contienen un ácido libre.

WO 97/49731.....Zeneca Limited

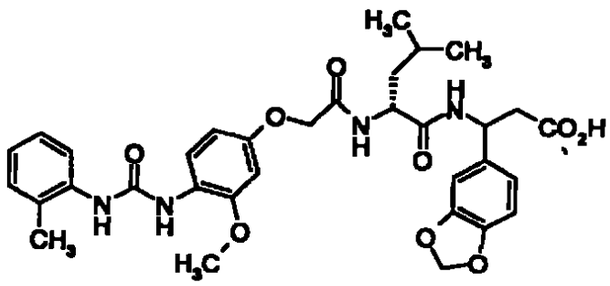
El mismo grupo ha descubierto también una clase no peptídica de antagonistas de VLA-4 que se describe en Brittain y Johnstone, "Chemical Compounds", documento WO 99/24398, cedido a Zeneca Limited. Los miembros de esta clase pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.83).



PATENTES ELZABURU MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ ... 28013
Teléf. ... MADRID

(0.0.83)

en la que Y es -O-, -S-, o -S(=O)$_2$-; R' es urea; R'' es ácido o isóstero de ácido; y m es 0 ó 1 y cuando m es 0, entonces n es de 1 a 4, y cuando m es 1, entonces n es 0. Un miembro representativo de esta clase de antagonistas de VLA-4 se ilustra mediante la fórmula (0.0.84):



(0.0.84)

WO 99/24398.....Zeneca Limited

Ninguna de las referencias discutidas anteriormente describe o sugiere los compuestos de la presente invención.

A pesar de los avances en la técnica anteriormente descritos con respecto de los inhibidores de la adhesión celular mediada por VLA-4, el experto en la técnica reconocerá rápidamente que los inhibidores peptídicos tienden a una baja absorción y un baja solubilidad y están sometidos al metabolismo in vivo (tanto sistémica como localmente cuando se administran directamente en el pulmón), reduciendo su oportunidad de afectar apreciablemente el curso de una enfermedad inflamatoria,

PATENTES M.A.E. MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telé: 5[illegible]90 - MADRID

72

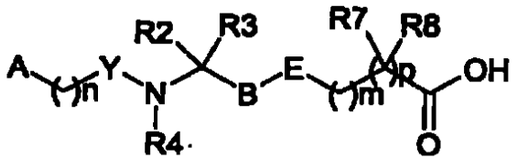
respiratoria o autoinmune.

Aquellos de los antagonistas de VLA-4 anteriormente descritos que son no peptídicos, es decir, que pueden considerarse como moléculas pequeñas, pueden por lo tanto evitar las tendencias de los agentes peptídicos como se discutió anteriormente. Sin embargo, para los antagonistas de VLA-4 de molécula pequeña conocidos en la técnica, como se describieron con detalle anteriormente, no se ha establecido todavía que posean niveles suficientemente altos de la potencia deseada con bajos niveles de efectos secundarios aceptables, junto con unos perfiles farmacocinéticos y de adsorción adecuadamente manejables, tales como los que posibilitarían que tales compuestos se conviertieran en agentes terapéuticos adecuados para uso en el tratamiento de las enfermedades y dolencias discutidas en la presente. Consiguientemente, existe todavía en la técnica la necesidad de agentes terapéuticos no peptídicos o semipeptídicos que puedan tratar o prevenir eficazmente dichas dolencias patológicas.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que inhiben la adhesión celular dependiente de VLA-4 en un mamífero. La presente invención se refiere por ello a un compuesto de fórmula (1.0.0):

PATRICIA ISERN MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C. [illegible], 11 1
Telé. [illegible] - MADRID



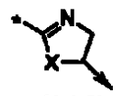
(1.0.0)

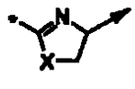
y a sales y otros derivados de profármacos de éste farmacéuticamente aceptables, en la que:

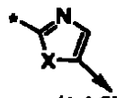
-A es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo como el definido anteriormente; estando el citado alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con 0 a 3 R^9; o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9;

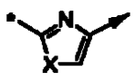
-B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:

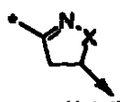
PAT... ...ENO
...GL... ...MAN
c/ ...tagena, 113
Telé... ...90 - MADRID

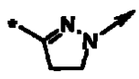

(1.1.0)

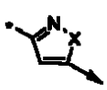

(1.1.1)


(1.1.2)

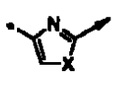

(1.1.3)

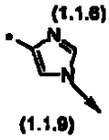

(1.1.4)

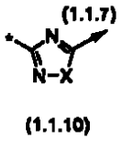

(1.1.5)

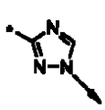

(1.1.6)

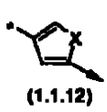

(1.1.7)


(1.1.8)

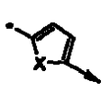

(1.1.9)

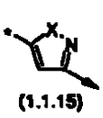

(1.1.10)


(1.1.11)

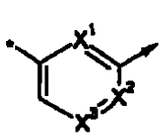

(1.1.12)

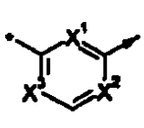

(1.1.13)

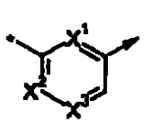

(1.1.14)

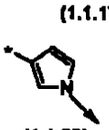

(1.1.15)

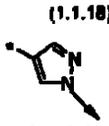

(1.1.16)

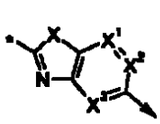

(1.1.17)


(1.1.18)


(1.1.19)


(1.1.20)


(1.1.21)


(1.1.22)

en el que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto

PAT... ING ... c. ...tagena, 113
Telf. 519 ... 90 - MADRID

representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.23) al resto "CR^2R^3" de la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.23) al resto "E" de la fórmula (1.0.0). Cada una de las fórmulas (1.1.0) a (1.1.23), con la excepción de las fórmulas (1.1.10), (1.1.17) y (1.1.23), puede estar opcionalmente sustituida con R^9;

-E es un enlace sencillo, -O-, $-NR^{10}-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-S(=O)_q-$, $-CR^{11}R^{12}NR^{10}-$, o $-CR^{11}R^{12}-$;

-X es -O-, -C(=O)-, $-S(=O)_q-$ o $-NR^{10}-$;

-X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por CH, CR^9 o N;

-Y es un enlace sencillo, -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(=O)_2-$;

-k es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-m es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1;

PATENTES
INGLES Y
c. Caragena, 13
Teléf. 519 - MADRID

-n es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-p es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1, con la condición de que p debe seleccionarse como 1 cuando B se selecciona como la fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.11);

-q es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-r es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-R^1 y R^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquenilo (C_2-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14}) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heterocíclico como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-OR^3 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SR^3 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SO_2R^3 sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heteroarilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo arilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13};

Telef. 519 59 90 - MADRID

-con la condición de que-

R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, o se toman conjuntamente como se define a continuación, o uno de ellos se toma conjuntamente con R^4 como se define a continuación, en cuyo caso el otro tiene el significado de hidrógeno o metilo;

-R^2 y R^3 se toman conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{11}, o

-R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4 y los átomos de carbono y nitrógeno a los que están respectivamente unidos para formar un grupo heteroarilo o hetericiclilo, como se define en la presente, sustituido con 0 a 3 R^{11};

-R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con R^{11}, o R^4 puede tomarse conjuntamente con R^2 o R^3 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

-R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CF_3, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, estando el citado alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{11};

Telef. 519 58 90 - MADRID

-R^7 es alquilo (C_1-C_6), $(CH_2)_1OR^5$, $(CH_2)_1NR^6C(=O)R^5$, $(CH_2)_1NR^6C(=O)OR^5$, $(CH_2)_1NR^6SO_2R^5$, $(CH_2)_1NR^6R^5$, F, CF_3, OCF_3, arilo sustituido con 0 a 3 R^9, heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9, heteroarilo sustituido con 0 a 3 R^9, cicloalquilo sustituido con 0 a 3 R^9, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^8 para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^{11} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

-R^8 es hidrógeno, F, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_6);

-R^9 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), ciano, $(CH_2)_1OH$, $C(=O)R^5$, $(CH_2)_1C(O)NR^5R^6$, $(CH_2)_1NR^5R^6$, $(CH_2)_1NR^5SO_2R^6$, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^5R^6$, $(CH_2)_1C(=O)OR^5$; cuando R^9 está unido a un átomo de carbono saturado, R^9 puede ser =O o =S; cuando R^9 está unido a un átomo de azufre, R^9 puede ser =O;

-R^{10} es hidrógeno, $C(=O)R^5$, $C(=O)OR^5$, alquilo (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o SO_2R^5;

-R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), $NR^6C(=O)R^5$, $NR^6SO_2R^5$, NR^6R^5, CF_3, F, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcoxi; o R^{11} puede tomarse conjuntamente con R^{12} para

PATENTES
INGLES Y
c/. Cartagena,
Teléf. 515 59 90 - MADRID

formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

-R^{11} se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), $-NR^5R^5$, $-C(=O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $C(=O)R^5$, $NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)R^6$, $C(=O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)OR^6$ y $SO_2NR^5R^5$.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la presente invención, como se describieron anteriormente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable del(de los) citado(s) compuesto(s), siendo la cantidad presente del(de los) citado(s) compuesto(s) eficaz para prevenir, inhibir, suprimir o reducir la adhesión celular y los procesos patogénicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que, además de contener un compuesto de la presente invención, comprenden uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo constituido esencialmente por corticosteroides antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, agentes antiasmáticos y agentes inmunosupresores.

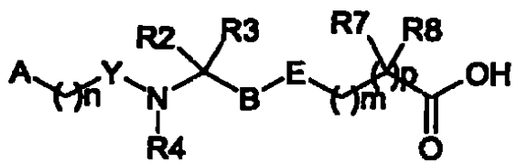
INGLES
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

La presente invención se refiere además a un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, autoinmunes o respiratorias mediante la inhibición de la adhesión celular y de los procesos patológicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4, que comprende administrar a un mamífero necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y respiratorias, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, asma, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo del huésped después de un trasplante de órganos, aterosclerosis y otras enfermedades mediadas por el VLA-4 o asociadas a él.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la adhesión celular y los procesos patogénicos consiguientes mediados por VLA-4. Estos compuestos, que son por ello útiles en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y respiratorias, pueden ilustrarse mediante la fórmula (1.0.0):

PATENTES
INGLES Y AL
c/. Cartagena,
Telef. 519 59 90 - MADRID



(1.0.0)

Para los compuestos de fórmula (1.0.0), el grupo terminal identificado como A tiene el significado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9; o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales A^1-$NHC(=O)NH$-A^2-, A^1-$NHC(=O)O$-A^2-, A^1-$OC(=O)NH$-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-$NHC(=O)$-A^2-, A^1-$C(=O)NH$-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$CH(R^1)$-O-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_rNH$-A^2-, A^1-$NH(CH_2)_r$-A^2- y A^1-$(CH_2)_r$-$S(=O)_q$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; estando el citado grupo arilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9.

El término "alquilo" como se utiliza con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria, y tanto si se utiliza por separado como combinado, representa un radical alquilo de cadena lineal

PATENTES E INGENIO
INGELMO Y ALBIAN
c/ Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono, habitualmente de 1 a 6, pero a menudo de 1 a 4, átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no están limitados a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo.

El término "cicloalquilo" como se utiliza con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, y tanto si se utiliza por separado como combinado, representa un radical alquilo cíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo" como se utiliza con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, se entiende que representa un grupo aromático carbocíclico que es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por fenilo, naftilo, indenilo, indanilo y fluorenilo. Se prefiere, sin embargo, que cuando "A" es "arilo" sea fenilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza con

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, se entiende que representa un grupo aromático heterocíclico que es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piranilo, paratiazinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4H-quinolizinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y pirazolo[1,5-c]triazinilo.

Sin embargo, se prefiere que cuando "A" es "heteroarilo" sea furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, benzo[b]furanilo, benzoimidazolilo o quinolinilo. Más preferiblemente "A" es piridilo.

Los términos "heterocíclico" y "heterociclilo" como

C/. Cartagena, 13
Teléf. 519 59 90 - MADRID

se utilizan con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, se entiende que ambos representan un anillo carbocíclico no aromático de 3 a 10 miembros en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Están presentes preferiblemente dos heteroátomos, y más preferiblemente un heteroátomo, excepto en el caso del nitrógeno, del que pueden estar presentes 4 heteroátomos. El grupo heterociclilo puede comprender uno o dos anillos condensados, y puede incluir además un anillo arilo condensado. En un significado preferido, "heterociclilo" representa un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por oxiranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y benzodioxolano, especialmente 1,3-benzodioxol-5-ilo.

Se prefiere, sin embargo, que cuando "A" es "heterociclilo" sea pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

Cuando "A" se define como un resto seleccionado de los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo definidos anteriormente, el citado resto

Teléf. 519 59 90 - MADRID

puede estar sustituido con 0 a 3 R^9. La elección de "0" indica simplemente que no hay sustituyentes, siendo opcional la sustitución. Cuando se da la sustitución, preferiblemente hay dos sustituyentes, y más preferiblemente hay sólo un sustituyente.

Cuando se utiliza un sustituyente R^9, se seleccionará independientemente del grupo constituido esencialmente por halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), ciano, hidroxi, $C(=O)R^3$, $C(O)NR^3R^4$, NR^3R^4, $NR^3SO_2R^4$, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^3R^4$, $C(=O)OR^3$; cuando R^9 está unido a un átomo de carbono saturado, R^9 puede ser =O o =S, cuando R^9 está unido a un átomo de azufre, R^9 puede ser =O; siendo R^3 y R^4 como se definen en la presente. Sin embargo, preferiblemente, existe un solo sustituyente y es F, Cl, OH, metilo, metoxi, ciclohexilo, acetilo, ciclopropiloxi o F_3C-.

El término "alcoxi" como se utiliza con referencia a los sustituyentes "R^9" sobre el grupo "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, utilizado tanto por separado como combinado, representa un radical éter alquílico, siendo el término "alquilo" como el definido anteriormente. Los ejemplos de éteres alquílicos adecuados incluyen, pero no están

c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

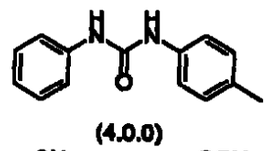
limitados a ellos, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

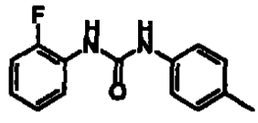
El término "cicloalcoxi" como se utiliza con referencia a los sustituyentes "R^9" sobre el grupo "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, utilizado tanto por separado como combinado, representa un radical éter cicloalquílico, siendo el término "cicloalquilo" como el definido anteriormente. Los ejemplos de radicales cicloalcoxi adecuados incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

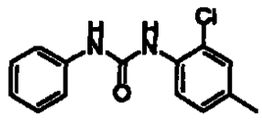
Un significado preferido de "A" es el de un radical divalente que es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-; estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9. El grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo que está unido a uno o a ambos

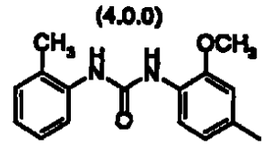
PATRICIA [illegible]
INGLES Y [illegible]
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519[illegible] - MADRID

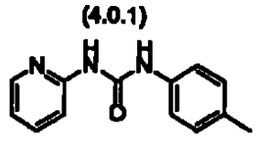
lados del radical ureido se selecciona según las definiciones dadas anteriormente, como los 0 a 3 sustituyentes R'. Se prefiere que un grupo arilo esté unido covalentemente a ambos lados del radical ureido, y es más preferido que este grupo arilo sea fenilo. Lo más preferido es que el citado grupo fenilo tenga un solo sustituyente que es preferiblemente F, Cl, metilo, metoxi o F_3C-. Los ejemplos de significados preferidos de "A" se muestran en las fórmulas parciales (4.0.0) a (4.0.11):

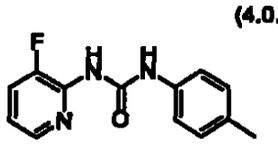

(4.0.0)

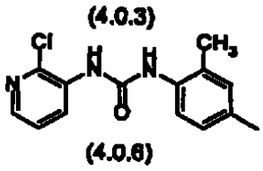

(4.0.1)

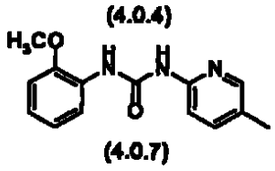

(4.0.2)

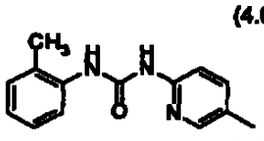

(4.0.3)

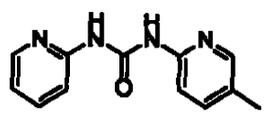

(4.0.4)

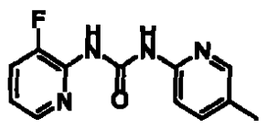

(4.0.5)

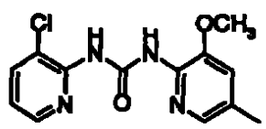

(4.0.6)


(4.0.7)


(4.0.8)


(4.0.9)

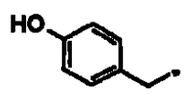
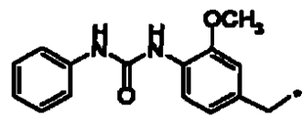
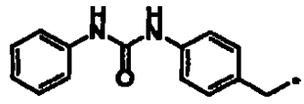
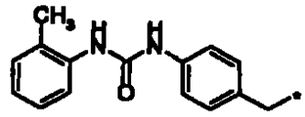
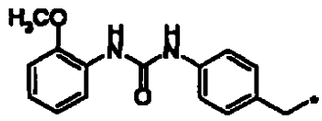
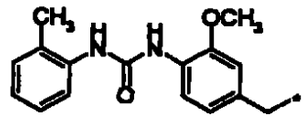
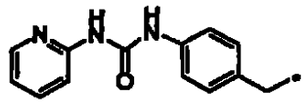
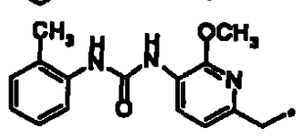

(4.0.10)


(4.0.11)

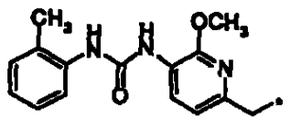
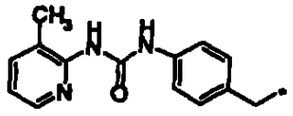
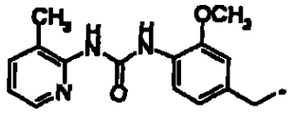
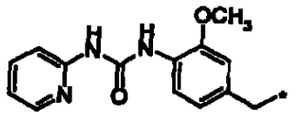
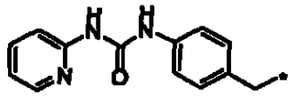
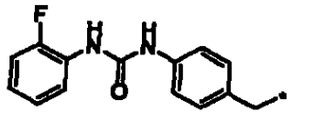
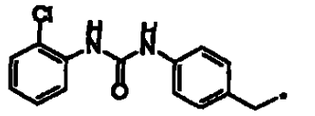
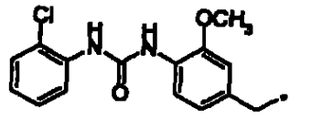
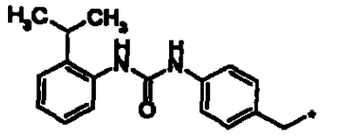
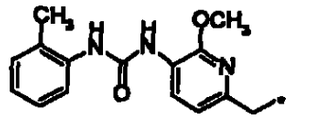
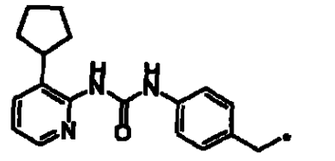
El componente de los compuestos de fórmula (1.0.0) que está inmediatamente adyacente al compuesto "A" es un enlace sencillo o un elemento de formación de puente metileno o etileno en el que n = 0, 1 ó 2, respectivamente. Se

PATENTES ESPAÑOLAS
INGENIEROS Y ABOGADOS
c/ Cartagena, 113
Tel: 91 [illegible] - MADRID

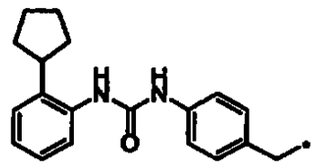
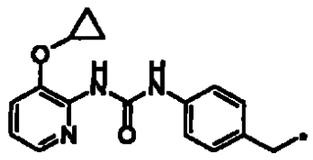
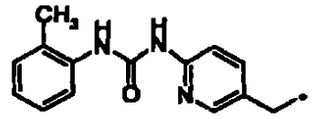
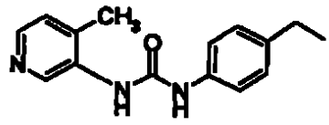
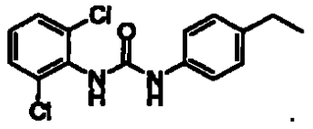
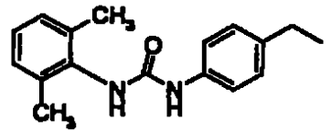
prefiere que n=1 y que haya un puente metileno. Consiguientemente, dentro del contexto de las preferencias anteriormente citadas para el significado del componente "A", y con la adición del puente de metileno, los siguientes términos más preferidos que incluyen el componente "A", pueden representarse mediante las siguientes fórmulas parciales (4.1.0) a (4.1.23):

4-hidroxifenil-		(4.1.0)
3-metoxi-4-(N'-fenilurea)-fenilmetil-		(4.1.1)
4-(N'-fenilurea)fenilmetil-		(4.1.2)
4-[N'-(2-metilfenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.3)
4-[N'-(2-metoxifenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.4)
3-metoxi-4-[N'-(2-metilfenil)-urea]fenilmetil-		(4.1.5)
4-[N'-(2-piridil)urea]fenilmetil-		(4.1.6)
6-metoxi-5-[N'-(2-metilfenil)urea]-2-piridilmetil-		(4.1.7)

Telél. 519 59 90 - MADRID

6-metoxi-5-[N'-(2-metilfenil)urea]-2-piridilmetil-		(4.1.7)
4-[N'-(3-metil-2-piridil)-urea]fenilmetil-		(4.1.8)
3-metoxi-4-[N'-(3-metil-2-piridil)-urea]fenilmetil-		(4.1.9)
3-metoxi-4-[N'-(2-piridil) urea]fenilmetil-		(4.1.10)
4-[N'-(2-piridil)urea]fenilmetil-		(4.1.11)
4-[N'-(2-fluorofenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.12)
4-[N'-(2-clorofenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.13)
4-[N'-(2-clorofenil)urea]-3-metoxifenilmetil-		(4.1.14)
4-[N'-(4-isopropilfenil)urea]fenilmetil-		(4.1.15)
6-metoxi-5-[N'-(o-tolil)urea]-2-piridilmetil-		(4.1.16) (4.1.17)
4-[N'-(3-ciclopentil-2-piridil)urea]fenilmetil-		

PATENTES Y MARCAS
INGENIAS Y ASESORAMIENTO
c. Cartagena, 113
Teléf. 515 03 90 - MADRID

4-[N'-(2-ciclopentil)ureo]-fenilmetil-		(4.1.18)
4-[N'-(3-ciclopropiloxi-2-piridil)ureo]fenilmetil-		(4.1.19)
4-[N'-(o-tolil)ureo]-pirid-5-ilmetil-		(4.1.20)
4-[3-(4-metilpiridin-3-il)ureido]-fenilmetil-		(4.1.21)
4-[3-(2,6-diclorofenil)ureido]-fenilmetil-		(4.1.22)
4-[3-(2,6-dimetilfenil)ureido]-fenilmetil-		(4.1.23)

Se observará además

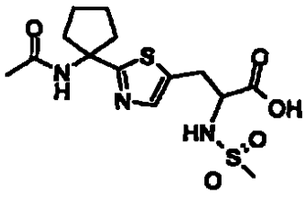
e en las fórmulas estructurales parciales el puente de metileno preferido está unido también preferiblemente al grupo N,N'-difenilureido en relación para respecto del punto de unión del grupo ureido divalente al grupo fenilo implicado.

PATENTES INGLES Y ALLAN
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

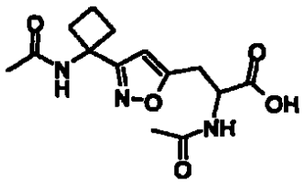
El componente "Y" de fórmula (1.0.0) puede ser -C(=O)-, -C(=S)- o -S(=O)$_2$-. Sin embargo, en general, lo más preferido es que "Y" sea un resto carbonilo, es decir, que "Y" sea el resto -C(=O)-.

El siguiente componente de los compuestos de fórmula (1.0.0) es -NR^{4}CR^{2}R^3-. En este componente, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C$_1$-C$_6$) sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquenilo (C$_2$-C$_6$) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un sistema de anillo carbocíclico (C$_3$-C$_{14}$) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heterocíclico como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C$_1$-C$_6$)-OR^3 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C$_1$-C$_6$)-SR^3 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C$_1$-C$_6$)-SO$_2$R^3 sustituido con 6 a 3 R^{13}, un anillo heteroarilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo arilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}. R^2 y R^3 pueden tomarse también conjuntamente según una definición opcional de R^2 y R^3, en cuyo caso forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{13}. Por ejemplo, cuando R^2 y R^3 se toman conjuntamente para formar un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentiloespirocíclico, los compuestos resultantes de la presente invención incluirán restos como aquellos de fórmulas parciales (1.2.0) a (1.2.2):

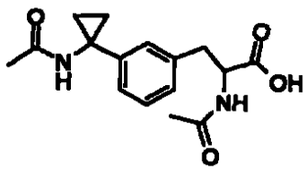
c/. Cartagena, 113
Telél. 519 59 90 - MADRID



(1.2.0)

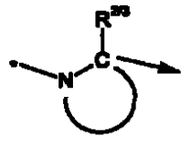


(1.2.1)



(1.2.2)

Otro subgrupo preferido de compuestos de la presente invención es el formado cuando R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4 y los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos respectivamente para formar un grupo heteroarilo o heterociclilo como se define en la presente. El citado grupo heteroarilo o heterociclilo puede a su vez estar sustituido con 0 a 3 R^{19}. Según la condición anteriormente citada, cuando R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4, el otro debe ser hidrógeno o metilo. El subgrupo puede representarse por la fórmula parcial (1.3.0) siguiente:



(1.3.0)

en la que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por la fórmula parcial (1.3.0) al resto "Y" en la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por la fórmula

PATRICIA ROBLES MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

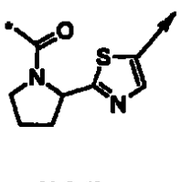
parcial (1.3.0) a "B" en la fórmula (1.0.0), definido por las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.22). El sustituyente "$R^{2/3}$" indica la presencia del sustituyente R^2 o del sustituyente R^3. Ambos no pueden estar presentes, puesto que uno u otro ha sido ya seleccionado para tomarse conjuntamente con R^4 para formar el grupo heteroarilo o heterociclilo de fórmula parcial (1.3.0), representado a continuación:



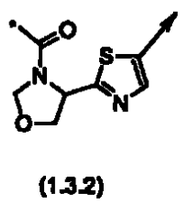
Se comprenderá que si R^2 o R^3 está presente, tendrá el significado de hidrógeno, alquilo o metilo.

Consiguientemente, este subgrupo del grupo "-$NR^4CR^2R^3B$-" representado por la fórmula parcial (1.3.0) incluye, pero no está limitado a ellas, las realizaciones que se representan mediante las fórmulas parciales (1.3.1) a (1.3.20):

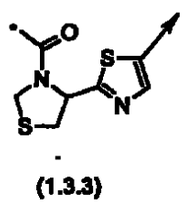
PATRICIA NUÑEZ MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 96 - MADRID



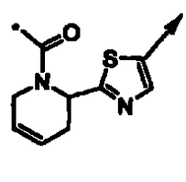
(1.3.1)



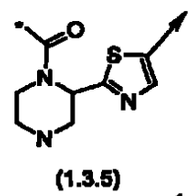
(1.3.2)



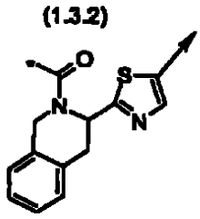
(1.3.3)



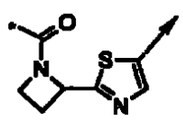
(1.3.4)



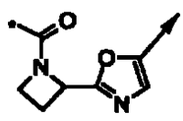
(1.3.5)



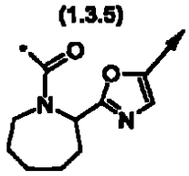
(1.3.6)



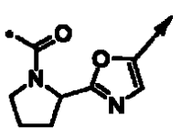
(1.3.7)



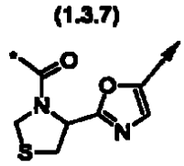
(1.3.8)



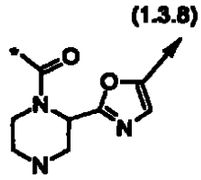
(1.3.9)



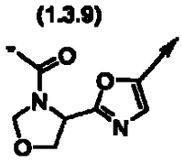
(1.3.10)



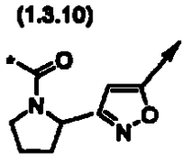
(1.3.11)



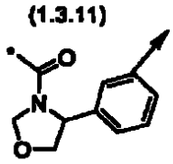
(1.3.12)



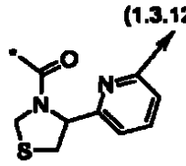
(1.3.13)



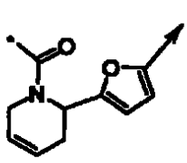
(1.3.14)



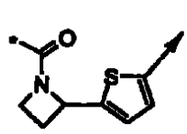
(1.3.15)



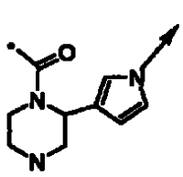
(1.3.16)



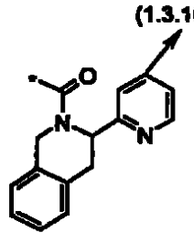
(1.3.17)



(1.3.18)



(1.3.19)



(1.3.20)

en las que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.3.1) a (1.3.20) al resto "Y" en la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.3.1) a (1.3.20) al resto "E" en la fórmula (1.0.0).

PATENTES
INGLES Y
c. Cartagena, 113
Telé. 51
MADRID

Con referencia al sustituyente opcional R^{11} que puede estar presente sobre los sustituyentes R^2 y R^3 del componente B, R^{11} no está presente cuando se selecciona "0". Se prefiere que R^{11} no esté presente o que esté presente como un solo sustituyente seleccionado de halógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), un sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14}), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), $-NR^5R^5$, $-C(=O)NR^5R^6$, SO_2R^5-, $C(=O)R^5$, $NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)R^6$, $C(=O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)OR^6$ y SO_2NR^5. Con referencia al sustituyente opcional R^{11}, pero también con referencia al resto de la presente memoria descriptiva, el término "alquinilo", por separado o combinado, representa un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no están limitados a ellos, etinilo (acetilenilo), propinilo, propargilo, butinilo, hexinilo, decinilo y similares.

Con referencia a la definición de R^{11}, el término "alquenilo" por separado o combinado representa un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no están

PATENTES
INGELS Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

limitados a ellos, etenilo, E- y Z-propenilo, isopropenilo, E- y Z-butenilo, E- y Z-isobutenilo y E- y Z-pentenilo.

El término "sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14})" como se utiliza con referencia a R^2 y R^3, así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, utilizado por separado o combinado, se entiende que representa grupos cicloalquilo y cicloalquenilo constituidos por uno, dos o tres anillos condensados que contienen un total de tres a catorce átomos de carbono. El término "cicloalquilo", a su vez, significa un radical alquilo cíclico que contiene de 3 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "cicloalquenilo", por otro lado, representa un carbociclo cíclico que contiene de 4 a 8, preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquenilo incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclopentadienilo.

Cuando están presentes dos o tres anillos condensados, uno de los anillos puede ser un sistema de anillo cicloalquilo, mientras que uno de los otros o los otros dos

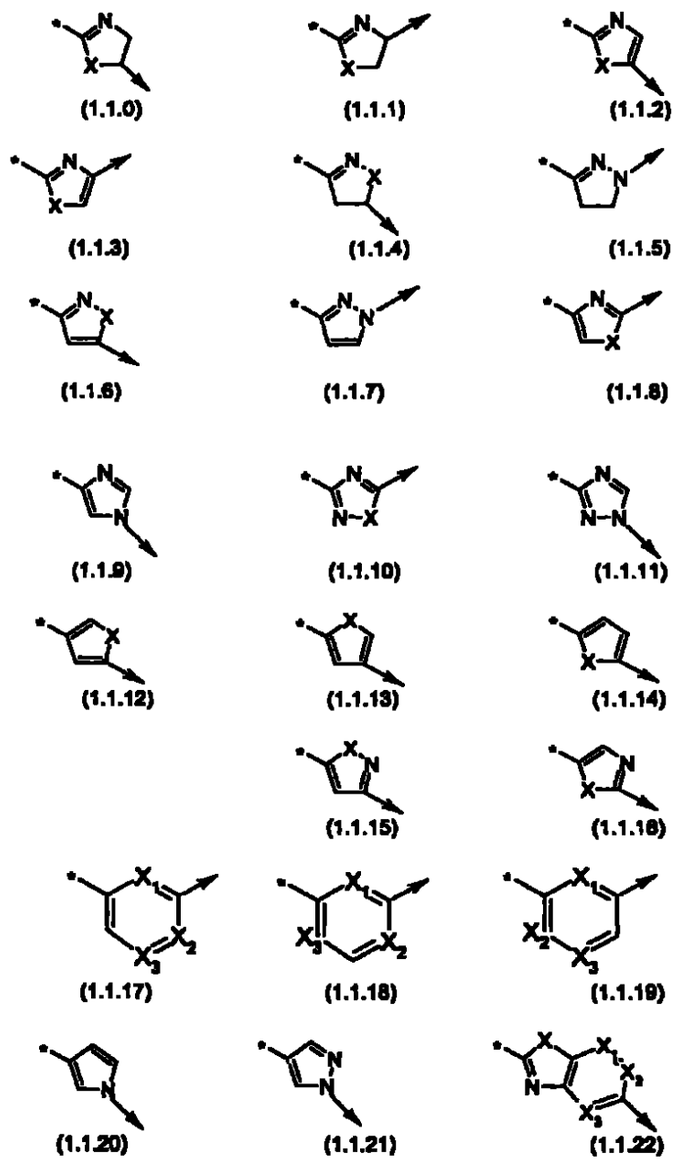
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

anillos pueden ser sistemas de anillo cicloalquenilo.

Se prefiere que cuando uno de R^2 y R^3 sea hidrógeno, el otro se seleccione del grupo constituido esencialmente por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo e isobutilo, hidroximetilo, metoximetilo, alilo, propenilo, E- y Z-isobutenilo y E- y Z-pentenilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo, ciclohexenilmetilo, bencilo, benciloximetilo y fenoximetilo, 2-(metiltio)etilo, 3-(hidroxipropiltio)metilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 4-(acetilamino)butilo, 4-(metilsulfonilamino)butilo y 4-(etoxicarbonilamino)butilo.

El siguiente componente, el grupo "B" de los compuestos de fórmula (1.0.0), es una de las partes más importantes de la molécula y es un elemento clave para proporcionar las propiedades biológicas inesperadamente buenas que poseen los compuestos de la presente invención. El grupo "B" comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.22):

PATE
INGLES Y
c. Cartagena, 113
Telét. 519 59 90 - MADRID



en las que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.22) al resto "CR^2R^3" en la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto

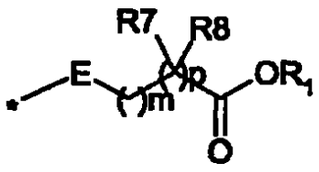
PATENTES
INGENIAS
C/ Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.22) al resto "E" en la fórmula (1.0.0).

Todas las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.22) anteriores incluidas se ilustran como fragmentos de la manera anteriormente descrita, estando indicados los puntos de unión en cada extremo de un fragmento particular por los símbolos "*" y "->".

En las fórmulas parciales anteriores que definen el componente B de los compuestos de fórmula (1.0.0), el resto "X" puede ser oxígeno, azufre (q= 0) y azufre al que están unidos dos átomos de oxígeno (q= 2), es decir sulfonilo; o NH (R^{10}= hidrógeno) o nitrógeno que está sustituido (R^{10}= alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), heterociclilo, heteroarilo o arilo). Se prefiere, sin embargo, que "X" sea simplemente oxígeno, azufre o NH.

Unidos al componente B en los compuestos de fórmula (1.0.0) están los elementos estructurales restantes, que pueden representarse mediante la fórmula parcial (1.4.0):



(1.4.0)

PATENTES
INGLES Y DEL
C
Teléf. 5
MADRID

Se observará en primer lugar que el resto representado por la fórmula parcial (1.4.0) está unido directamente al componente B en el compuesto general de fórmula (1.0.0). E es un enlace sencillo, oxígeno, $-NR^{10}-$, $-CH=CH-$, o $-CR^{11}R^{12}-$.

Cuando se utiliza un sustituyente R^{10}, se seleccionará independientemente del grupo constituido esencialmente por hidrógeno, $C(=O)R^3$, alquilo (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o SO_2R^3.

Cuando se utilizan los sustituyentes R^{11} y R^{12}, se seleccionarán independientemente del grupo constituido esencialmente por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), NR^4COR^3, $NR^4SO_2R^3$, NR^4R^3, CF_3, F, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalcoxi. R^{11} puede tomarse conjuntamente con R^{12} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo. R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), CF_3, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo.

Los grupos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalcoxi ya se definieron con detalle anteriormente. Dentro del significado de estos grupos, se prefiere que R^{11} y R^{12} se seleccionen independientemente del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, metoxi, ciclopropoxi, ciclopropilo, fenilo, morfolinilo,

PATENTES Y MARCAS
INGENIEROS Y ABOGADOS S.A.
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 63 90 - MADRID

piperidinilo y piridilo.

En la partes de los compuestos de la presente invención representadas mediante la fórmula parcial (1.4.0) anterior, el resto E está seguido por un puente metileno opcional: $(-CH_2-)_m$, en el que m es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1.

El siguiente componente de la fórmula (1.0.0) se representa por "$-(CR^7R^8)_p-$", en el que "p" se selecciona de los números enteros 0 y 1, con la condición de que "p" debe seleccionarse como 1 cuando "B" se selecciona como las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.11).

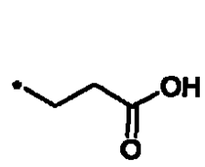
El sustituyente R^7 se selecciona del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), $NHC(=O)R^3$, $NHSO_2R^3$, NR^4R^5, F, CF_3, OCF_3, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo; o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^8 para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo. El sustituyente R^8 se selecciona de hidrógeno, F, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6).

El componente final de la fórmula (1.0.0) es el grupo "$-C(=O)OR$", en el que R es hidrógeno.

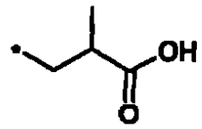
El componente representado por la fórmula parcial

PATENTES
INGENIEROS
c. Cartagena, 113
Telef. 519 89 90 - MADRID

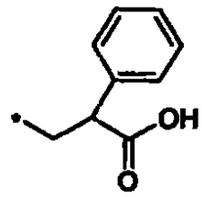
(1.4.0) incluye, pero no está limitado a ellas, las realizaciones que se representan por las fórmulas parciales (1.4.1) a (1.4.20):



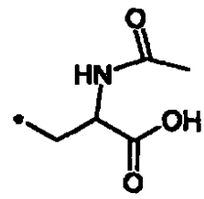
(1.4.1)



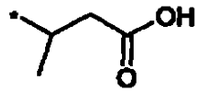
(1.4.2)



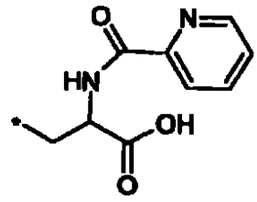
(1.4.3)



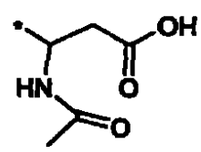
(1.4.4)



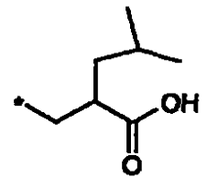
(1.4.5)



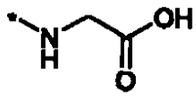
(1.4.6)



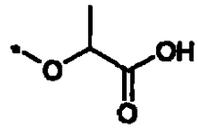
(1.4.7)



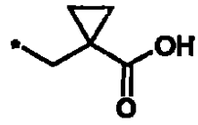
(1.4.8)



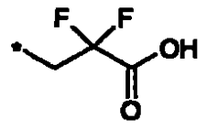
(1.4.9)



(1.4.10)

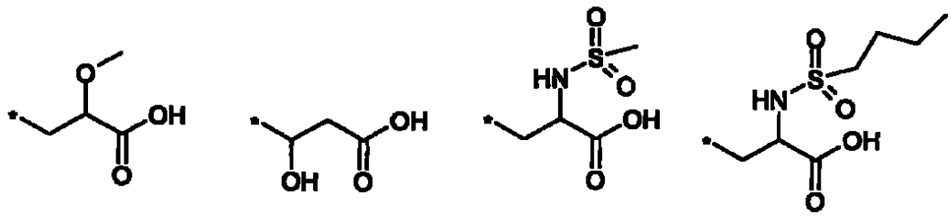


(1.4.11)

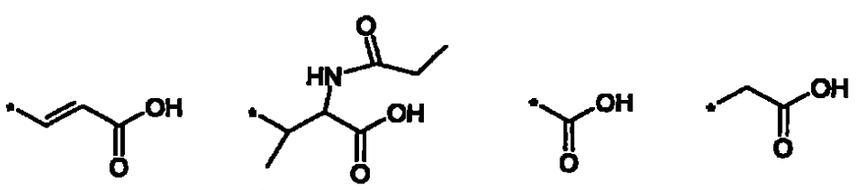


(1.4.12)

PATENTES
INGLES Y [illegible]AN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 93 - MADRID



(1.4.13) (1.4.14) (1.4.15) (1.4.16)



(1.4.17) (1.4.18) (1.4.19) (1.4.20)

Se incluyen dentro del alcance de la presente invención los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1.0.0). La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente memoria descriptiva, indica cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (1.0.0). Además, se incluye en el alcance de la presente invención cualquier otro compuesto que, al administrarse a un paciente, sea capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto de fórmula (1.0.0). Dichos compuestos se denominan como profármacos, y están disponibles una serie de procedimientos establecidos para la preparación de dichas formas de profármaco de los compuestos de fórmula (1.0.0).

PATENTES
INGENIERIA
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

El término "paciente" como se utiliza anteriormente y a lo largo de la presente memoria descriptiva, representa mamíferos, incluyendo humanos. Y cuando se utiliza el término "célula", representa células de mamífero, incluyendo células humanas, a menos que se especifique lo contrario.

Se incluyen además dentro del alcance de la presente invención los metabolitos o residuos de los compuestos de fórmula (1.0.0) que poseen actividad biológica tal como la de inhibir la adhesión celular y los procesos patológicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. Después de sintetizarlos, pueden determinarse las actividades inhibidoras y las especificidades para VLA-4 de los compuestos de fórmula (1.0.0) según esta invención, utilizando ensayos in vivo e in vitro que se describen con detalle a continuación.

La actividad biológica deseada de los compuestos de fórmula (1.0.0) puede mejorarse también añadiendo a éstos las funcionalidades apropiadas, que funcionarán potenciando las propiedades biológicas existentes del compuesto, mejorando la selectividad del compuesto por las actividades biológicas existentes, o añadiendo a las actividades biológicas existentes otras actividades biológicas

PATENTES ... 15
INGELMO Y ...
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - ...ADRID

deseables. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado, por ejemplo la sangre, el sistema linfático y el sistema nervioso central, las que aumentan la disponibilidad oral, las que aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, las que alteran el metabolismo y las que alteran la tasa de excreción del compuesto de fórmula (1.0.0).

En vista de las definiciones anteriores y de otras a lo largo de la presente memoria descriptiva, pueden comprenderse fácilmente otros términos químicos y biológicos utilizados en la presente por los expertos en la técnica. Los términos definidos puede utilizarse por separado o en cualquier combinación de éstos. Las longitudes de cadena preferidas y más preferidas de los radicales que se han especificado en la presente se aplican a todas estas combinaciones.

Prosiguiendo con las descripciones anteriores de ciertas definiciones subgenéricas preferidas y subgenéricas más preferidas de los compuestos de fórmula (1.0.0), se acompaña una enumeración de las especies preferidas y más preferidas para proporcionar una mayor ilustración de la presente invención.

PATRICIA HOGG MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, ...
Teléf. 515 ... MADRID

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.0):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-[1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidro-oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

PATRICIA ROSO [illegible]
INGLES Y ALEMAN
C. Cartagena, [illegible]
Teléf. 5[illegible] MADRID

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil] pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico.

PAT... INGLES Y ... c. Cartagena, 113 Telef. 519 69 90 - MADRID

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.1):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Telef. 519 83 93 - MADRID

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.2):

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

PATENTES MARCAS Y DISEÑO
INGENIEROS Y ABOGADOS
c. Cartagena, 113
Telef. 519 03 90 - MADRID

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metiloxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-5-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.3):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-

PATENTES Y MARCAS
INGELMO Y LEHMANN
C. Cartagena, 113
Telef. 91 563 56 - MADRID

acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)-pirrolidin-2-il]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-

PATENTES
INGENIAS
C. Cartagena, 113
Telef. 519 55 60 - MADRID

fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.4):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-

PATENTES
INGENIEROS Y L. A.
c/ Jorge Juan, 19
Tel. ... - MADRID

dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

PATRICIA REY TELLO
INGLES Y ALEMAN
c. Vela gena, 113
Teléf. 5[illegible] - MADRID

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.5):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]

PATRICIA [illegible]
INGLES [illegible]
c. [illegible]
Teléf. 519[illegible] - [illegible]RID

acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-

PATENTIA
INGENIERIA Y PATENTES
C/ Serrano, 115
Teléf. 519 ... - MADRID

dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.6):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-

PATENTES Y MARCAS
INGENIERO ESPAÑOL
c. Cartagena, 113
Teléf. 91 563 36 60 - MADRID

o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

PATENTES Y MARCAS MADRID
INGENIERIA Y MARCAS
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-5-il}propiónico,

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.7):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-

ING... C. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-

PATENTES Y MARCAS
INGENIERO
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.8):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-

PATRICIA [illegible]
INGLES [illegible]
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-

PAT... ING... C/. Cartagena, ...13 Teléf. 519 59 90 - MADRID

il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-1H-imidazol-2-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.9):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-

PAT... INGLES Y ...
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

metil}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilimidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico.

PATENTES
INGENIAS
C. Cardenal, 13
Teléf. 519 59 99 - MADRID

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.10):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-

PATENTES
ING
Teléf. 91 - MADRID

[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-[1,2,4]triazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-

ING. ... 46
c. ...
Teléf. 519 59 90 - MADRID

[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.11):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

PATENTES
NO
c/
Telef. 5
MADRID

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]-triazol-1-il}propiónico.

PATENTES MARCAS
INGENIERO
Teléf. 91 [illegible] - MADRID

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.12):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-

PATE... INO... Tele... MADRID

fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]-propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.13):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-3-il]propiónico,

PATENTES
ING...
c. Serrano, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}furan-3-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-3-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-3-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-

PATL... ...10
ING... ...AN
c. Caregna, 13
Teléf. 519 59 90 - MADRID

3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-3-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.14):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-

PATENTES
INGENIERO
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 - MADRID

3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

Teléf. 519 69 80 - MADRID

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.15):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-3-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}isoxazol-3-il)propiónico,

PATENTES
INGENIERIA
C. Velazquez, 22
Telef. 519 05 50 - MADRID

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-5-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-

PATENTES 28
ING
c. Caracas, 1
Telét. 5135 93 - MADRID

(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.16):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-

PATENTES
ING.
C. Campezo, 1,
Teléf. 5[illegible] - MADRID

acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-({2-[4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetilamino}metil)-1H-imidazol-2-il]propiónico.

PETI
ING
C/
Telél. 5

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.17), (1.1.18) y (1.1.19):

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{6-[1-({[3-metoxi-4-(3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]piridin-2-il}propiónico,

ácido 3-{4-[1-({3-etil-4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]pirimidin-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-({2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}metil)fenil]propiónico,

ácido 2-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetil}metilamino)metil]piridin-4-ilmetil}-4-metil-pentanoico,

ácido 3-{2-[(metil-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetil}amino)metil]piridin-4-il}propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,3,5]triazin-2-il}propiónico,

ácido 1-[4-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)piridin-2-ilmetil]ciclopropano-carboxílico,

PAT... 10
ING...
C. ...gena, 113
Teléf. 519 56 90 - MADRID

ácido 3-[3-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]butírico,

ácido 2-(butano-1-sulfonilamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil}-propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-({[2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)acetil]metilamino}metil)fenil]propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.20):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-

PAT... ...RID
ING... ...
C. ...
Telé. ...

amino]metil}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoilamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-il}propiónico.

Teléf. 515 55 90 - MADRID

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.21):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-

PATI... ...ZO
ING... ...
c. Cartagena, ...
Teléf. 51... 33 90 - MADRID

242

fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico, y

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.22):

ácido 2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}-metilamino)metil]benzo-oxazol-6-carboxílico,

ácido 2-[1-(2-{3-metoxi-4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetilamino)-3-metilbutil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

PAT
ING
C
Telef. 5
MADRID

ácido 2-(1-{[4-(3-piridin-2-ilureido)fenil]acetil}-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico,

ácido 2-(1-{[3-etoxi-4-(3-piridin-2-ilureido)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)benzotiazol-6-carboxílico,

ácido 2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetil}metilamino)metil]benzotiazol-6-carboxílico,

ácido 2-[({[4-benciloxifenil)acetil]metilamino}-metil)oxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico,

ácido 3-metil-2-{1-[(4-fenoxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

Los compuestos anteriormente descritos de la presente invención pueden utilizarse en forma de ácidos, ésteres u otras clases químicas de compuestos a los que los compuestos descritos pertenecen. También se encuentra dentro del alcance de la presente invención utilizar dichos compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, según procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichas sales farmacéuticamente aceptables bien conocidas incluyen, pero no están limitadas a ellas, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, besilato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato,

PATENTES Y MARCAS
INGLES
C. Cartagena, 75
Telef. 519 09 66 - MADRID

glucoheptanoato, gluconato, glicerofosfato, hemisucinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, isetionato, lactato, lactobionato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, fosfato de sodio, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiocianato, tiomalato, tosilato y undecanoato.

Las sales de bases de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a ellas, las sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, meglumina, N-metil-D-glucamina, tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina) y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluro de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C_1-C_4), por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo

PAT... 10
ING. ...
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

(C_{10}-C_{18}), por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo y haluros de arilalquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Dichas sales permiten la preparación de compuestos de la presente invención solubles en agua y solubles en aceite.

Entre las sales anteriormente citadas, aquellas preferidas incluyen, pero no están limitadas a ellas, acetato, mesilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisucinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trimetilamina.

Se incluyen formas múltiples de sales dentro del alcance de la presente invención cuando un compuesto de la presente invención contiene más de un grupo capaz de formar dichas sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de formas múltiples de sales típicas incluyen, pero no están limitadas a ellas, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

Las composiciones farmacéuticas de la presente

PATRICIA [illegible]
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

invención comprenden uno o más de los compuestos inhibidores anteriormente descritos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos como se ha descrito también anteriormente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable según las propiedades y la actividad esperada de dichos portadores, que son bien conocidos en la técnica pertinente.

El término "portador" como se utiliza en la presente, incluye diluyentes, excipientes, coadyuvantes y vehículos aceptables. Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no están limitados a ellas, composiciones de intercambio iónico, alúmina, estearato de aluminio, lecitina; proteínas de suero, por ejemplo, seroalbúmina humana; fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio; mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos, por ejemplo sulfato de prolamina, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona; sustancias basadas en celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa; polietilenglicol, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno y grasa de lana.

PATENTES Y MARCAS
INGENIEROS Y ABOGADOS
c. Cartagena, 113
Telés. 519 59 90 - MADRID

Más particularmente, los diluyentes, excipientes, coadyuvantes y vehículos utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, comprenden miembros seleccionados de los grupos constituidos esencialmente por lo siguiente: los agentes acidulantes y alcalinizantes añadidos para obtener un pH deseado o predeterminado comprenden agentes acidulantes, por ejemplo ácido acético, ácido acético glacial, ácido málico y ácido propiónico; y agentes alcalinizantes, por ejemplo edetol, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio; impulsores de aerosol necesarios cuando la composición farmacéutica se ha de suministrar en forma de aerosol a una presión significativa, por ejemplo, hidrocarburos halogenados aceptables, nitrógeno o un hidrocarburo volátil tal como butano, propano, isobutano o mezclas de éstos; agentes antimicrobianos, incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoarios añadidos cuando se aplica tópicamente la composición farmacéutica, por ejemplo agentes antimicrobianos tales como alcohol bencílico, clorobutanol, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercurio, sorbato de potasio y ácido sórbico, y agentes antifúngicos tales como ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y benzoato de sodio; conservantes antimicrobianos añadidos

PATENTES
INGLES Y ESPAÑOL
C. Cartagena, 113
Teléf. 519 60 90 - MADRID

a las composiciones farmacéuticas para protegerlas contra el crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales, por ejemplo ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzoico, sales propionato, fenoxietanol, metilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y alcohol bencílico; antioxidantes añadidos para proteger a todos los ingredientes de la composición farmacéutica de daños o de degradación por agentes oxidantes presentes en la composición misma o en el entorno de uso, por ejemplo anoxómero, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, metabisulfito de potasio, galato de propiloctilo y de dodecilo, metabisulfito de sodio, dióxido de azufre y tocoferoles; agentes tamponadores utilizados para mantener el pH deseado de una composición después de establecerlo, por ejemplo acetato de calcio, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico y ácido tartárico; y agentes quelantes utilizados para ayudar a mantener la fuerza iónica de la composición farmacéutica y para unirse a compuestos destructivos y metales y eliminarlos eficazmente, por ejemplo edetato de dipotasio, edetato de disodio y ácido edético.

Se añaden agentes dermatológicamente activos a las

P[illegible]
INGE[illegible]
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

composiciones farmacéuticas de la presente invención que se aplican tópicamente, por ejemplo agentes de curación de heridas tales como derivados peptídicos, levadura, pantenol, hexilresorcinol, fenol, clorhidrato de tetraciclina, lamina y cinetina, glucocorticosteroides para el tratamiento de la inflamación, por ejemplo hidrocortisona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, fluocinolona y metilprednisolona, retinoides para el tratamiento de acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo y cáncer de piel, por ejemplo retinol, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina y arotinoide, agentes inmunosupresores para el tratamiento de la inflamación, por ejemplo dapsona y sulfasalazina; agentes antibacterianos suaves, por ejemplo resorcinol, ácido salicílico, peróxido de benzoílo, peróxido de benzoílo-eritromicina, eritromicina, clindamicina y mupirocina; agentes antifúngicos, por ejemplo griseofulvina, azoles tales como miconazol, econazol, itraconazol, fluconazol y cetoconazol y alilaminas tales como naftifina y terfinafina; agentes antivirales, por ejemplo aciclovir, famciclovir y valaciclovir; antihistamínicos, por ejemplo difenhidramina, terfenadina, astemizol, loratadina, cetirizina, acrivastina y temelastina; anestésicos tópicos, por ejemplo benzocaína, lidocaína, dibucaína y clorhidrato de pramoxina, analgésicos tópicos, por ejemplo salicilato de metilo,

PATE... B.... ...90
INGLES ... L ...AN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

alcanfor, mentol y resorcinol; antisépticos tópicos para la prevención de la infección, por ejemplo cloruro de benzalconio y povidona-yodo; vitaminas y derivados de éstas tales como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido retinoico y retinol.

Otros ejemplos de diluyentes, excipientes, coadyuvantes y vehículos utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden miembros seleccionados de los grupos constituidos esencialmente por lo siguiente: agentes dispersantes y de suspensión, por ejemplo poligenano, povidona y dióxido de silicio; emolientes, por ejemplo aceites y ceras de hidrocarburos, ésteres de triglicéridos, monoglicéridos acetilados, ésteres metílicos y otros ésteres alquílicos de ácidos grasos C_{10}-C_{20}, ácidos grasos C_{10}-C_{20}, alcoholes grasos C_{10}-C_{20}, lanolina y derivados, ésteres de alcoholes polihídroxilados, tales como polietilenglicol (200-600), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, ésteres de ceras, fosfolípidos y esteroles; agentes emulsionantes utilizados para preparar emulsiones de aceite en agua; excipientes, por ejemplo laurocapram y éter monometílico de polietilenglicol; humectantes, por ejemplo sorbitol, glicerina y ácido hialurónico; bases de ungüentos, por ejemplo vaselina, polietilenglicol, lanolina y poloxámero;

PATENTES
INGLES
c. Cartagena, 113
Telef. 519 55 90 - MADRID

potenciadores de la penetración, por ejemplo isosórbida de dimetilo, monoetiléter dietilglicólico, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona y dimetilsulfóxido (DMSO); conservantes, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzoico, derivados de hidantoína, cloruro de cetilpiridinio, propilparabeno, compuestos de amonio cuaternario tales como benzoato de potasio y timerosal; agentes secuestrantes que comprenden ciclodextrinas; disolventes, por ejemplo acetona, alcohol, hidrato de amileno, alcohol butílico, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol isoestearílico, álcohol metílico, cloruro de metileno, aceite mineral, aceite de cacahuete, ácido fosfórico, polietilenglicol, éter estearílico de polioxipropileno-15, propilenglicol, diacetato de propilenglicol, aceite de sésamo, y agua purificada; estabilizantes, por ejemplo sacarato de calcio y timol; tensiaoctivos, por ejemplo cloruro de lapirio, laureth 4, es decir α-dodecil-omega-hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) o éter monododecílico de polietilenglicol.

Según esta invención, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable

PATENTES Y MARCAS
INGENIERIA Y ASESORAMIENTO
C. Cartagena, 113
Teléf. 519 69 90 - MADRID

estéril, por ejempo una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica, utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convenientemente aceites no volátiles estériles como disolvente o como medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceites pueden contener también un alcohol de cadena larga como diluyente o como dispersante, tal como Rh, HCIX o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención

PATRICIA [illegible]
INGLES Y [illegible]
C/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a ellas, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agente lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse también ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse por mezcla del agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se funde en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos

PATENTES
INGLES Y ...AN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica al tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal, como se describe anteriormente, o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos tópicamente activos también pueden utilizarse.

Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a ellos, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxopropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores aceptables incluyen, pero no están limitados a ellos, aceite mineral, monoesteraro de sorbitano, polisorbato,

PATENTES
INGENIERIA
C/. Cartagena, 113
Teléf. 519 53 90 - MADRID

cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado, o preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado, con o sin conservante, tal como el cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también por pulverización nasal o por inhalación mediante el uso de un nebulizador, un inhalador de polvo seco o un inhalador de dosis medida. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, compuestos hidrofluorocarbonados y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse

PAT.
ING.
C. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

con los materiales portadores para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del huésped tratado, y del modo particular de administración. Debe comprenderse, sin embargo, que la dosis y el régimen de tratamiento específicos para un paciente particular dependerá de una serie de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud, sexo, dieta, periodo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el juicio del médico a cargo y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de ingrediente activo puede depender también del agente terapéutico o profiláctico, si lo hay, con el que se administra conjuntamente el ingrediente.

La dosificación y tasa de dosis de los compuestos de esta invención eficaces para prevenir, inhibir, suprimir o reducir la adhesión celular y los procesos patogénicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4, dependerán de una serie de factores, tales como la naturaleza del inhibidor, el peso del paciente, el objetivo del tratamiento, la naturaleza de la patología que se trate, la composición farmacéutica específica utilizada y las observaciones y conclusiones del médico a cargo.

PATENTES
INGENIERIA
C/ Calle, 13
Teléf. 515 53 90 - MADRID

Por ejemplo, cuando la forma de dosificación es oral, por ejemplo un comprimido o cápsula, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 1,0 µg y aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 5,0 µg y aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente entre aproximadamente 10,0 µg y aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal al día, y con mayor preferencia entre aproximadamente 20,0 µg y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día del ingrediente activo.

Cuando la forma de dosificación se administra por vía tópica a los bronquios y los pulmones, por ejemplo por medio de un inhalador de polvo o nebulizador, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente entre aproximadamente 1,0 µg y aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal al día, y con mayor preferencia entre aproximadamente 2,0 µg y aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día del ingrediente activo.

PAT. I... ING... c. Cartagena, ... Teléf. 516 59 90 - MADRID

Utilizando pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg para ilustrar el intervalo de dosificaciones tópicas diarias que podrían utilizarse como se describe anteriormente, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 1,0-10,0 µg y 10,0-100,0 mg al día, preferiblemente entre aproximadamente 5,0-50,0 µg y 5,0-50,0 mg al día, más preferiblemente entre aproximadamente 10,0-100,0 µg y 1,0-10,0 mg al día, y con mayor preferencia entre aproximadamente 20,0-200,0 µg y aproximadamente 0,5-5,0 mg al día del ingrediente activo que comprende un compuesto de fórmula (1.0.0). Estos intervalos de cantidades de dosificación representan las cantidades de dosificación totales del ingrediente activo al día para un paciente dado. El número de veces al día en que se administra una dosis dependerá de factores farmacológicos y farmacocinéticos tales como la semivida del ingrediente activo, que refleja su tasa de catabolismo y eliminación, así como de los niveles mínimos y óptimos en el plasma sanguíneo u otro fluido corporal del citado ingrediente activo obtenidos en el paciente, que son necesarios para la eficacia terapéutica.

Deben considerarse muchos más factores para decidir el número de dosis al día y la cantidad de ingrediente

PAT... INGE... C. Cartagena, 15 Teléf. 519 59 90 - MADRID

159

activo por dosis que se administrará. El no menos importante de estos otros factores es la respuesta individual del paciente a tratar. Así, por ejemplo cuando el ingrediente activo se utiliza para tratar o prevenir el asma y se administra por vía tópica mediante inhalación de aerosol en los pulmones, se administrarán de una a cuatro dosis constituidas por activaciones de un dispositivo de dispensión, es decir "ráfagas" de un inhalador, al día, conteniendo cada dosis de aproximadamente 50,0 µg a aproximadamente 10,0 mg del ingrediente activo.

Se incluyen en el alcance de la presente invención realizaciones que comprenden composiciones que contienen, además de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo, ingredientes activos adicionales como agentes terapéuticos seleccionados del grupo constituido esencialmente por corticosteroides antiinflaamtorios, broncodilatadores, antiasmáticos, antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores, inmunoestimulantes, amtimetabolitos, antipsoriásicos y antidiabéticos. Los compuestos específicos de cada una de estas clases pueden seleccionarse de los enumerados en los capítulos apropiados de *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, pág. 970-986 (1990); y en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman,

PAT... ...ERO
ING... ...AN
C. ..., 13
Telef. 5... - MADRID

9° edición, Hardman, J.G. y Limbird, L.E., Eds., McGraw-Hill, 1996, cuyas descripciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. Los ingredientes activos especialmente preferidos para incluir en el uso combinado con los compuestos de fórmula (1.0.0) son compuestos antiinflamatorios tales como teofilina, sulfasalazina y aminosalicilatos; inmunosupresores tales como ciclosporina, FK-506 y rapamicina; antimetabolitos tales como ciclofosfamida y metotrexato e inmunomoduladores tales como los interferones.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria, autoinmune o respiratoria por inhibición de la adhesión celular y de los procesos patológicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. Como ya se ha indicado, la adhesión celular asociada a VLA-4 desempeña un papel central en una serie de enfermedades inflamatorias, inmunes y autoinmunes. Así, la inhibición de la adhesión celular por los compuestos de esta invención puede utilizarse en procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, inmunes y autoinmunes, Preferiblemente, las enfermedades a tratar con los procedimientos de esta invención se seleccionan de asma, artritis, psoriasis,

PATENTES ... INGLES Y ... C. Carlegeni, 13 Teléf. 519 59 90 - MADRID

rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, diabetes y la enfermedad del intestino inflamado.

Los procedimientos de tratamiento de la presente invención anteriormente descritos pueden emplear los compuestos de fórmula (1.0.0) en forma de monoterapia, aunque los citados procedimientos pueden utilizarse también en forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de fórmula (1.0.0) se administran conjuntamente combinados con un agente antiinflamatorio, inmunomodulador, inmunoestimulante o inmunosupresor conocido. Los términos "administrado conjuntamente" o "administración conjunta" como se utilizan en la presente, se entiende que significan la utilización terapéutica de uno o más compuestos de fórmula (1.0.0) combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, pero no limitándose a ellos, la administración de la combinación de agentes activos terapéuticos en una forma de dosificación sencilla o en formas de dosificación múltiple, que representan la misma o diferentes vías de administración, estando administradas las citadas formas de dosificación múltiple sustancialmente en el mismo momento o en momentos diferentes.

A continuación de la síntesis de cualquiera de las

PATENTES
INGLES
c/. Cartagena, 10
Teléf. 519 59 90 - MADRID

especies preferidas anteriormente citadas de la presente invención, o de cualquier otro compuesto que entre dentro del alcance de la presente invención, pueden determinarse las actividades biológicas relacionadas con las especificidades de VLA-4 de los citados compuestos utilizando uno o más de los numerosos ensayos in vitro o in vivo que se han descrito hasta ahora en la biblografía técnica de la técnica pertinente. Por ejemplo, algunos de los procedimientos de ensayo y modelos, ahora bien establecidos, que se refieren a la medida de la actividad de VLA-4 mediante la determinación de la concentración de un inhibidor candidato de ensayo, requieren bloquear la unión de las células que expresan VLA-4 a placas recubiertas de fibronectina o CS-1. En este ensayo, los pocillos de microvaloración se recubren con fibronectina (que contiene la secuencia CS-1), con péptido CS-1 o con VCAM-1 soluble. Después de recubrir los pocillos, se añaden concentraciones variables del compuesto de ensayo junto con células que expresan VLA-4, apropiadamente marcadas. Como alternativa, puede añadirse primero el compuesto de ensayo y dejarlo incubar con los pocillos recubiertos antes de la adición de las células. Se dejan incubar las células en los pocillos durante al menos 30 minutos. Después de la incubación, se vacían y lavan los pocillos. Se mide la inhibición de la unión por cuantificación de la

PAT. I...
ING...
C. Castelló, ...
Teléf. 515 59 90 - MADRID

fluorescencia o de la radiactividad unida a la placa para cada una de las diversas concentraciones del compuesto de ensayo, así como para los controles que no contienen compuesto de ensayo. Sin embargo, el ensayo descrito es menos preferido que otros ensayos citados a continuación para la determinación de la actividad de VLA-4 de los compuestos de fórmula (1.0.0).

Las células que expresan VLA-4 que pueden utilizarse en este ensayo incluyen células Ramos, células Jurkat, células de melanona A375, así como linfocitos de sangre periférica humana (PBL). Las células utilizadas en este ensayo pueden estar marcadas fluorescente o radiactivamente.

Para evaluar la especificidad inhibidora de VLA-4 de los compuestos de ensayo pueden realizarse ensayos para otros grupos mayoritarios de integrinas, es decir β_2 y β_3, así como para otras integrinas β_1, tales como VLA-5, VLA-6 y $\alpha_4\beta_7$. Estos ensayos pueden ser similares a los ensayos de inhibición de la adhesión y de la unión directa descritos anteriormente, sustituyendo la célula que expresa la integrina apropiada y el ligando correspondiente. Por ejemplo, las células polimorfonucleares (PMN) expresan integrinas β_2 en su superficie y se unen a ICAM, mientras

PATRI... 19
ING...
C. ...
Teléf. 519... - MADRID

164

que las integrinas β_1 están implicadas en la agregación de plaquetas y la inhibición puede medirse en un ensayo de agregación de plaquetas convencional. La VLA-5 se une específicamente a secuencias Arg-Gly-Asp, mientras que la VLA-6 se une a laminina. Además, $\alpha_4\beta_7$ es un homólogo recientemente descubierto de VLA-4 que se une también a fibronectina y a VCAM así como a MAdCAM-1. La especificidad con respecto a $\alpha_4\beta_7$ se determina en un ensayo de unión que utiliza CS-1, VCAM o MAdCAM-1 y una línea celular que expresa $\alpha_4\beta_7$, pero no VLA-4, tal como las células RPMI-8866.

Después de identificar los inhibidores específicos de VLA-4, pueden caracterizarse además mediante ensayos in vivo. Uno de dichos ensayos comprueba la inhibición de la hiperrespuesta en las vías respiratorias inducida por alergenos y el influjo celular, tal como se describe en Henderson et al., "Blockade of CD49d (α_4 integrin) on intrapulmonary but not circulating leukocytes inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma", *J. Clin. Invest.*, 100(12), pág. 3083-92 (1997). En este ensayo, los ratones se sensibilizan por exposición intraperitoneal a un irritante, tal como ovoalbúmina. Después de un periodo de recuperación, los ratones se exponen mediante aerosol al alergeno. Antes de la exposición mediante aerosol, se administran a los

PATENTES Y MARCAS
INGELMO
C/ Cardenal, 11
Teléf. 519 53 90 - MADRID

ratones diversas dosis del inhibidor de VLA-4 por inyección intratecal. La inhibición in vivo de la adhesión celular asociada a la inflamación se evalúa midiendo el número de células y citocinas en el fluido de lavado alveolar bronquial. De esta manera, pueden identificarse aquellos inhibidores de esta invención que son más adecuados para la inhibición de la inflamación.

Otro ensayo in vivo que puede emplearse es el ensayo de asma de primates. Este ensayo se realiza esencialmente como se describe en Turner, C.R. et al. "Characterization of a primate model of asthma using anti-allergy/anti-asthma agents", *Inflammation Research*, 45(5), pág. 239-45 (1996), cuya descripción se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Este ensayo mide la inhibición de las respuestas de las vías respiratorias de fase tardía y la hiperrespuesta de las vías respiratorias inducidas por el antígeno de *Ascaris* en primates alérgicos, después de la administración de agentes antialergia/antiasma.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral, parenteral, por inhalación (inhalador de dosis medida, inhalador de polvo seco o nebulizador), tópica, rectal, nasal, intraocular, bucal,

PATENTIA
INGENIERIA
C/ [illegible]
Teléf. 515 59 90 - MADRID

vaginal o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" como se utiliza en la presente incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Los compuestos de fórmula (1.0.0) pueden prepararse según procedimientos bien conocidos para llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos que son de naturaleza no peptídica o semipeptídica. Están disponibles una serie de procedimientos diferentes que se describen completamente en la biblografía técnica y con los que el experto en la técnica estará familiarizado. La descripción a continuación de varios de dichos esquemas de síntesis es únicamente representativa y no se supone que sea limitante en modo alguno. Se utilizan una serie de abreviaturas en la citada descripción para ahorrar espacio. Aunque estas abreviaturas también son bien conocidas por el experto en la técnica, se describen inmediatamente a continuación por cuestiones de claridad y conveniencia:

BOP hexafluorosfosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

DAST trifluoruro de dietilaminoazufre

PATENTES E... INGLES ... C/. Cer... Telef. 915 52 65 - MADRID

DIEA diisopropiletilamina

DMF dimetilformamida

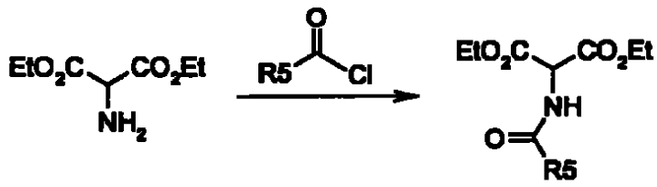
EDCI clorihidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBT 1-hidroxibenzotriazol

THF tetrahidrofurano

PATENT
INGE
C. Cas
Tel. bibl. MADRID

Esquema de síntesis 1 etapa A



2.0.0 2.0.1

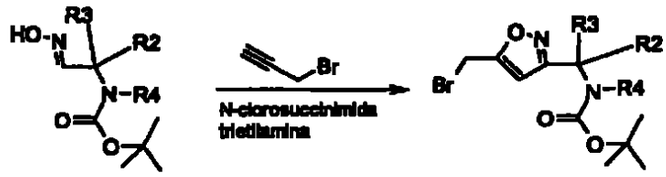
La síntesis de los compuestos de fórmula 1.0.0 en la que el componente "B" es un anillo de isoxazol y el componente "Y" es $-SO_2-$ se ilustra en el esquema 1, etapas A a G. En el esquema 1, etapa A, el material de partida, malonato de dietilamino, está comercialmente disponible, por ejemplo en Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. El producto amida (2.0.1), en el que R^5 es hidrógeno, metilo o fenilo, también esta comercialmente disponible.

Otras amidas, en las que R^5 es alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, se hacen fácilmente disponibles mediante la reacción del cloruro de ácido apropiado con la amina (2.0.0) utilizando las condiciones que están bien descritas en la bibliografía (por ejemplo March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, 1985). En condiciones similares, la amina (2.0.0) puede convertirse en su correspondiente sulfonamida mediante la reacción de 2.0.0 con un cloruro de alquil- o arilsulfonilo. El producto carbamato (2.0.1), en el que R^5

Teléf. 519 58 60 - MADRID

es alcoxi o ariloxi, se prepara a partir de la amina 2.0.0 según los procedimientos descritos en Paik, Yi Hyon; Dowd, Paul; *J. Organic Chem.*, 1986, 51(15), 2910-2913; y Kawai, Masao; Nyfeler, Rolf; Berman, Judd M.; Goodman, Murray; *J. Med Chem.*, 1982, 25(4), 397-402.

Esquema de síntesis 1 etapa B



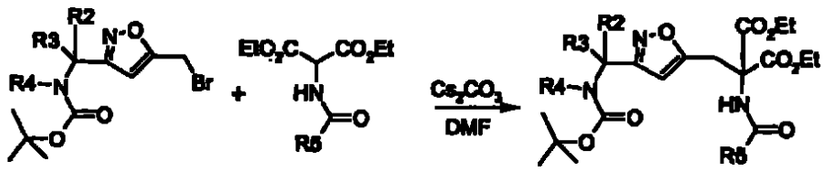
2.0.2 2.0.3

En el esqumea 1, etapa B, se prepara el intermedio 2.0.3 a partir de la oxima 2.0.2. La oxima 2.0.2 se prepara a partir de su correspondiente aldehído mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, Chung, Yong Jun; Ryu, Eun Jung; Keum, Gyochang; Kim, Byeang Hyean; *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, 4(2), 209-226; y Kim, Byeang Hyean; Chung, Yong Jun; Keum, Gyochang; Kim, Jaheon; Kim, Kimoon, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33(45); 6811-6814). La oxima 2.0.2 se convierte en el isoxazol 2.0.3 mediante oxidación con un oxidante adecuado tal como hipoclorito de sodio, hipoclorito de terc-butilo o N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado tal como THF, cloroformo o cloruro de metileno, haciendo

Teléf. 91 [illegible] - MADRID

reaccionar el N-óxido de nitrilo resultante con bromuro de propargilo. Esta reacción de cicloadición [2+3] es bien conocida en la bibliografía como procedimiento para preparar estructuras de anillo isoxazol. Véase, por ejemplo, *Synthesis*, 508-9, 1982.

Esquema de síntesis 1 etapa C



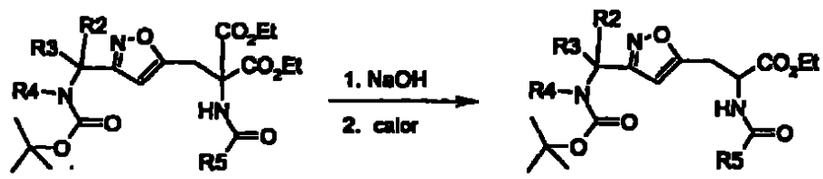
2.0.3 2.0.1 2.0.4

En el esquema 1, etapa C, se convierte el intermedio bromuro 2.0.3 en el componente 2.0.4 que contiene isoxazol. Se hace reaccionar el bromuro 2.0.3 con un malonato opcionalmente sustituido (2.0.1) en un disolvente adecuado tal como DMF, DMSO o cloruro de metileno en presencia de una base como trietilamina o carbonato de cesio. La DMF es el disolvente preferido y el carbonato de cesio es la base preferida. La reacción se realiza a una temperatura entre 0 y 30°C durante un periodo de 1 a 16 horas. La reacción del bromuro 2.0.3 con el malonato 2.0.1 en el esquema 1, etapa C no está limitada a los 2-aminomalonatos, sino que puede extenderse para incluir malonatos de fórmula [EtOC(=O)CHR'C(=O)OEt], en la que R' se define anteriormente

Telcí. 51[illegible] ...R:D

en la definición de la fórmula 1.0.0.

Esquema de síntesis 1 etapa D

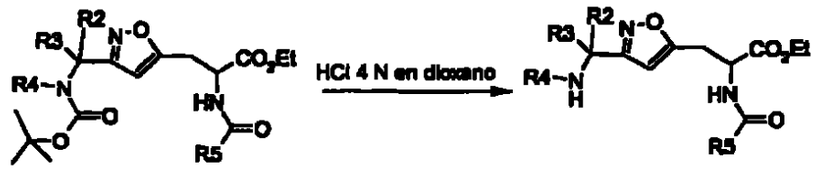


2.0.4 2.0.5

La síntesis del intermedio monoéster 2.0.5 se ilustra en el esquema 1, etapa D. Se convierte el malonato de dietilo 2.0.4 en su intermedio semiéster mediante reacción con un equivalente de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio acuoso en un disolvente tal como THF, metanol, terc-butanol o dioxano. Se prefiere el uso de hidróxido de sodio acuoso en dioxano. La reacción se realiza a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo de entre 1 y 16 horas. Se prefieren tres horas a temperatura ambiente. Se transforma posteriormente este intermedio semiéster al monoéster 2.0.5 in situ mediante calentamiento en un disolvente adecuado tal como benceno, tolueno o dioxano a una temperatura entre 0 y 200°C durante un periodo de entre 1 y 16 horas. Se prefiere el calentamiento a 125°C durante 3 horas en dioxano.

Telef. 519 68 90 - MADRID

Esquema de síntesis 1 etapa E

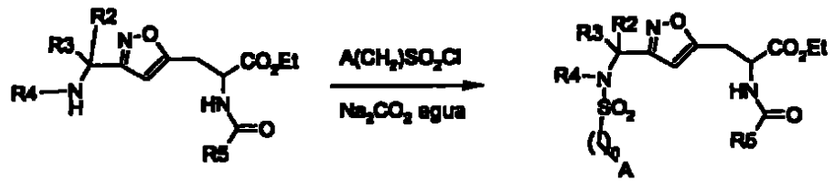


2.0.5. 2.0.6

Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.6 en el esquema 1, etapa E. Se hace reaccionar el intermedio terc-butiloxicarbamato 2.0.5 con un ácido tal como ácido trifluoroacético puro, o una solución de ácido clorhídrico en un disolvente no acuoso adecuado como dioxano. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo de entre 1 y 16 horas. Las condiciones preferidas son ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora. Los expertos en la técnica reconocerán que el grupo terc-butiloxicarbonilo funciona como grupo protector de la amina y que pueden emplearse otros grupos protectores adecuados. Se reconocerá también que los procedimientos de eliminación de estos grupos protectores deben ser compatibles con todas las funcionalidades presentes en R^3. Estos procedimientos on bien conocidos en la bibliografía técnica de la técnica relevante. Por ejemplo, véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; Nueva York, 1991.

Teléf. 512

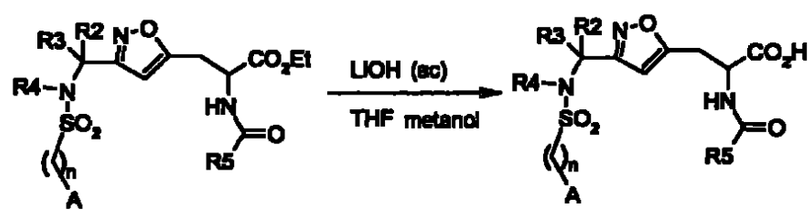
Esquema de síntesis 1 etapa F



2.0.6 2.0.7

Se describe la síntesis del intermedio sulfonamida 2.0.7 en el esquema 1, etapa F. Se hace reaccionar la amina 2.0.6 con un cloruro de sulfonilo [$A(CH_2)_n$-SO_2Cl, en el que "A" y "n" se definen anteriormente en la definición de la fórmula 1.0.0] en un disolvente tal como diclorometano, agua o piridina con o sin una base tal como carbonato de sodio o diisopropiletilamina. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de entre 1 y 16 horas. Las condiciones preferidas son carbonato de sodio en agua a temperatura ambiente durante 16 horas.

Esquema de síntesis 1 etapa G



2.0.7 2.0.8

PATENTES
INGENIERO
C. Cartagena, 43
Teléf. 519 65 65 - MADRID

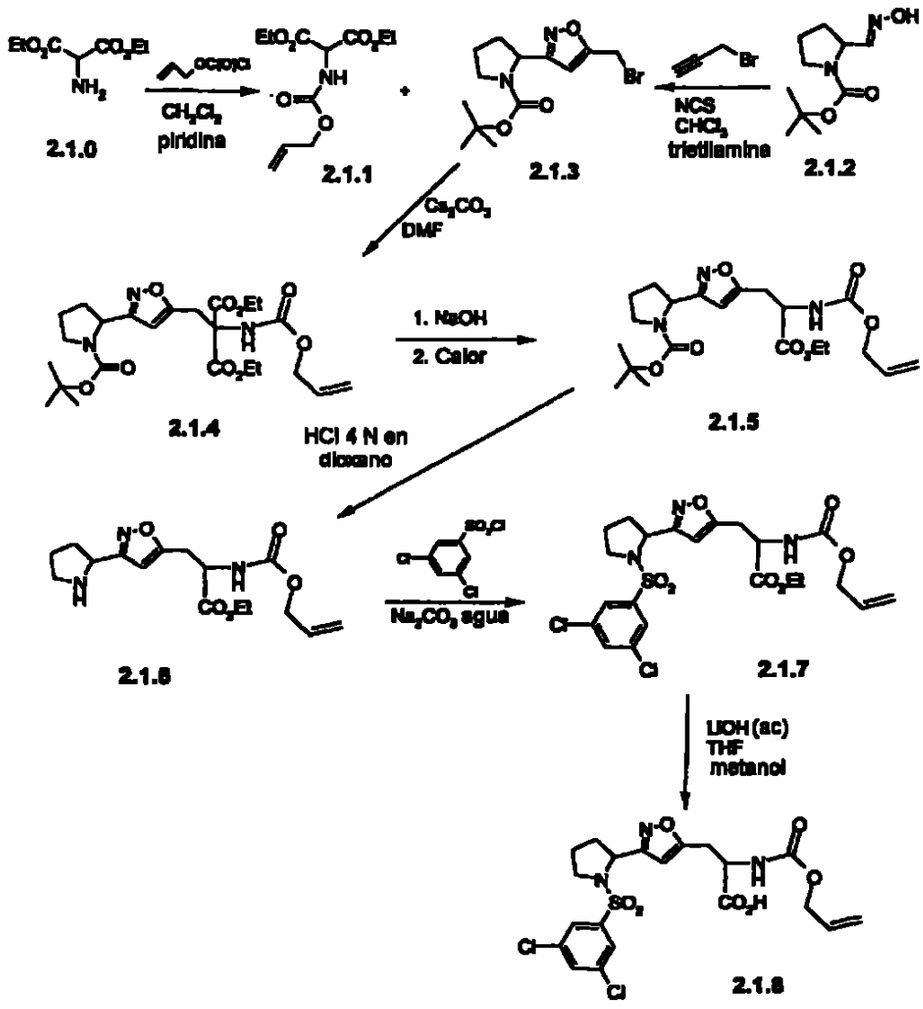
Se prepara el producto ácido carboxílico a partir del intermedio éster 2.0.7 como se ilustra en el esquema 1, etapa G. Se hace reaccionar el intermedio éster 2.0.7 con una base acuosa adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente tal como terc-butanol, metanol y/o THF. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo entre 0,5 y 24 horas. Las condiciones preferidas son hidróxido de litio acuoso en una mezcla de THF y metanol a temperatura ambiente durante 1 hora.

La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer dicha síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 1-α, etapas A a G, con referencia a un compuesto particular de la presente invención.

PAT.
INC.
c. Ca
Telef. 519 83 90 - MADRID

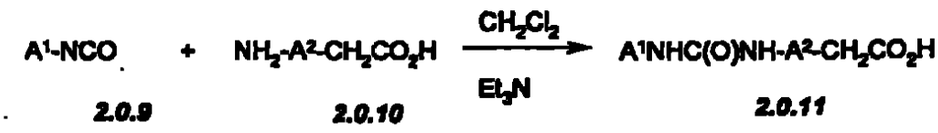
Esquema de síntesis 1-α

El siguiente diagrama de síntesis esquemático ilustra un procedimiento de preparación generalizado para los compuestos de fórmula 1.0.0 en la que el componente "Y" es C=O:



PI...
ING...
C. ...
Telél. 519 53 90 - MADRID

Esquema de síntesis 2, etapa A



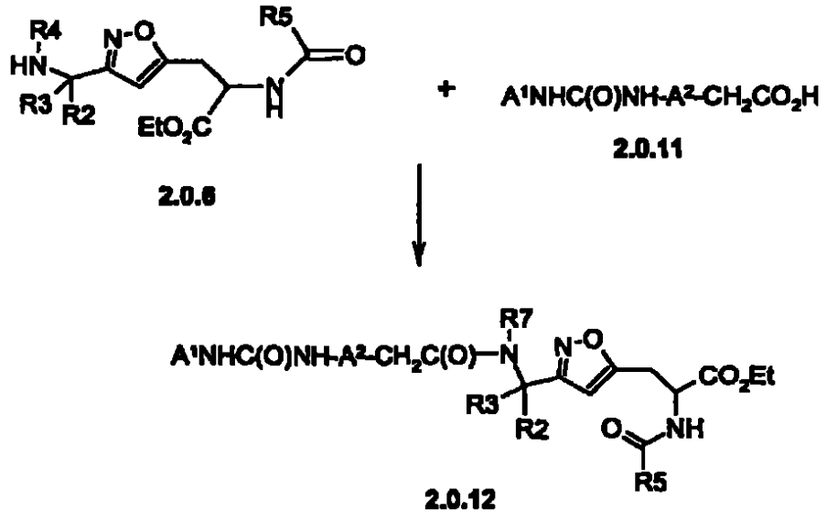
El material de partida A¹-NCO es un isocianato en el que "A¹" tiene la misma definición que el componente A de la fórmula (1.0.0) respecto de los restos arilo, heteroárilo y heterociclilo sustituidos con 0 a 3 R^9. Los materiales de partida isocianato para la preparación del componente A, tales como isocianato de fenilo, isocianato de o-tolilo, isocianato de 2-fluorofenilo e isocianato de 2-clorofenilo, están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. Como alternativa, los materiales de partida isocianato pueden prepararse fácilmente a partir de sus correspondientes aminas utilizando los procedimientos descritos en la biblicgrafía (por ejemplo March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, 1985). Los análogos piridilo de los isocianatos de fenilo anteriores pueden utilizarse para preparar los correspondientes compuestos de fórmula (1.0.0) en los que el componente A contiene un grupo piridilo.

Uno de los isocianatos anteriormente descritos se hace reaccionar con una amina de fórmula 2.0.10. La adición de

PATENTES
INGENIERIA
C/ ...
Telef. ... MADRID

aminas a isocianatos es una reacción bien conocida que proporciona ureas sustituidas de manera sencilla. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como cloruro de metileno con trietilamina a temperaturas ligeramente elevadas. La urea disustituida (2.0.11), preparada como en el esquema de reacción anteriormente indicado, que forma el reactivo que eventualmente dará lugar al componente A de los compuestos de fórmula (1.0.0), se hace reaccionar a continuación con una amina de fórmula "-$NR^4CR^2R^3$-B", en la que "B" se define como en una de las fórmulas parciales (1.1.0) - (1.1.22).

Esquema de síntesis 2 etapa B



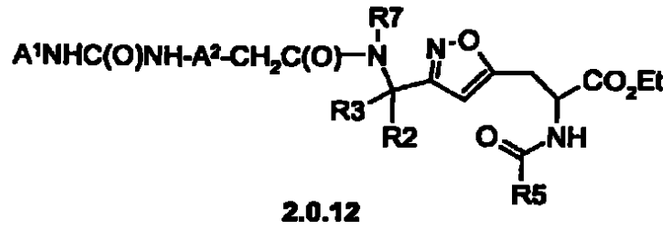
Un experto en la técnica reconocerá que la reacción entre el reactivo que forma el componente A (2.0.11) y la

amina 2.0.6 implica la acilación de una amina por parte de un ácido carboxílico, que puede realizarse con buen rendimiento a temperatura ambiente o ligeramente por encima de la misma mediante el uso de agentes de acoplamiento tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), diciclo-hexilcarbodiimida (DCCI), N,N'-carbonildiimidazol, tetrafluorato de N,N,N',N'-tetrametil(succinimido)uronio y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP). El componente amina (2.0.6) está disponible como se describe en el esquema 1. Esta reacción puede ilustrarse en el diagrama de síntesis esquemático anterior, que proporciona un procedimiento de preparación generalizado para los compuestos de fórmula (1.0.0).

Para preparar el producto final de fórmula (1.0.0) en forma de un ácido, se requiere una etapa adicional, como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

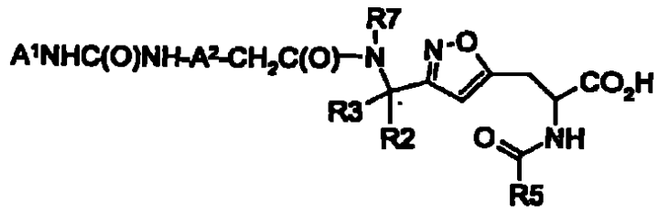
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 58 90 - MADRID

Esquema de síntesis, etapa C



2.0.12





2.0.13

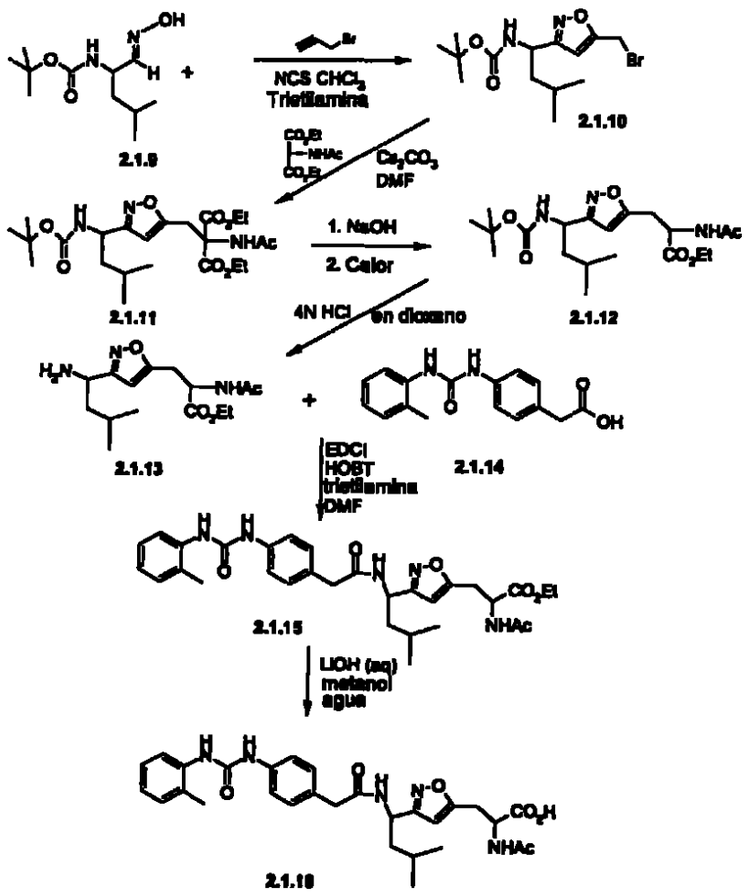
Se prepara el producto ácido final (2.0.13) a partir del éster 2.0.12 como se ilustra en el esquema anterior. Se hace reaccionar el intermedio con una base hidróxido acuosa adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un sistema de disolventes que comprende terc-butanol, metanol o THF y metanol. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0°C y 50°C durante de 0,5 a 16 horas. Las condiciones preferidas son hidróxido de litio en THF, metanol y agua a temperatura ambiente durante 1 hora.

La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer

PAT... - 80
ING... - A.I
c... Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

aún más clara la síntesis, se describe a continuación el esquema de síntesis 2-α, etapas A a C, con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

Esquema de síntesis 2-α



PAT. ... ING. ... C. ... Telef. 91[illegible] - MADRID

Se ilustra una síntesis alternativa de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 3, etapas A a C. La síntesis del intermedio amina 2.0.14 se ilustra en el esquema 3, etapa A. Se hace reaccionar el intermedio terc-butiloxicarbamato 2.0.4 con un ácido tal como ácido trifluoroacético puro, o una solución de ácido clorhídrico en un disolvente no acuoso adecuado tal como dioxano. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo entre 1 y 16 horas. Las condiciones preferidas son ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora. Los expertos en la técnica reconocerán que el grupo terc-butiloxicarbonilo funciona como grupo protector de la amina y que pueden emplearse otros grupos protectores adecuados. Se reconocerá también que los procedimientos de eliminación de estos grupos protectores deben ser compatibles con todas las funcionalidades presentes en R^3. Estos procedimientos on bien conocidos en la bibliografía técnica de la técnica relevante. Por ejemplo, véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; Nueva York, 1991.

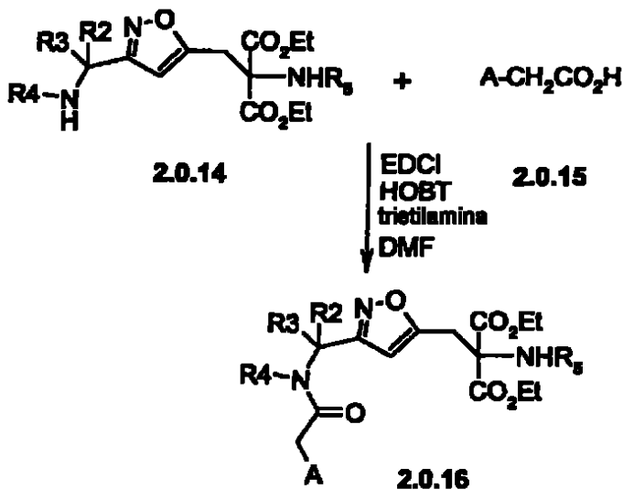
PATENTES MORENO
INGLES Y L AN
c. Cartagena, 11
Teléf. 519 59 93 - MADRID

Esquema de síntesis 3 etapa A



2.0.4 2.0.14

Esquema de síntesis 3 etapa B



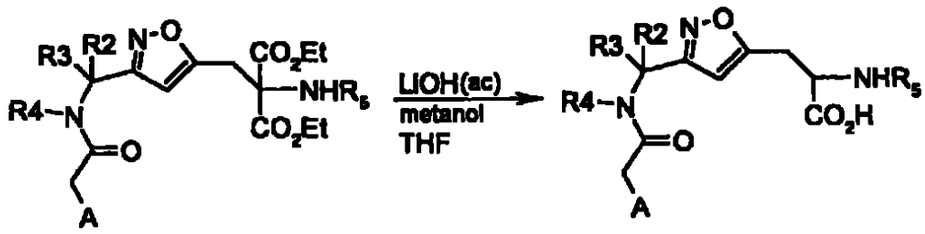
2.0.14 2.0.15 2.0.16

En el esquema 3, etapa B, se hace reaccionar la amina 2.0.14 con el ácido 2.0.15 en las mismas condiciones que el esquema de síntesis 2, etapa B.

Para preparar el producto final de fórmula (1.0.0) en forma de ácido, se requiere una etapa adicional, como muestra el siguiente esquema de reacción:

PATENTES Y MARCAS
INGENIERO
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

Esquema de síntesis 3 etapa C



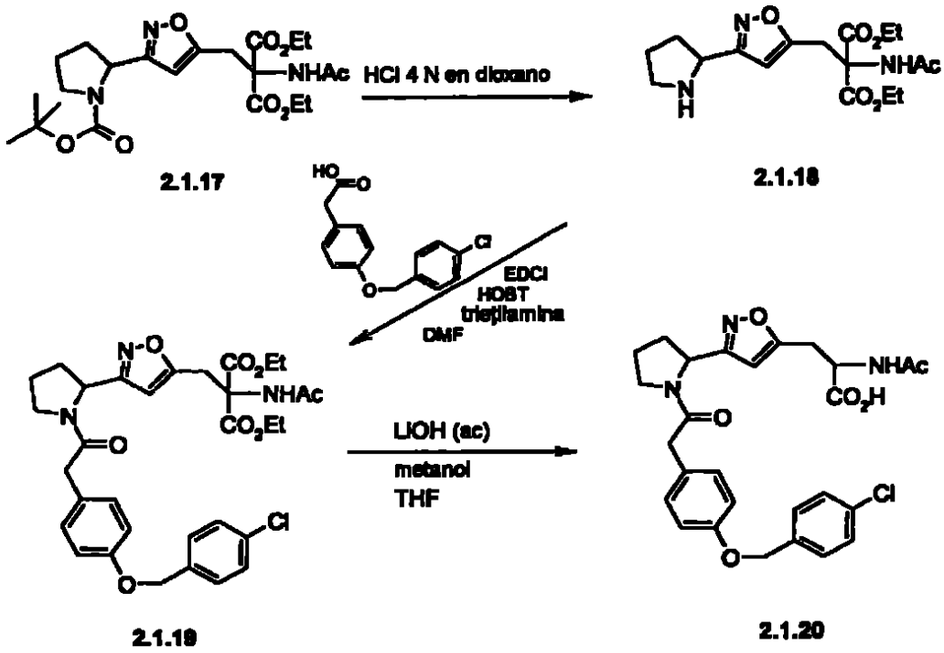
2.0.16 2.0.17

Se prepara el producto ácido final (2.0.17) a partir del éster 2.0.16 como se ilustra en el esquema anterior. Se hace reaccionar el intermedio con una base hidróxido acuosa adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un sistema de disolventes que comprende terc-butanol, metanol o THF y metanol. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de 0,5 a 16 horas. Las condiciones preferidas con hidróxido de litio en THF, metanol y agua a temperatura ambiente durante 1 hora.

La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer la citada síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 3-α, etapas A a C con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

PATENTES
INGE
C/. Cardenal, 13
Teléf. 519 53 90 - MADRID

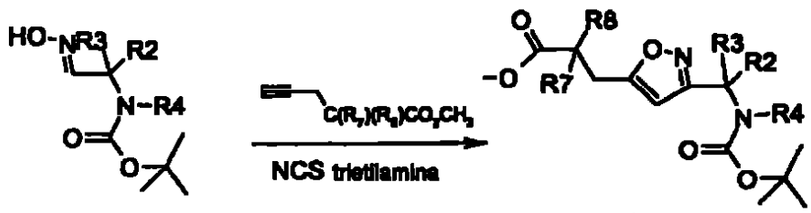
Esquema de síntesis 3-α



2.1.17 2.1.18 2.1.19 2.1.20

Se ilustra un modo alternativo de síntesis de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 4, etapas A a D.

Esquema de síntesis 4, etapa A



2.0.2 2.0.18

En el esquema 4, etapa A, se convierte la oxima 2.0.2

PATENTES ... R6
INGLES ... AN
C/ Caracas, 13
Telef. 519 59 90 - MADRID

en el isoxazol 2.0.18 mediante oxidación con un oxidante adecuado tal como hipoclorito de sodio, hipoclorito de terc-butilo o N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado tal como THF, cloroformo o cloruro de metileno; y haciendo reaccionar el N-óxido de nitrilo resultante con un pent-4-inoato de metilo 2,2-disustituido. Esta reacción de cicloadición [2+3] es bien conocida en la bibliografía como procedimiento para preparar la estructura de anillo isoxazol. Véase, por ejemplo, *Synthesis*,m 508-9, 1982.

Esquema de síntesis 4 etapa B

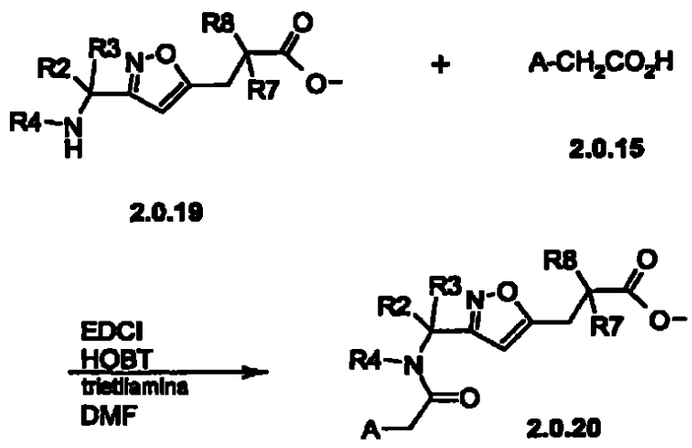


2.0.18 2.0.19

Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.19 en el esquema de reacción anterior utilizando las mismas condiciones que el esquema 3, etapa A. El material de partida es el intermedio terc-butiloxicarbamato 2.0.18.

PATENTES ... INOUE ... c. Cartagena, 213 Telef. 519 ... 90 - MADRID

Esquema de síntesis 4 etapa C



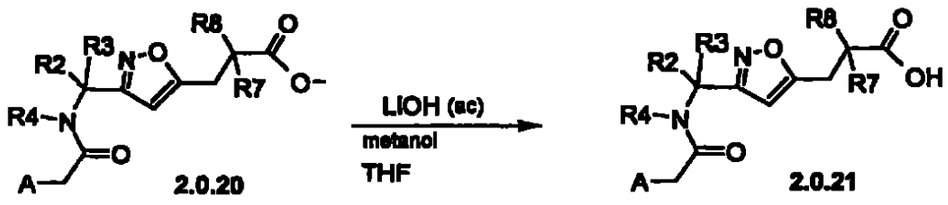
En el esquema de síntesis 4, etapa C, se hace reaccionar la amina 2.0.19 con el ácido 2.0.15 en las mismas condiciones que el esquema de síntesis 2, etapa B. Esta reacción puede ilustrarse en el diagrama de síntesis esquemático anterior, que proporciona un procedimiento de preparación generalizado para los compuestos de fórmula (1.0.0).

Para preparar el producto final de fórmula (1.0.0), en forma de ácido, se require una etapa adicional, como muestra el siguiente esquema de reacción:

PATE... ING. ... C/. Ca...ge..., 113 Teléf. 519 ... - MADRID

187

Esquema de síntesis 4 etapa D

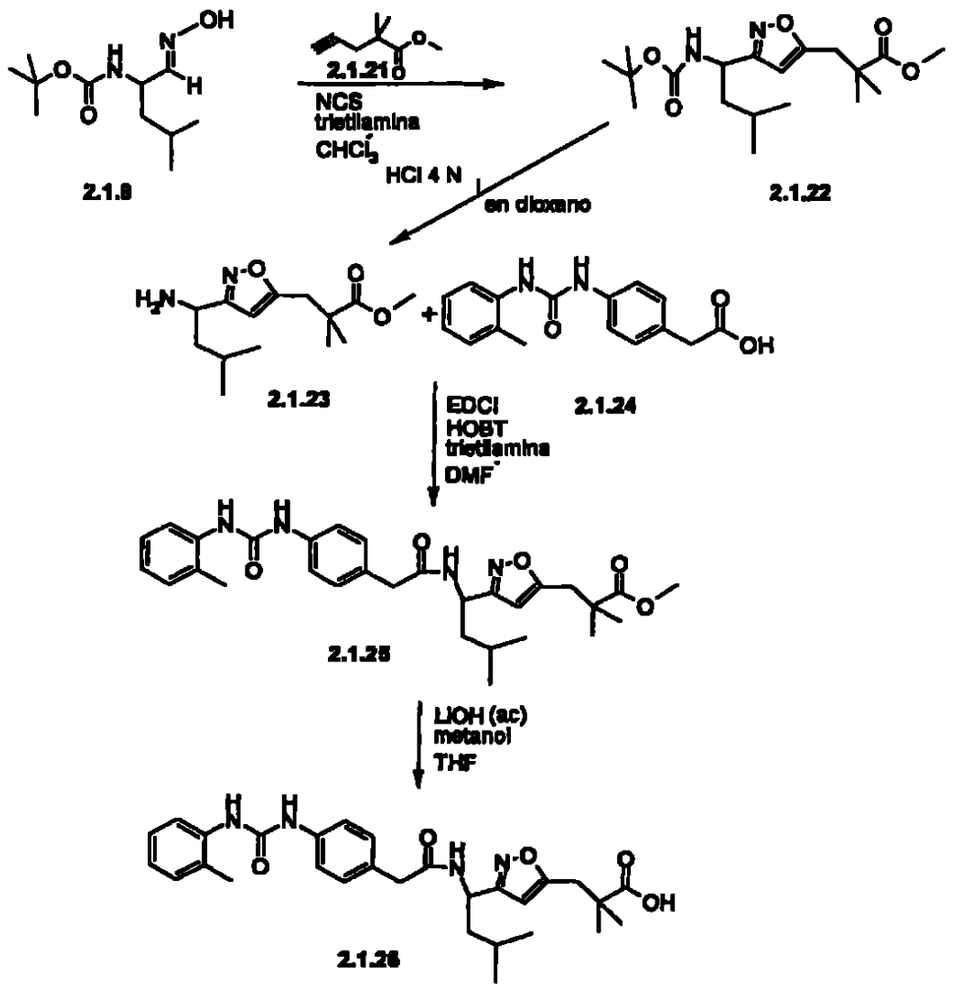


El producto ácido final 2.0.21 se preparó a partir del éster 2.0.20, como se ilustra en el esquema anterior, utilizando el procedimiento del esquema 3, etapa C.

La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer la citada síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 4-α, etapas A a C, con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

PATENT
ING
c.
Telef. 519 59 90 - MADRID

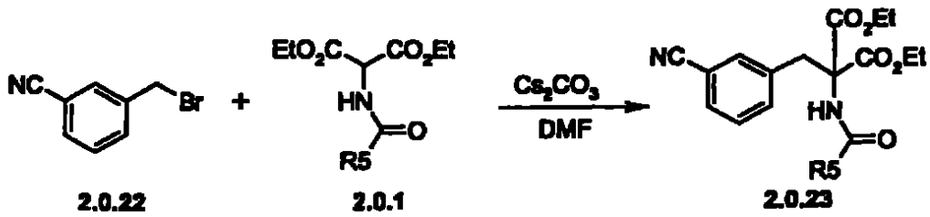
Esquema de síntesis 4-α



Se ilustra un modo alternativo para la síntesis de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 5, etapas A a D.

PATENTES Y MARCAS
INGENIERO INDUSTRIAL
C. Claudio Coello, 13
Teléf. 515 03 80 - MADRID

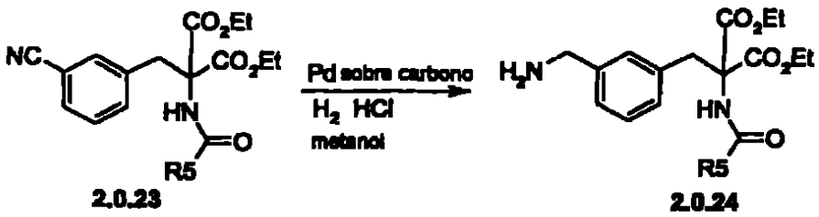
Esquema de síntesis 5 etapa A



2.0.22 2.0.1 2.0.23

El bromuro 2.0.22 está comercialmente disponible en, por ejemplo, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. El bromuro 2.0.22 se convierte en el componente 2.0.23 deseado que contiene un diéster, como se muestra en el esquema anterior. Se hace reaccionar el bromuro con un aminomalonato en las condiciones descritas en el esquema 1, etapa C.

Esquema de síntesis 5 etapa B



2.0.23 2.0.24

Se convierte el nitrilo 2.0.23 en la amina 2.0.24 deseada como se ilustra en el esquema de reacción anterior. Se reduce el nitrilo 2.0.23 a la correspondiente amina 2.0.24 por hidrogenación, como se describe en la bibliografía (por ejemplo March, J. "Advanced Organic

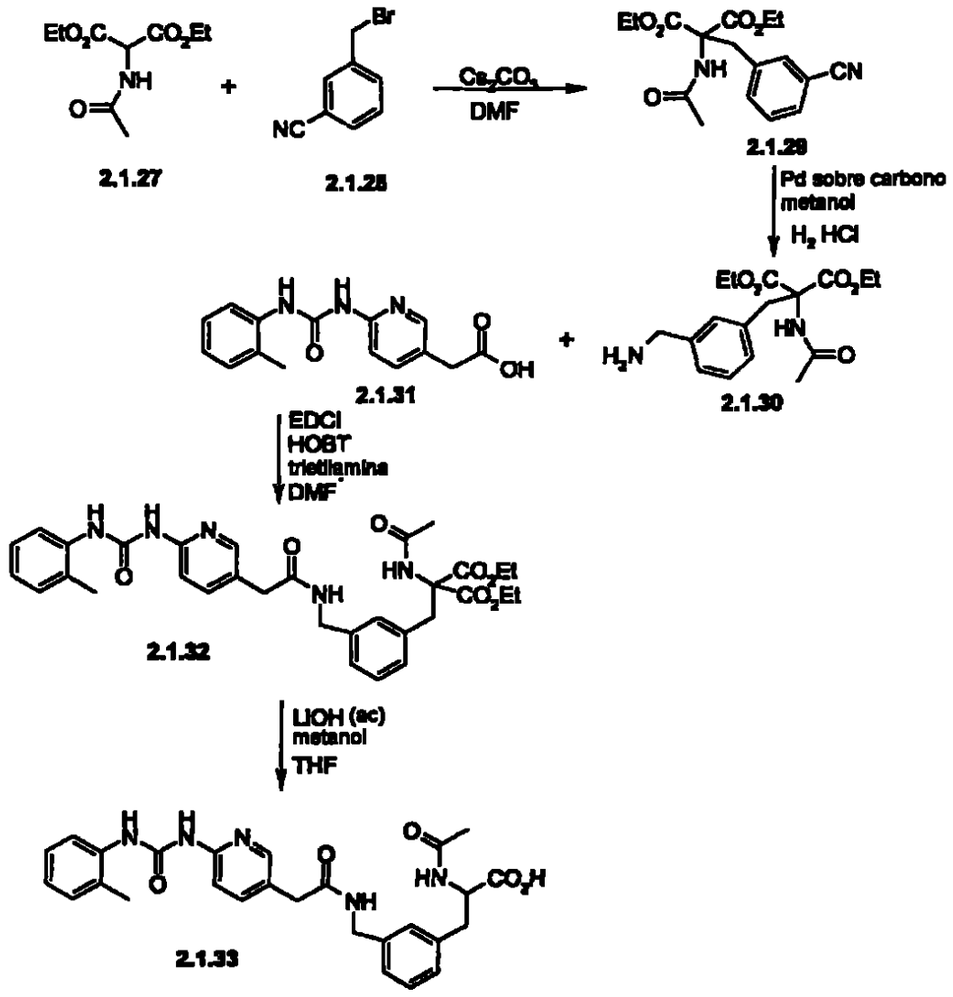
Teléf. 519 59 90 - MADRID

Chemistry", 3ª edición, 1985).

La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer aún más clara la citada síntesis, se describe a continuación el esquema de síntesis 5-α:

INGENIERO
C/ Consejo, 13
Telf. 91 563 56 - MADRID

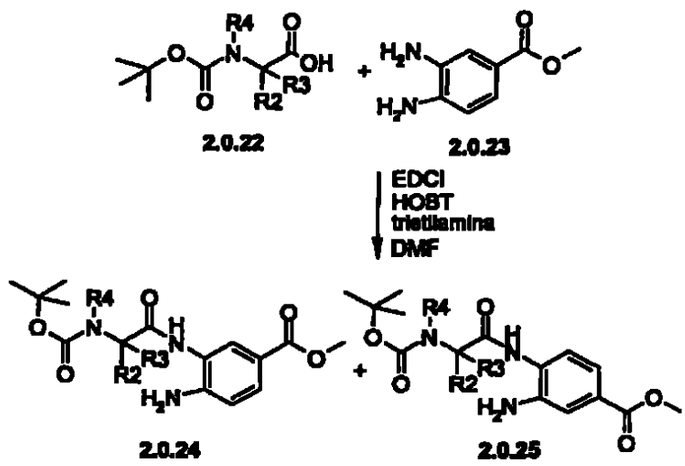
Esquema de síntesis 5-α



La síntesis de compuestos bicíclicos de fórmula (1.0.0) se ilustra en el esquema de síntesis 6, etapas A a D. Los materiales de partida son ácidos y aminas disponibles en fuentes comerciales, por ejemplo Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233.

PATE... ...ZO
...ÁN
...ia, 113
Telé... ...MADRID

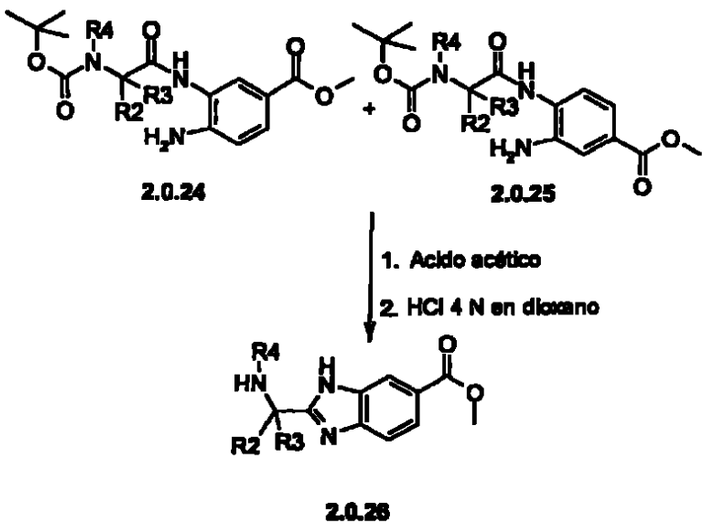
Esquema de síntesis 6 etapa A



El experto en la técnica reconocerá que la reacción ilustrada en el esquema anterior implica la acilación de una amina 2.0.22 por parte de un ácido carboxílico 2.0.23, lo que puede realizarse con buen rendimiento a temperatura ambiente o ligeramente por encima de la misma mediante el uso de agentes de acoplamiento tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), diciclohexilcarbodiimida (DCCI), N,N'-carbonildiimidazol, $POCl_3$, $TiCl_4$, SO_2ClF, $Ti(OBu)_4$, P_2I_4, Bu_3N, dietilfosfato de benzotriazol-1-ilo, tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil(succinimido)uronio y preferiblemente di-isopropiletilamina (DIEA) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP).

Telef. 519 39 90 - MADRID

Esquema de síntesis 6 etapa B



Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.26 en el esquema de reacción anterior. El material de partida es una mezcla de los intermedios terc-butiloxicarbamato 2.0.24 y 2.0.25. Se hacen reaccionar los intermedios 2.0.24 y 2.0.25 con un ácido tal como ácido clorhídrico o acético con o sin un disolvente adecuado tal como dioxano. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 100°C durante de 1 a 16 horas. Se prefiere el ácido acético en ausencia de disolvente adicional a 80°C durante 1,5 horas. Los expertos en la técnica reconocerán que estas condiciones consiguen tanto la ciclación para formar el sistema de anillo bicíclico deseado como la eliminación del grupo terc-butiloxicarbonilo. Los expertos en la técnica reconocerán también que el grupo terc-butiloxicarbonilo

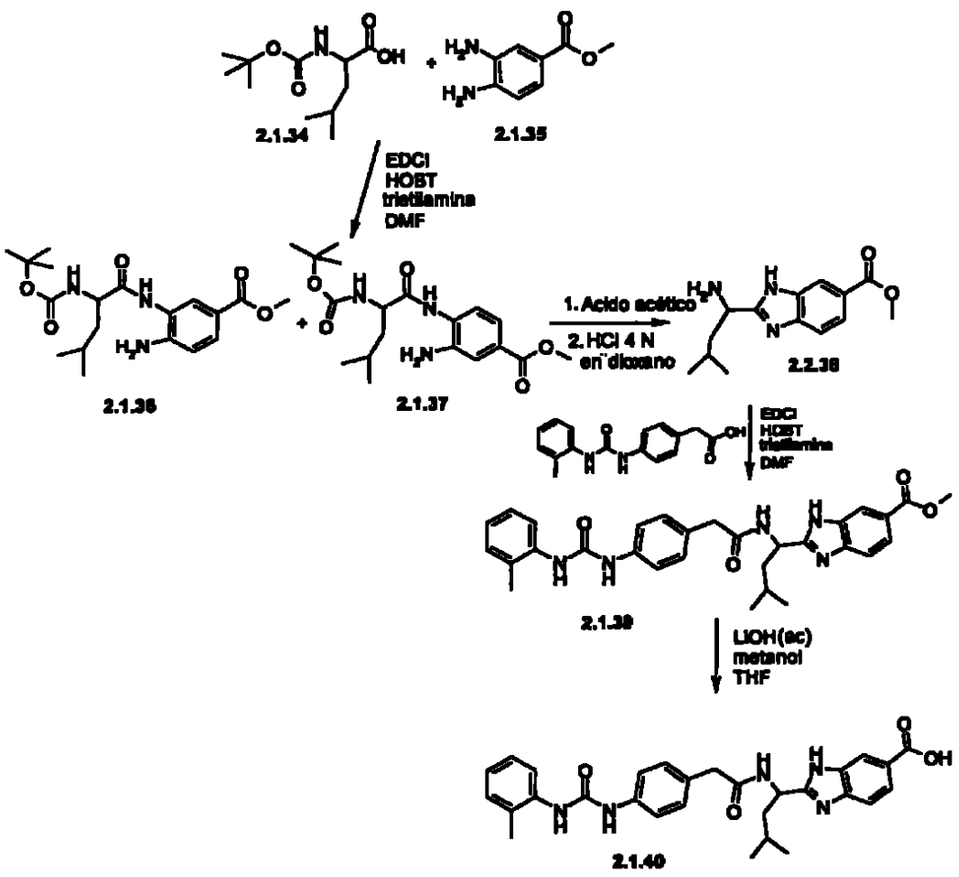
PATENTES ESPAÑOLAS
ING... ...AN
c... ...13
Telef. 519 69 90 - MADRID

funciona como grupo protector de amina y que pueden emplearse otros grupos protectores adecuados. Se reconocerá también que los procedimientos de eliminación de estos grupos protectores deben ser compatibles con todas las funcionalidades presentes en el intermedio 2.0.26. Estos procedimientos son bien conocidos en la bibliografía técnica de la técnica relevante, por ejemplo, véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; Nueva York, 1991.

La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer la citada síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 6-α, con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

Teléf. Biblioteca MADRID

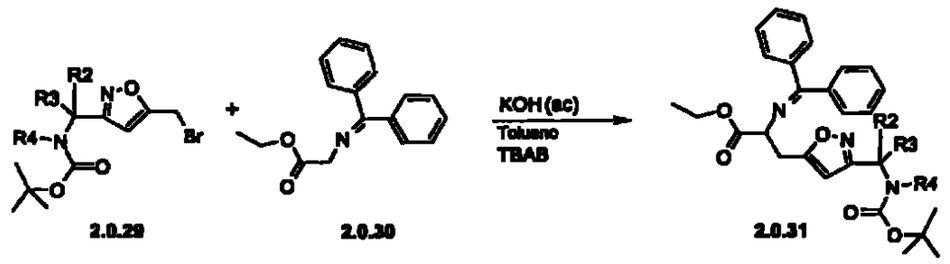
Esquema de síntesis 6-α



Se ilustra un modo alternativo para la síntesis de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 7, etapas A a C. Estas etapas describen una ruta alternativa para el componente B utilizado en la reacción de acoplamiento, como se describe en el esquema de reacción 2, etapa B.

PATENTES M. P. MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C. Claudio Coello, 13
Teléf. 576 29 60 - MADRID

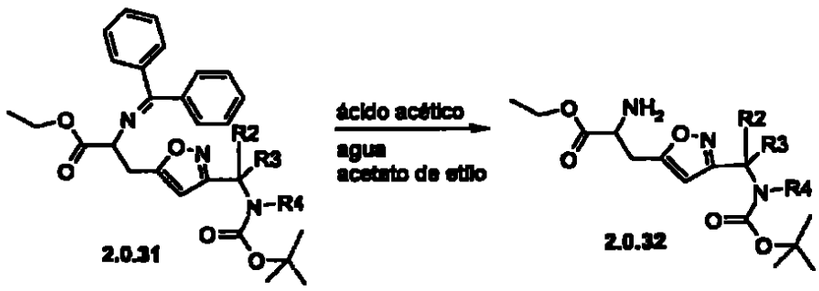
Esquema de síntesis 7 etapa A



Se describió la preparación del intermedio bromuro 2.0.29 en el esquema de síntesis 1 etapa A. Se hizo reaccionar el intermedio bromuro 2.0.29 con la imina 2.0.30 comercialmente disponible en un disolvente adecuado tal como tolueno, cloruro de metileno o DMF, con una base tal como carbonato de cesio, hidróxido de cesio o hidróxido de potasio, en presencia de un aditivo tal como bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrafenilamonio. Se llevó a cabo la reacción a una temperatura entre -78 y 50°C durante un periodo de tiempo de 1 a 16 horas. Se prefirió la reacción del intermedio bromuro 2.0.29 con la imina 2.0.30 en tolueno a temperatura ambiente en presencia de bromuro de tetrabutilamonio durante 1 hora.

PAT...
ING...
C/ ...
Telé. 515...

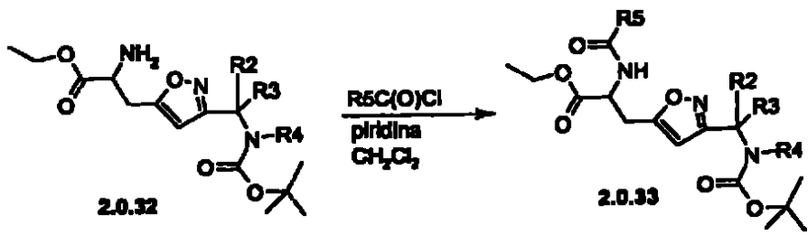
Esquema de síntesis 7 etapa B



Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.32 en el esquema de reacción anterior. El intermedio imina 2.0.31 puede transformarse en la amina 2.0.32 mediante una serie de procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica y descritos en la bibliografía. Por ejemplo, Wolfe, John P.; Ahman, Jens; Sadighi, Joseph P.; Singer, Robert A.; Buchwald, Stephen L.; *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(36), 6367-6370; y Corey, E.J.; Xu, Feng; Noe, Mark C.; *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12414-12415. En el procedimiento preferido, se trata el intermedio imina 2.0.31 con una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico durante tres horas a temperatura ambiente.

C. Castelló, 113
Telél. 519 68 90 - MADRID

Esquema de síntesis 7 etapa C

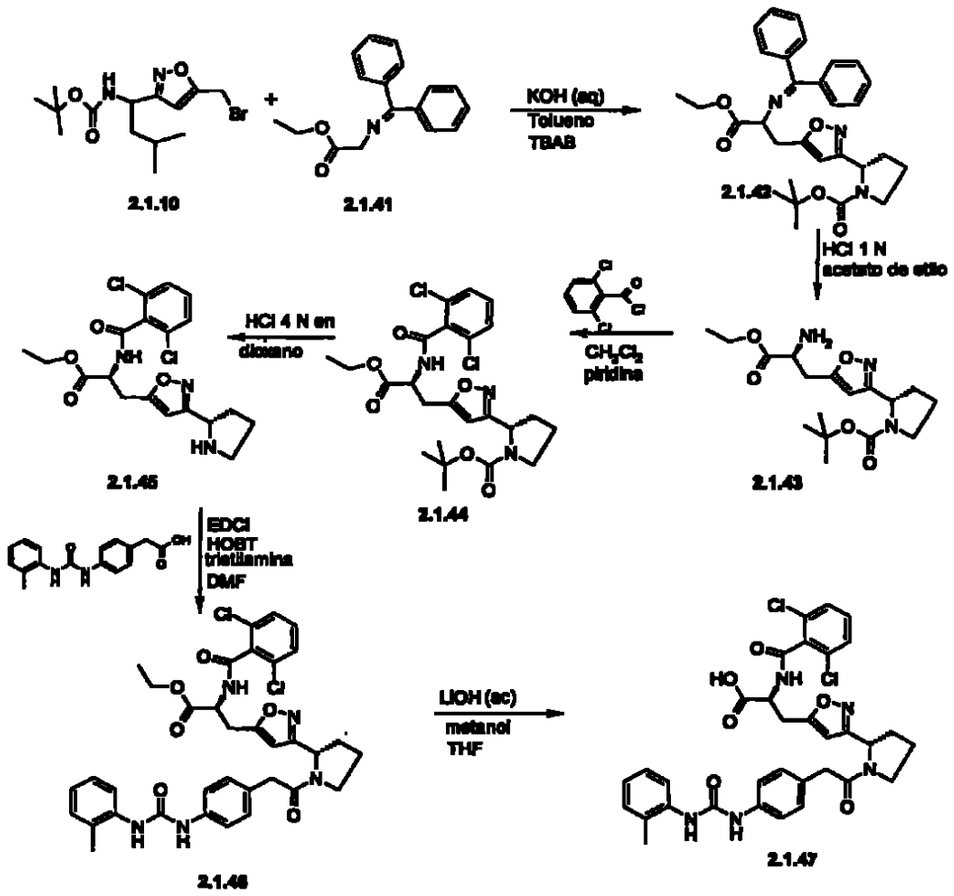


Se ilustra la síntesis del intermedio amida 2.0.33 en el esquema de reacción anterior. Se hace reaccionar la amina con o sin un disolvente, tal como diclorometano, cloroformo, benceno, agua o piridina, con un anhídrido de ácido o un cloruro de ácido con o sin la adición de una base tal como carbonato de sodio, piridina o diisopropiletilamina. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de 1 a 16 horas. Las condiciones preferidas emplean diclorometano y piridina a temperatura ambiente durante 16 horas.

La síntesis anteriormente descrita se aplica ampliamente a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer aún más clara la citada síntesis, se describe a continuación el esquema de síntesis 7-α:

PA[illegible]
[illegible]
C. Conde[illegible]
Telef. 51[illegible] - MADRID

Esquema de síntesis 7-α



ILUSTRACION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente los compuestos, composiciones y procedimientos de tratamiento de la presente invención, pero no se entiende que limiten por ello el alcance de la presente invención. Se utilizan una serie de abreviaturas en los siguientes ejemplos para ahorrar espacio. Aunque estas abreviaturas son bien

Teléf. 519 59 96 - MADRID

conocidas para el experto en la técnica, se describen inmediatamente a continuación por cuestiones de claridad y conveniencia respecto al lector:

BOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

DAST trifluoruro de dietilaminoazufre

DIEA diisopropiletilamina

DMF dimetilformamida

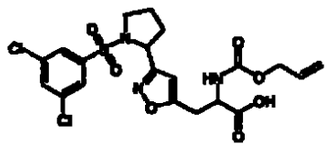
EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBT 1-hidroxibenzotriazol

THF tetrahidrofurano

EJEMPLO 1

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,5-diclorobencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico

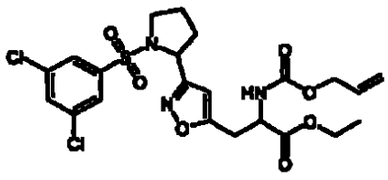


Se agitó una solución del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,5-diclorobenceno-

PATENTES
ING.
C.
Telé. 91 [illegible] - MADRID

sulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico (59 mg, 0,108 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,5 ml) con hidróxido de litio acuoso 2 M (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se acidificó la reacción a pH 1 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio y la concentración a vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (51 mg, 91%). EM (CI) (Espectrometría de masas por ionización química) m/z 518 (M+1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,5-diclorobencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico

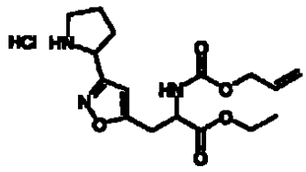


Se disolvieron clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico (110 mg, 0,294 mmol) y carbonato de sodio (93,5 mg, 0,882 mmol) en agua (1,5 ml) y se añadió cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (86,7 mg, 0,353 mmol). Se agitó esta mezcla durante la noche. Se extrajo la reacción dos veces con diclorometano. Se lavó la porción orgánica

Teléf. 515 68 80 - MADRID

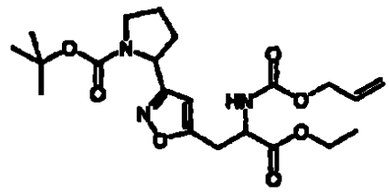
combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (59 mg, 37%). EM (CI) m/z 545,7 (M+1).

C. Clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico



Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-aliloxicarbonilamino-2-etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico (3,44 g, 7,86 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró después la reacción a vacío y se evaporó conjuntamente con diclorometano proporcionando el producto deseado en forma de un sólido marrón ceroso. EM (CI) m/z 509,9 (M+1).

D. Ester terc-butílico del ácido 2-[5-(2-aliloxicarbonil amino-2-etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico

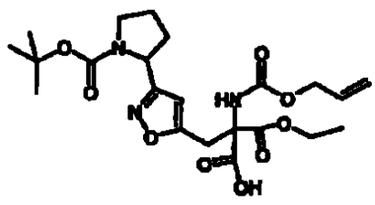


Se disolvió una mezcla del éster monoetílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico y éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico (10,4 g, 21,5 mmol) en dioxano (130 ml) y se calentó en baño de aceite a 125°C durante 3 horas. Se eliminaron a vacío los dioxanos. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se cromatografió el material en bruto en una columna Biotage Flash 40 M, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:4), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (5,12 g, 56% en 2 etapas). EM (CI) m/z 338,0 (M-99). Se recuperó el éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico (2,96 g, 27%). EM (CI) m/z 509,9 (M+1), 409,9 (M-99).

E. Ester monoetílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-

[illegible]
[illegible]AN
c [illegible]gena, 113
Telef. 91[illegible] - MADRID

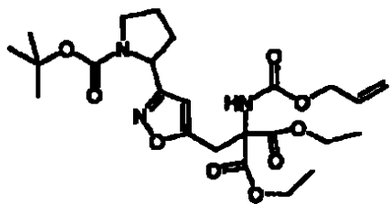
ilmetil]malónico



Se añadió hidróxido de sodio 1 M (21,5 ml, 21,5 mmol) en porciones durante 30 minutos a una solución del éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico (10,95 g, 21,5 mmol) en dioxano (22 ml). Después de agitar durante la noche, se comprobó que la reacción no había llegado a su fin. Se añadieron otros 0,2 eq de hidróxido de sodio 1 M (4,2 ml, 4,2 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (50 ml) y se añadió gota a gota a 0°C ácido sulfúrico 1 M (23 ml). Se extrajo la porción acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. Se utiliza directamente el producto bruto en la siguiente etapa sin separación del diéster que no ha reaccionado. EM (CI) m/z 382,2 (M-99).

PATENTES ... ING ... Telef. ... MADRID

F. Ester dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico

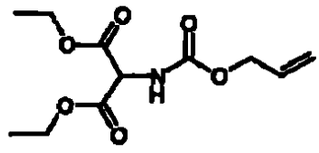


Se enfrió a 0°C una solución del éster terc-butílico del ácido 2-(5-bromometilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico (7,29 g, 56 mmol) y éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilaminomalónico (8,25 g, 32 mmol) en dimetilformamida (260 ml) y se añadió carbonato de cesio (25,41 g, 78 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se vertió entonces la mezcla de reacción sobre éter dietílico (2 l) y se lavó con agua (5 x 200 ml) y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo bruto sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:7), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente (10,95 g, 83%). EM (CI) m/z 260,1 (M-99).

G. Ester dietílico del ácido 2-aliloxicarbonil-

Teléf. 519 69 90 - MADRID

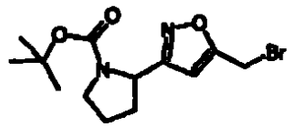
aminomalónico



Se enfrió a 0°C una solución de clorhidrato de dietilaminomalonato (47,0 g, 226 mmol) en cloruro de metileno (1,0 l) y se añadió piridina (45 ml, 564 mmol). Los sólidos anteriormente insolubles se disolvieron al añadir la piridina. Se añadió gota a gota lentamente cloroformiato de alilo (20 ml, 188 mmol) para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 5°C. Después de completar la reacción, se agitó la reacción a 0°C durante 15 minutos. Se lavó la reacción con ácido clorhídrico 1 M (6 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46,78 g, 80%). Se utilizó el producto bruto sin más purificaicón. EM (CI) m/z 260,1 (M+1).

H. Ester terc-butílico del ácido 2-(5-bromometilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico

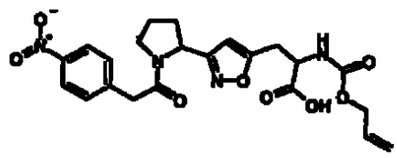
PATENTES
INC
Teléf. 5
AURID



Se preparó el compuesto del título de la manera descrita para los ejemplos 7H y 7I, utilizando éster terc-butílico del ácido 2-(hidroxiiminometil)pirrolidin-1-carbámico en la etapa 7I.

EJEMPLO 2

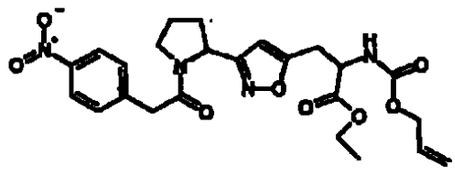
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)acetil]-pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 472,6 (M+1), 471,7 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico

Teléf. 519 69 90 - MADRID



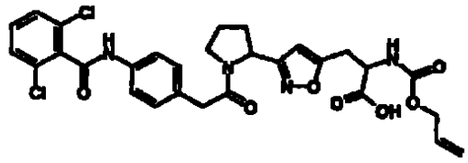
Se agitó una solución de ácido 4-nitrofenilacético (1,61 g, 8,87 mmol) en dimetilformamida (82 ml) con monohidrato de 4-hidroxibenzotriazol (1,40 g, 10,4 mmol) durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,86 g, 9,72 mmol) y se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Se añadió a esta solución clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico del ejemplo 1C (3,16 g, 8,25 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos, seguido de la adición de trietilamina (1,26 ml, 9,04 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron los extractos combinados con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua (2x) y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se cromatografió el residuo resultante sobre una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5:1), proporcionando el compuesto del título

PATENTES
INGENIERIA
C/ Cartagena, ...
Teléf. 515 ... - MADRID

en forma de un aceite amarillo (674 mg, 15%). EM (CI) m/z 501,3 (M+1). Además, se recuperó el material de partida, el éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico (2,15 g, 75%). EM (CI) m/z 338,1 (M+1).

EJEMPLO 3

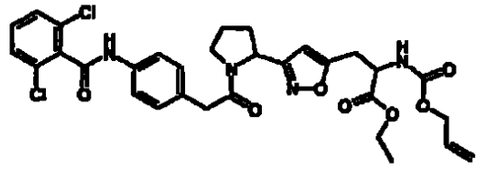
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-diclorobenzoilamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dicloro benzoilamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título (77 mg, 75%). EM (CI) m/z 616,7 (M+1), 612,5 (M-1).

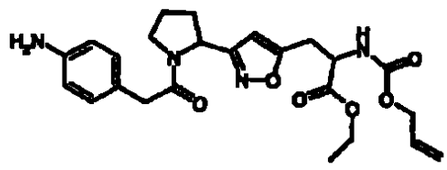
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-diclorobenzoilamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico

PATENTES HISPANO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID



Se enfrió a 0°C una solución del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-aminofenil)acetil)]-pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico (80 mg, 0,170 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (39 mg, 0,187 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después se añadió piridina (28 µl, 0,34 mmol). Se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, hidróxido de sodio 1 M y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró proporcionando el compuesto del título (84 mg, 78%). EM (CI) m/z 635,3 (M+1), 632,5 (M-1).

C. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-aminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico



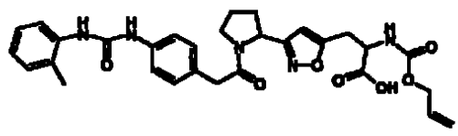
Se calentó a reflujo una solución de éster etílico del

FE... INGL... C/. Cartagena, 113 Telef. 519 59 90 - MADRID

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico (2B) (565 mg, 1,13 mmol) y hierro (0) en polvo (384 mg, 6,98 mmol) en etanol/agua (5 ml, 1:1). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M (0,29 mml, 0,29 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 45 minutos. Se neutralizó entonces con hidróxido de sodio 1 M y se filtró a través de Celite. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo bruto sobre una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (6:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (240 mg, 51%). EM (CI) m/z 471,0 (M+1).

EJEMPLO 4

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico

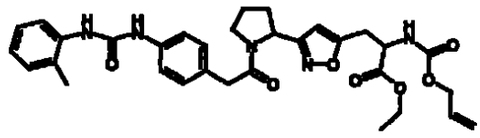


Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)-

PATENTES
INGENIEROS
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 576,0 (M+1), 573,9 (M-1).

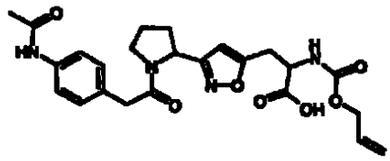
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-isoxazol-5-il]propiónico



Se preparó el compuesto del título de la manera descrita en el ejemplo 2B, utilizando ácido [4-(3-o-tolilureido)-fenil]acético. EM (CI) m/z 604,0 (M+1).

EJEMPLO 5

A. Acido 3-(3-{1-[(acetilaminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-aliloxicarbonilaminopropiónico

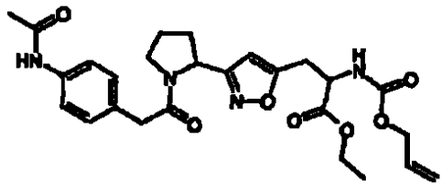


Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 3-(3-{1-[(4-acetilaminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}

PATRICIA IOAN MORERO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

isoxazol-5-il)-2-aliloxicarbonilaminopropiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 485,3 (M+1), 483,0 (M-1).

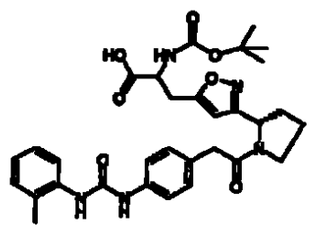
B. Ester etílico del ácido 3-(3-{1-[(4-acetil-aminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-aliloxicarbonilaminopropiónico



Se preparó el compuesto del título de la manera descrita en el ejemplo 3B, utilizando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo. EM (CI) m/z 513,0 (M+1).

EJEMPLO 6

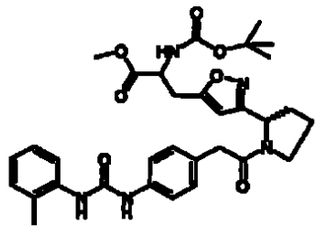
A. Acido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil)pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



PATENTES INGLES Y ...
c/. Cartagena ...
Telef. 519 59 90 - MADRID

Se llevó la cabo la hidrólisis del éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico según el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 590,2 (M-1), 492,2 (M-99).

B. Ester metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico

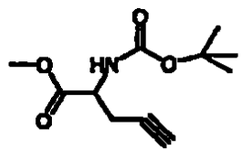


Se agitó durante 5 minutos una solución de 1-(4-{2-[2-(hidroxiiminometil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}fenil)-3-o-tolilurea (300 mg, 0,789 mmol), éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopent-4-inoico (359 mg, 1,182 mmol, mezcla bruta) y trietilamina (12,9 µl) en diclorometano (2 ml). Se añadió una solución de hipoclorito de sodio al 5,25%, 2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo al porción acuosa 4 veces con diclorometano. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron

Telef. 519 59 90 - MADRID

sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía de la mezcla bruta sobre una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:5, proporcionó el compuesto del título (68 mg, 14%). EM (CI) m/z 604,5 (M-1), 505,9 (M-99).

C. Ester metílico del ácido 2-terc-butoxi-carbonil-aminopent-4-inoico

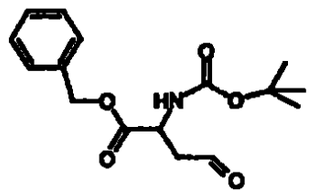


Se añadió carbonato de potasio (1,687 g, 12,2 mmol) a una solución de éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxobutírico (1,875 g, 6,10 mmol) en metanol anhidro (91,5 ml) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxopropil)fosfónico (1,407 g, 7,32 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción sobre éter dietílico y se lavó 4 veces con bicarbonato de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró (1,05 g, mezcla de producto bruto). Se utilizó directamente el producto bruto en la siguiente etapa. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,39-5,31 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,03 (s,

C/. Caragena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

1H), 1,59 y 1,44 (2 singletes, rotámeros, 3H).

D. Ester bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxobutírico



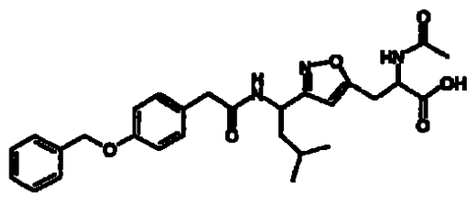
Se enfriaron a 0°C una solución del éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroxibutírico (13,58 g, 43,9 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y trietilamina (18,35 ml, 131,7 mmol). Se añadió trióxido de azufre piridina (21,0 g, 131,7 mmol) en dimetilsulfóxido (80 ml) en una corriente continua. Se quitó el baño de enfriamiento y se retiró la reacción durante 1,5 horas. Se vertió la reacción sobre 130 ml de agua con hielo y se extrajo con éter dietílico (2 x 180 ml y 100 ml). Se lavó la porción orgánica combinada secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a vacío y se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice (900 ml), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:4), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (9,20 g, 70%). EM (CI) m/z

PATENTES
INGELMO
c/. Carranza, 1
Teléf. 519 59 90 - MADRID

208,9 (M-99).

EJEMPLO 7

A. Acido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico

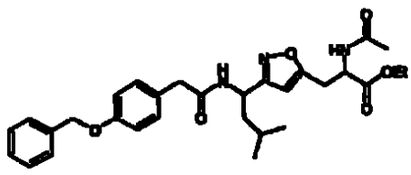


Se combinó una solución del éster etílico del ácido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico (92 mg, 0,17 mmol) en metanol/tetrahidrofurano 1:2 (9 ml) con hidróxido de litio 2M acuoso (3 ml) a temperatura ambiente agitando durante 3 horas. Después de acidificar la reacción a pH= 1 con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo (2x 50 ml). Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el ácido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)acetilamino]-3-metilbutil)isoxazol-5-il)propiónico en forma de un sólido cristalino blanco (83 mg, 95%). EM (CI) m/z 508,1 (M+1), 506,1 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-

Teléf. 519 59 90 - MADRID

benciloxifenil)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)-propiónico

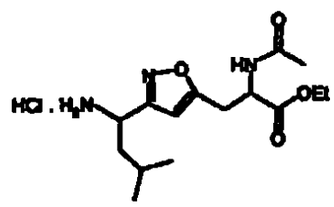


Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una solución de ácido (4-benciloxifenil)acético (125 mg, 0,29 mmol, 1,00 eq) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (48 mg, 0,36 mmol, 1,23 eq) en dimetilformamida (5 ml). Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (64 mg, 0,33 mmol, 1,15 eq) y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió clorhidrato del éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 eq) y se agitó la reacción durante 25 minutos. Se añadió trietilamina (43 µl, 0,31 mmol, 1,07 eq). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (2 x 30 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo sobre una columna 40S Biotage (acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (94 mg, 61%).

PA[illegible]
ING[illegible]
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

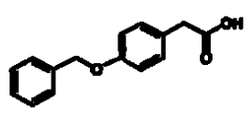
EM (CI) m/z 536,2 (M+1).

C. Clorhidrato del éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico



Se agitó el éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico (7F) (5,95 g, 14,5 mmol) en ácido clorhídrico 4 N en dioxano (25 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto y se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,38 g, 100%). EM (CI) m/z 312,2 (M+1 para la base libre).

D. Acido (4-benciloxifenil)acético

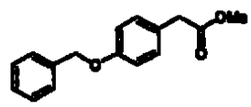


Se combinó una solución del éster metílico del ácido (4-benciloxifenil)acético (1,35 g, 5,27 mmol) en metanol/tetrahidrofurano 1:2 (60 ml) con hidróxido de litio

PATENTES
INGENIAS
c. Cartagena, 113
Teléf. 5159996 - MADRID

acuoso 2 M (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la reacción durante la noche. Se acidificó la reacción a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secaron las porciones orgánicas sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (1,25 g, 98%). RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63, (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,96-6,99 (d, 2H), 7,22-7,25 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H).

E. Ester metílico del ácido (4-benciloxifenil)acético

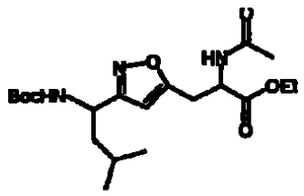


Se añadió carbonato de cesio (5,35 g, 16,4 mmol, 3,00 eq) a una solución de 4-hidroxifenilacetato de metilo (1,00 g, 6,02 mmol, 1,10 eq) y bromuro de bencilo (0,65 ml, 5,47 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (40 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante la noche. Se extrajo la reacción con ácido clorhídrico 1 N (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la porción resultante sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el sólido oleoso resultante en una columna 40S Biotage (acetato de etilo al 20%/hexanos), proporcionando el éster del título

PATRICIA KUCK IMPERIO
INGLES Y ALEMAN
C/. Cartagena, 15
Teléf. 519 59 90 - MADRID

en forma de un aceite transparente incoloro (1,35 g, 96%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,91-6,94 (d, 2H), 7,17-7,19 (d, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H).

F. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico



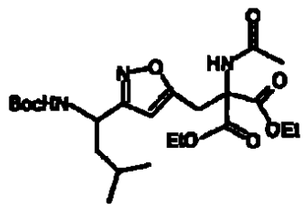
Se añadió hidróxido de sodio 1 N (20,5 ml, 20,5 mmol, 1,10 eq) a una solución del éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil) isoxazol-5-ilmetil]malónico (8,99 g, 18,6 mmol, 1,0 eq) en dioxano a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó la reacción durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (200 ml) y se acidificó a pH= 1-1,5 con ácido clorhídrico 1 N. Se lavó la porción orgánica con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 8,58 g de una mezcla 1:1 (según la RMN-^{1}H) del éster monoetílico del ácido 2-acetilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-ilmetil]malónico [EM (CI) m/z 356,3 (M-99)] y del compuesto del título descarboxilado [EM (CI)

PATENTES ESPAÑOLAS
ING... L...AN
C/ Cardenal, 15
Telé. 519 59 90 - MADRID

m/z 412,3 (M+1), 312,2 (M-99), 410,3 (M-1)].

Se mantuvo la mezcla a reflujo en dioxano (150 ml) durante la noche y se concentró proporcionando un aceite naranja que se cromatografió utilizando una columna Biotage (40M, acetato de etilo al 50%/hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja denso (6,72 g, 88%). EM (CI) m/z 412,3 (M+1), 312,2 (M-99).

G. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-ilmetil] malónico

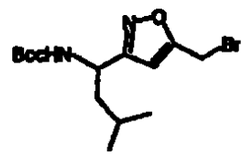


Se añadió carbonato de cesio (18,28 g, 56,1 mmol, 3,0 eq) a una solución del éster terc-butílico del ácido [1-(5-bromometil-isoxazol-3-il)-3-metilbutil]carbámico (6,48 g, 18,7 mmol, 1,00 eq) y malonato de dietilacetamido (4,86 g, 22,4 mmol, 1,20 eq) en dimetilformamida (300 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vertió la reacción sobre éter dietílico (200 ml) y se extrajo con agua (5 x 200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el

PATENTES 28020
INGLES Y LATAN
c/. Cartagena, 113
Telét. 519 59 90 - MADRID

disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (8,99 g, 99,4%). EM (CI) m/z 484,0 (M+1), 384,1 (M-99).

H. Ester terc-butílico del ácido [1-(5-bromometil-isoxazol-3-il)-3-metilbutil]carbámico

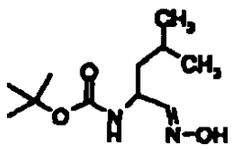


Se agitaron N-clorosuccinimida (5,80 g, 43,4 mmol, 1,00 eq), éster terc-butílico del ácido [1-(hidroxi-iminometil)-3-metilbutil]carbámico (10,00 g, 43,4 mmol, 1,00 eq) y piridina (0,70 ml) en cloroforomo (70 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bromuro de propargilo (4,83 ml, 54,3 mmol, 1,25 eq) y se calentó la reacción a 45°C. Se añadió gota a gota trietilamina (6,35 ml, 45,6 mmol, 1,05 eq) durante 20 minutos a 45°C. Se agitó la reacción durante otra hora, después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporcionó un residuo marrón que se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice,

PETI... INGLES ... C/. Cartagena, ... Teléf. 519 59 90 - MADRID

proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,48 g, 43%). EM (CI) m/z 247,0 (M-99).

I. Ester terc-butílico del ácido 1-(hidroxiiminometil)-3-metilbutil]carbámico



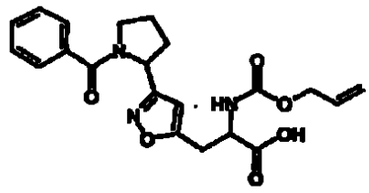
Se agitaron vigorosamente una mezcla del éster terc-butílico del ácido (1-formil-3-metilbutil)carbámico (2,13 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,71 g, 10,2 mmol) y NaOAc (2 g, 24,4 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (20 ml). Después de 24 horas, se diluyó la mezcla con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía utilizando una columna Flash 40 de gel de sílice y eluyendo con EtOAc al 15-25%/hexano, proporcionó 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. p.f.: 156-157°C.

EJEMPLO 8

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-benzoíl

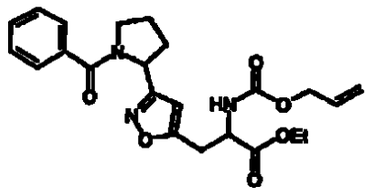
ING... C/. Cartagena, ... Teléf. 519 59 90 - MADRID

pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 8B según el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título, EM (CI) m/z 414,2 (M+1), 412,2 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-benzoilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



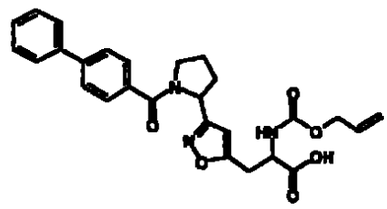
Se añadió cloruro de benzoílo (21 µl, 0,18 mmol, 1,0 eq) en una porción a una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico (1C) (74 mg, 0,20 mmol, 1,1 eq) en piridina (29 µl, 0,36 mmol, 2,0 eq) y diclorometano (2 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y después se diluyó con acetato de etilo (30 ml). Se extrajo la reacción con ácido clorhídrico 1 N

ING... c/. Cartagena, ...13 Teléf. 519 59 90 - MADRID

(30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (66 mg, 84%). EM (CI) m/z 442,3 (M+1).

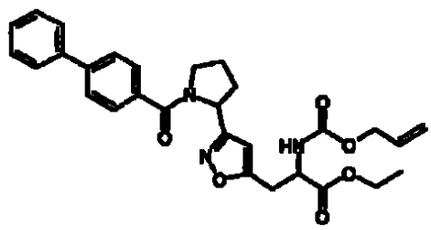
EJEMPLO 9

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-bifenil-4-carbonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 9B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 490,0 (M+1), 487,8 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxocarbonilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-carbonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}-propiónico

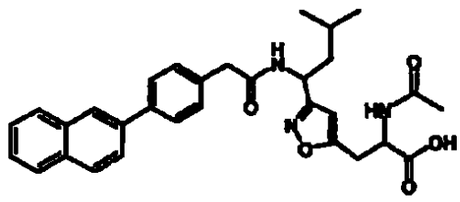


ING... C. Cañagena, 113 Teléf. 519 69 90 - MADRID

Preparado utilizando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 8B. EM (CI) m/z 518,0 (M+1).

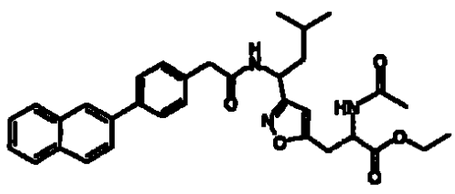
EJEMPLO 10

A. Acido 2-acetilamino-3-(3-{3-metil-1-[2-(4-naftalen-2-ilfenil)acetilamino]butil}isoxazol-5-il)propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 10B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 528,0 (M+1), 525,8 (M-1).

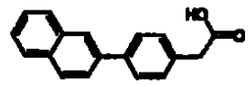
B. Acido 2-acetilamino-3-(3-{3-metil-1-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)acetilamino]butil}isoxazol-5-il)propiónico



Preparado a partir del ácido (4-naftalen-2-ilfenil)acético de la manera descrita en el ejemplo 7B.

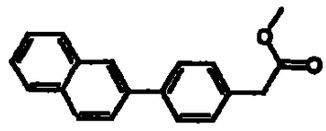
PATENTES
INGENIERIA
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

C. Acido (4-naftalen-2-ilfenil)acético



Se añadió hidróxido de litio 2 M (3,0 ml) a una solución del éster metílico del ácido (4-naftalen-2-ilfenil)acético (270 mg, 0,977 mmol) en tetrahidrofurano:metanol 2:1 (9,0 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se acidificó la reacción a pH= 1 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (233 mg, 91%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7,39 (m, 11H), 3,72 (s, 2H).

D. Ester metílico del ácido (4-naftalen-2-ilfenil)acético

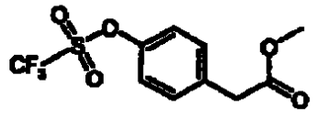


Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 7,4 % molar) a una solución del éster metílico del ácido (4-trifluorometanosulfoniloxifenil)acético (447 mg, 1,5 mmol), ácido 2-naftalenborónico (286 mg, 1,67 mmol) y fluoruro de

INGLES Y ... AN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

cesio (505 mg, 3,33 mmol) en dimetoxietano (5,4 ml). Se burbujeó la reacción con nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C agitando durante 3 horas. Se diluyó después la reacción con acetato de etilo y se extrajo con agua, hidróxido de sodio 1 M, agua y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante en una columna Biotage Flash 40 S eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (273 mg, 66%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-7,38 (m, 11H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (2H).

E. Ester metílico del ácido (4-trifluorometano-sulfoniloxifenil)acético



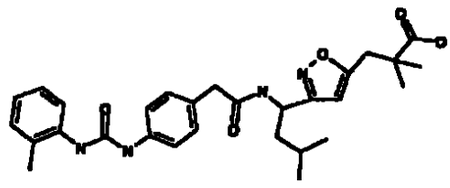
Se añadió gota a gota durante 5 minutos anhídrido trifluorometanosulfónico (32,2 mmol) a una solución del éster metílico del ácido (4-hidroxifenil)acético (5,35 g, 32,2 mmol) en piridina (70 ml) a -40°C. Se agitó la reacción a -40°C durante 10 minutos y después a 0°C durante 2 horas. Se diluyó la reacción con éter dietílico y se lavó

PATI...
ING...
C/. Cartagena, ...
Teléf. 5195990 - MADRID

con agua y ácido clorhídrico 2 N. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo bruto sobre una columna Biotage Flash 40M con acetato de etilo/hexanos (1:4), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro, que cristalizó en reposo 9,27 g, 97%. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,34 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 3,70 (3H), 3,64 (2H).

EJEMPLO 11

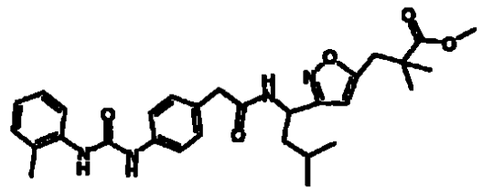
A. Acido 2,2-dimetil-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 11B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 521,2 (M+1), 519,1 (M-1)

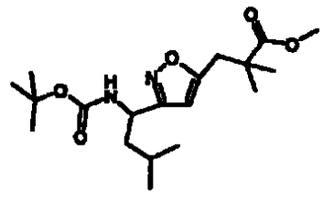
B. Ester metílico del ácido 2,2-dimetil-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico

Teléf. 519 59 90 - MADRID



Preparado a partir del éster metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2,2-dimetilpropiónico en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1C y 2B. EM (CI) m/z: 535,1 (M+1), 535,1 (M-1).

C. Ester metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2,2-dimetilpropiónico

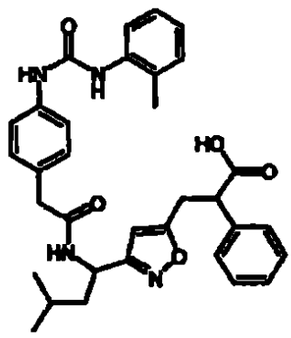


Preparado a partir del éster terc-butílico del ácido [1-(hidroxiiminometil)-3-metilbutil]carbámico (7I) y el éster metílico del ácido 2,2-dimetilpent-4-inoico según el procedimiento descrito en el ejemplo 6A. EM (CI) m/z: 313,2 (M-tBu), 269,3 (M-99).

EJEMPLO 12

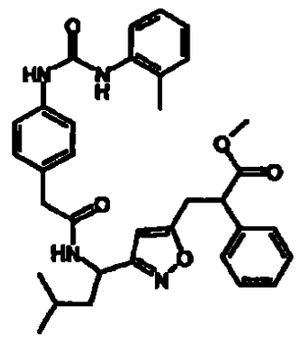
C. Castelló, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

A. Acido 3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}butil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 12B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título.

B. Ester metílico del ácido 3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico

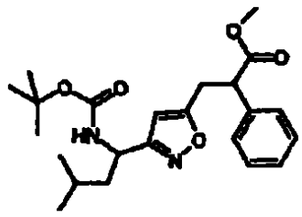


Se preparó el compuesto del título a partir del éster metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-

PATRICIA LOCK MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Carnegie, 10
Telef. 519 53 92 - MADRID

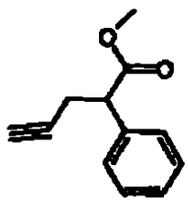
metilbutil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico de la manera descrita en el ejemplo 11B.

C. Ester metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxi-carbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster metílico del ácido 2-fenilpent-4-inoico de la manera descrita en el ejemplo 6A.

D. Ester metílico del ácido 2-fenilpent-4-inoico



Se disolvió diisopropiletilamina (5,9 ml, 42 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió lentamente butil-litio 2,5 M en hexanos (16,8 ml, 42 mmol) a una solución de ácido fenilacético (2,72 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) mediante un embudo de goteo durante 20 minutos. Se agitó

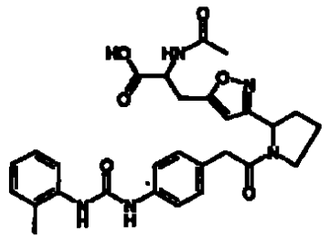
PATRICIA [illegible]
INGLES Y [illegible]AN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

la reacción durante 25 minutos. Se añadió bromuro de propargilo en forma de una solución al 80% en peso en tolueno (2,3 ml, 21,0 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 horas y se añadió ácido clorhídrico 4 N (15 ml). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml). Se concentró la porción orgánica a vacío. Se disolvió el residuo en éter dietílico y se extrajo con agua (3x) y ácido clorhídrico (3x). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el sólido amarillo resultante (1,7 g) en metanol (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (2 ml) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 18 horas, se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en éter dietílico. Se extrajo la solución con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (0,58 g, 15%).

EJEMPLO 13

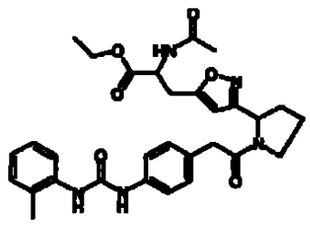
A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico

PAT...
INGE... A...
c. Cartagena, ...
Telé. 519 59 60 - MADRID



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 13B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 534,2 (M+1), 532,4 (M-1).

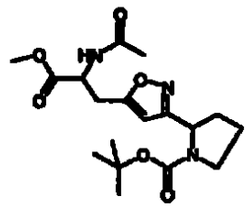
B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]-propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-acetilamino-2-metoxi-carbonil-etil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico como se describe en el ejemplo 11B. EM (CI) m/z 562,1 (M+1).

C. Ester terc-butílico del ácido 2-[5-(2-acetilamino-2-metoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico

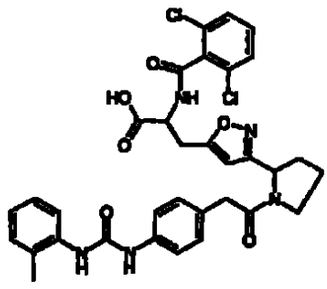
INGLES
c/. Cartagena, 13
Teléf. 5195990 - MADRID



Se preparó el compuesto del título a partir del éster terc-butílico del ácido 2-(hidroxiiminometil)pirrolidin-1-carbámico y el éster metílico del ácido 2-acetilaminopent-4-inoico como se describe en el ejemplo 6B. EM (CI) m/z 296,0 (M-99).

EJEMPLO 14

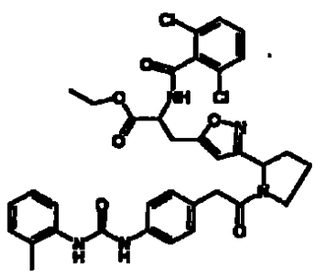
A. Acido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]-propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 14B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 663,8 (M+1)

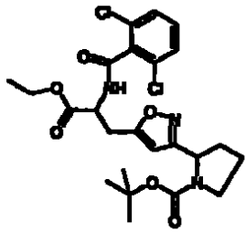
Teléf. [illegible] - MADRID

B. Ester etílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-isoxazol-5-il]propiónico.



Se preparó el compuesto del título a partir del éster terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(2,6-diclorobenzoílamino)-2-etoxicarboniletil]isoxazol-3-il}pirrolidin-1-carboxílico de manera similar a la descrita en 11B. EM (CI) m/z 691,8 (M+1), 689,7 (M-1).

C. Ester terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(2,6-diclorobenzoílamino)-2-etoxicarboniletil]isoxazol-3-il}pirrolidin-1-carboxílico

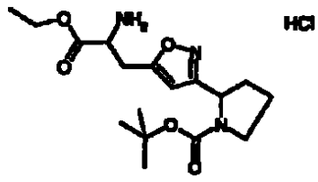


Se preparó el compuesto del título a partir del clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-amino-2-

c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico y cloruro de 2,6-diclorobenzoílo de la manera descrita en el ejemplo 3B. EM (CI) m/z 525,9 (M+1), 425,9 (M-99).

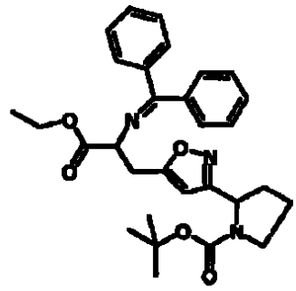
D. Clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-amino-2-etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico



Se agitó el éster terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(benzhidrilidenamino)-2-etoxicarboniletil]isoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico (700 mg, 1,35 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N (100 ml) durante 3 horas. Se neutralizó la reacción por adición de bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la porción acuosa con éter dietílico. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se utilizó directamente el aceite resultante (200 mg) en el ejemplo 14C.

E. Ester terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(benzhidrilidenamino)-2-etoxicarboniletil]-

isoxazol-3-il}pirrolidin-1-carboxílico

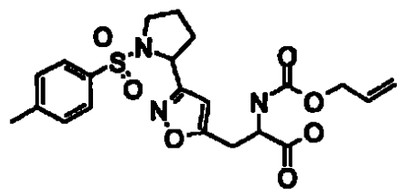


Se disolvieron el éster terc-butílico del ácido 2-(5-bromometilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico (1,0 g, 3 mmol) y el éster etílico de la N-(difenilmetilen)glicina (1,0 g, 3,74 mmol) en tolueno (10 ml). Se añadieron hidróxido de potasio acuoso 18 M (0,25 ml, 4,5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (97 mg, 0,30 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico 1 N (4,5 ml). Se extrajo la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo con acetato de etilo al 15% en hexanos en una columna Biotage 40S, proporcionando el compuesto del título (700 mg, 45%). EM (CI) m/z 518,0 (M+1).

EJEMPLO 15

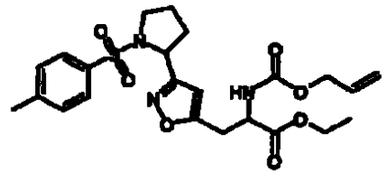
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(tolueno-4-

sulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 15B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 464,0 (M+1), 461,9 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(tolueno-4-sulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}-propiónico

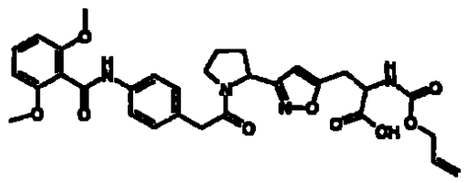


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 1B. EM (CI) m/z 492,0 (M+1).

EJEMPLO 16

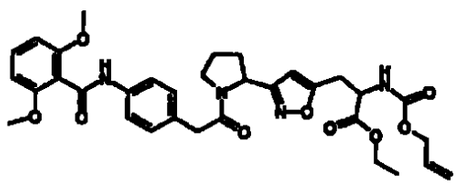
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dimetoxibenzoílamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico

Tel. 5195850



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 16B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 606,7 (M+1), 605,1 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dimetoxibenzoílamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico

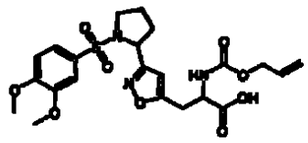


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 3B, utilizando cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo en lugar de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo. EM (CI) m/z 635,3 (M+1), 632,5 (M-1).

EJEMPLO 17

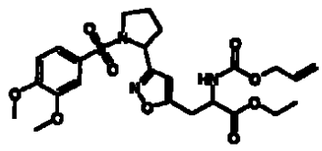
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico

PATENTES
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ [illegible], 13
Telef. [illegible] - MADRID



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 17B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) 507,6 (M-1).

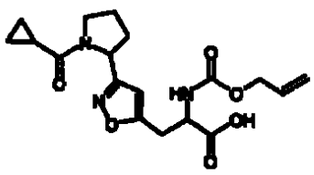
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,4-dimetoxibencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 1B, utilizando cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo. EM (CI) m/z 537,8 (M+1).

EJEMPLO 18

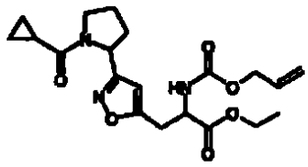
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-ciclopropano-carbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



PAT... INGE... c. Cartagena, 113 Teléf. 519 59 90 - MADRID

Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 18B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 378,2 (M+1), 376,2 (M-1).

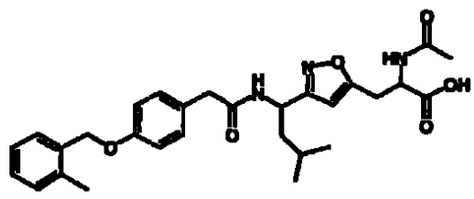
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-ciclopropanocarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]-propiónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 3B, utilizando los reactivos apropiados. EM (CI) m/z 406,1 (M+1).

EJEMPLO 19

A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(2-metilbenzoiloxi)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]-propiónico

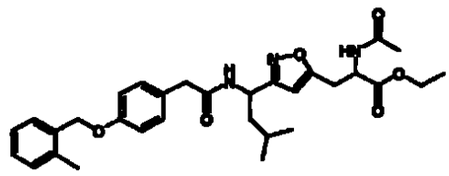


Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 19B utilizando

PATENTES
INGENIAS
C/ Cartagena, 13
Telef. 515 68 90 - MADRID

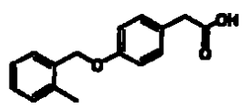
el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 508,1 (M+1), 506,1 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(2-metilbenzoiloxi)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, utilizando ácido [4-(2-metilbenciloxi)fenil]acético. EM (CI) m/z 550,2 (M+1).

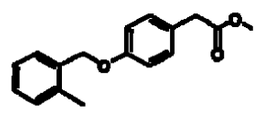
B. Acido [4-(2-metilbenciloxi)fenil]acético



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7D. RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,98-7,01 (d, 2H), 7,02-7,30 (m, 5H), 7,42-7,44 (d, 1H).

PATENTES INGLES Y [illegible]
C. [illegible], 113
Telef. [illegible] MADRID

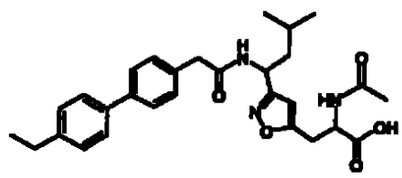
D. Ester metílico del ácido [4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acético



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7E. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,35 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,92-6,94 (d, 2H), 7,18-7,26 (m, 5H), 7,37-7,39 (d, 1H).

EJEMPLO 20

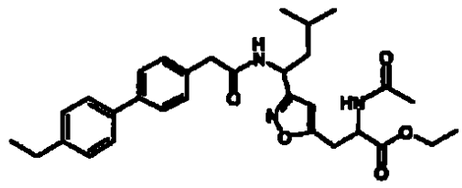
A. Acido 2-acetilamino-3-(3-{1-[2-(4'-etilbifenil-4-il)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 20B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 506,1 (M+1), 504,0 (M-1).

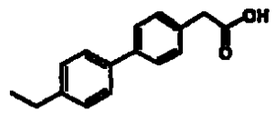
B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[2-(4'-etilbifenil-4-il)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLES Y [illegible]
C. [illegible], 113
TEL. [illegible] - MADRID



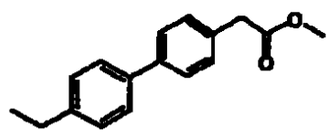
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, utilizando ácido (4'-etilbifenil-4-il)acético. EM (CI) m/z 534,2 (M+1).

C. Acido (4'-etilbifenil-4-il)acético



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 10B. EM (CI) m/z 239,0 (M-1).

D. Ester metílico del ácido (4'-etilbifenil-4-il)acético



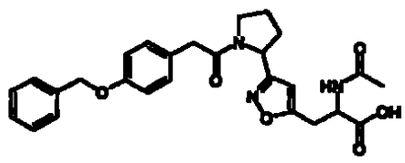
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 10C. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, J=

Teléf.

8,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,78 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 1,37 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

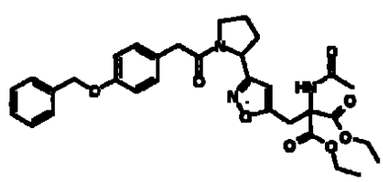
EJEMPLO 21

A. Acido 2-acetilamino-3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol -5-il-metil)malónico utilizando el procedimiento del ejemplo 1D, EM (CI) m/z 492,2 (M+1), 490,3 (M-1).

B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-ilmetil)malónico

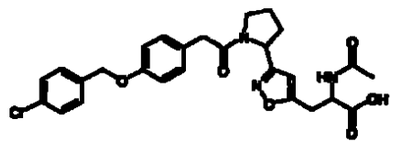


EM (CI) m/z 602,0 (M+1)

PATENTES Y MARCAS
INGENIERIA Y CONSULTORIA
c. Cartagena, 13
Teléf. 519 59 90 - MADRID

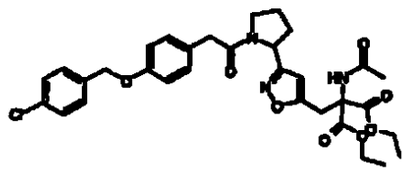
EJEMPLO 22

A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 22B, según el procedimiento descrito en el ejemplo 21A. EM (CI) m/z 526,2 (M+1), 524,2 (M-1).

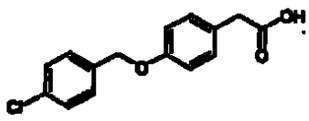
B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil)malónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 21B, utilizando ácido [4-(4-clorobenciloxi)fenil]acético. EM (CI) m/z 626,0 (M+1).

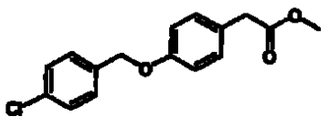
C. Acido [4-(4-clorobenciloxi)fenil]acético

PA...
ING...
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7D. RMN-^{1}H (400 MHz, dimetilsulfóxido) δ 3,44 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,42 (s, 4H), 12,20 (s, 1H). RMN-^{13}C (100 MHz, dimetilsulfóxido) δ 68,9, 115,2, 128,1, 129,1, 130,1 (2 picos solapados), 131,1, 133,0, 136,9, 157,5, 173,6.

D. Ester metílico del ácido [4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acético



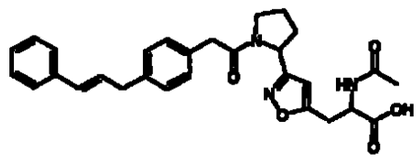
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7E. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), δ 3,55 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,88-6,90 (d, 2H), 7,17-7,19 (d, 2H), 7,34 (s, 4H).

EJEMPLO 23

A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-fenilalil)fenil]-

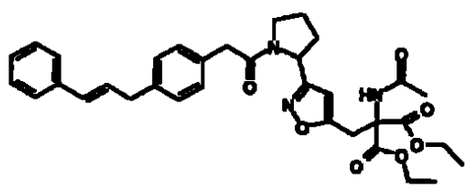
PATENTES E INGENIERIA
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



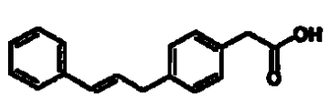
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 23B según el procedimiento descrito en el ejemplo 22A. EM (CI) m/z 502,2 (M+1), 500,2 (M-1).

B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-fenilalil)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il-metil)malónico



Se preparó el compuesto del título a partir de ácido [4-(3-fenilalil)fenil]acético según el procedimiento descrito en el ejemplo 22B. EM (CI) m/z 602,0 (M+1).

C. Acido [4-(3-fenilalil)fenil]acético

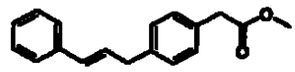


Se preparó el compuesto del título a partir de ácido [4-(3-

PATENTES
INGENIERIA
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

fenilalil)fenil]acético según el procedimiento descrito en el ejemplo 10B. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,51 (d, 2H, J= 7 Hz), 3,62 (s, 2H), 6,28-6,46 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 9H).

D. Acido [4-(3-fenilalil)fenil]acético



Se calentaron a 80°C durante 3 horas el éster metílico del ácido (4-trifluorometanosulfoniloxifenil)acético (500 mg, 1,68 mmol, 1,00 eq), cloruro de paladio (II) (15 mg, 5% molar), bis(difenilfosfin)etano (50 mg, 5% molar), bis(pinacolato) de diboro (469 mg, 1,85 mmol, 1,10 eq) y acetato de potasio (495 mg, 5,04 mmol, 3,00 eq) en dimetilformamida (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción negra hasta temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de paladio (II) (15 mg, 5% molar), bis(difenilfosfin)etano (50 mg, 5% molar), bromuro de cinamilo (660 mg, 3,35 mmol, 2,00 eq), carbonato de sodio (890 mg, 8,40 mmol, 5,00 eq) y agua (4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se extrajo la mezcla con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio. La evaporación del

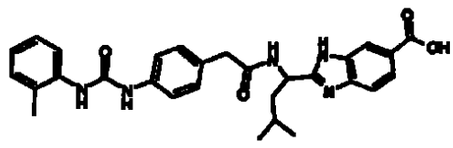
ING... c. Cartagena, 113 Teléf. 519 59 90 - MADRID

252

disolvente proporcionó un residuo oleoso negro que se cromatografió en una columna Biotage (acetato de etilo al 5%/hexanos), proporcionando una mezcla 9:1 del compuesto del título y el éster 3-fenilalílico del ácido acético (200 mg, 45%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,52 (dd, 2H, J= 7, 1,2 Hz), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,24-6,38 (m, 1H), 6,43-6,47 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H). Se utilizó este material en el ejemplo 23C sin más purificación.

EJEMPLO 24

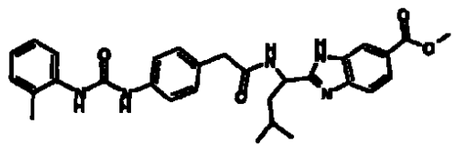
A. Acido 2-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}butil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 24B según el procedimiento descrito en el ejemplo 1A. EM (CI) m/z 514,1 (M+1), 512,2 (M-1).

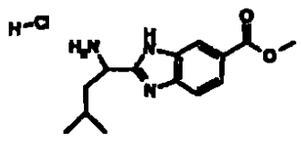
B. Ester metílico del ácido 2-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

PATENTES
INGENIERIA
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID



Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 24C según el procedimiento descrito en el ejemplo 2B. EM (CI) m/z 528,0 (M+1), 526,2 (M-1).

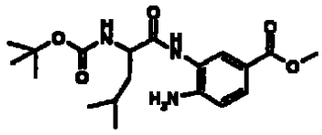
C. Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-(1-amino-3-metilbutil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



Se calentó a 70°C con agitación una solución del éster metílico del ácido 4-amino-3-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)benzoico (690 mg, 1,82 mmol) en ácido acético (9 ml) durante 1,5 horas. Se eliminó el ácido acético a vacío y se disolvió la mezcla bruta en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la reacción a vacío proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 262,0 (M+1), 260,1 (M-1).

E. Ester metílico del ácido 4-amino-3-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoílamino)benzoico

INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID



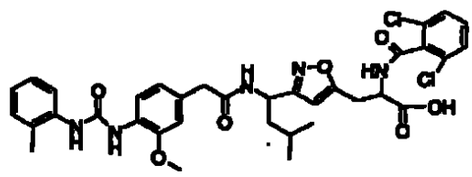
Se añadieron monohidrato de hidroxibenzotriazol (760 mg, 5,62 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (973 g, 5,07 mmol) a una solución de N-terc-butoxicarbonil-L-leucina (1,06 g, 4,57 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Se añadieron secuencialmente 3,4-diaminobenzoato de metilo (759 mg, 4,57 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y trietilamina (0,68 ml, 4,89 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se vertió sobre agua. Se extrajo esta mezcla con acetato de etilo tres veces. Se extrajo la porción orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua (2x) y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo resultante en una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (2:3), lo que proporcionó el compuesto del título (690 mg, 40%). EM (CI) m/z 380,0, (M+1), 378,2 (M-1).

EJEMPLO 25

A. Acido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{2-[3-

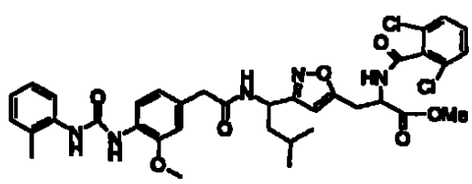
PATENTES [illegible] MORENO
INGLES Y [illegible]AN
c/. Cartagena, 213
Teléf. 519 59 90 - MADRID

metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino)-3-metilbutil)-isoxazol-5-il]propiónico



Se agitó a reflujo una mezcla del compuesto 25B (56 mg, 0,13 mmol) en terc-butanol (1 ml) e hidróxido de sodio 1 N (0,27 ml). Después de 30 minutos se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el residuo resultante en agua y se lavó con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa a pH 1 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida proporcionando un sólido blanquecino. P.f.: 102-104°C, EM (m/z) 710,3 y 713,3 (M+1).

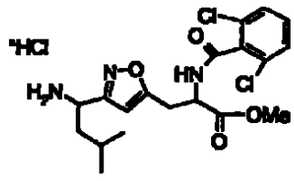
B. Ester metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico



[illegible]
[illegible]
c . Cartagena, 113
Teléf. 519 53 90 - MADRID

Se preparó el compuesto del título de la manera descrita en el ejemplo 2B utilizando ácido 3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenilacético y clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-(2,6-diclorobenzoílamino)propiónico. 51% de rendimiento, sólido blanco. EM (m/z) 724,2 y 726,2 (M+1).

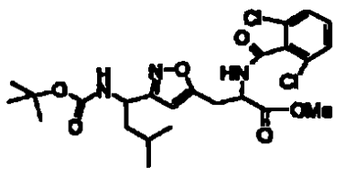
C. Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-(2,6-diclorobenzoílamino)-propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 25D de la misma manera que en el ejemplo 1C. EM (m/z) 428,3 y 430,3 (M+1).

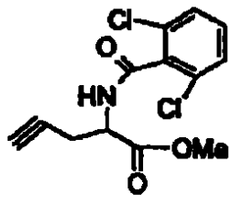
D. Ester metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxi-carbonil-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-(2,6-diclorobenzoílamino)propiónico

PATENTES ELZABURU
INGELMO Y ELZABURU
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 00 - MADRID



Se preparó el compuesto del título a partir de los compuestos 25E y 7I de la misma manera que en el ejemplo 7H. EM (m/z) 526,2 y 528,0 (M-1).

E. Ester metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-pent-4-inoico

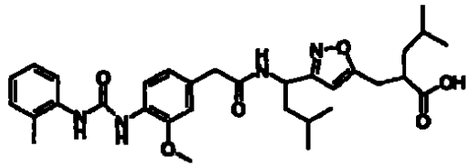


Se preparó el compuesto del título a partir del éster metílico del ácido 2-aminopent-4-inoico y el cloruro de 2,5-diclorobenzoílo de la misma manera que en el ejemplo 3B. EM (m/z) 300,2 y 302,2 (M+1).

EJEMPLO 26

A. Acido 2-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-ilmetil]-4-metilpentanoico

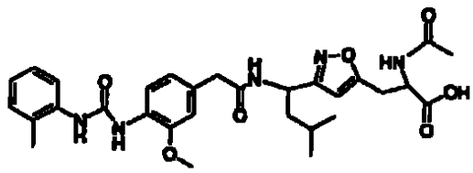
PATRICIA MUÑOZ MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Telef. 515 [illegible] MADRID



Se preparó el compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo 25, etapas A-D, utilizando el éster metílico del ácido 4-metil-2-propargilpentanoico en la etapa D. EM (m/z) 577,3 (M-1).

EJEMPLO 27

A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico

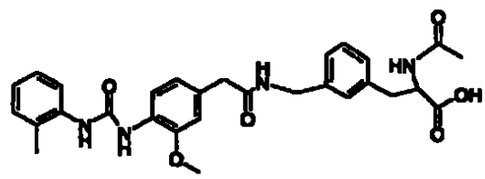


Se preparó el compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo 7A y 7B, utilizando ácido 3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenilacético en la etapa B. Sólido blanco, P.f.: 123-125°C, EM (m/z) 578,1 (M-1).

EJEMPLO 28

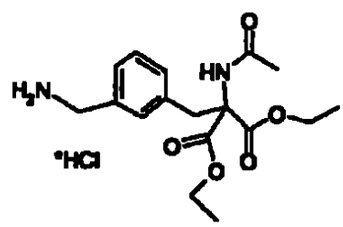
A. Acido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}amino)metil]fenil}propiónico

c/. Cartagena, 113
Teléf. 516 59 90 - MADRID



Se preparó el compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo 25, etapas A y B, utilizando 28B en la etapa 25B. EM (m/z) 633 (M+1).

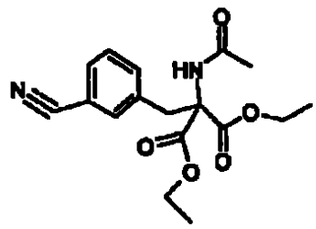
B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[(3-amino metilfenil)metil]malónico



Se colocó una mezcla del compuesto 28C (1,15 g, 3,5 mmol), Pd al 10% sobre carbono (0,15 g) y HCl concentrado (0,3 ml) en etanol (50 ml) en un dispositivo agitador de Parr a 3,06 atm de hidrógeno durante 6 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 1,2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (m/z) 337,3 (M+1).

C. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[(3-cianofenil)metil]malónico

PAT.
ING.
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID



Se preparó el compuesto del título a partir de alfa-bromo-meta-toluenonitrilo de la misma manera que en el ejemplo 7G. EM (m/z) 333 (M+1).

EJEMPLO 29

Unión de CS-1 biotinilado a VLA-4 aislada

El ensayo de la unión VLA-4/ligando receptor bCS-1 descrito en la presente comprueba la capacidad de un compuesto para inhibir específicamente la unión dependiente de VLA-4.

A. Preparación de placas recubiertas de VLA-4

Se prepararon placas recubiertas de VLA-4 el día antes de llevar a cabo el ensayo. Se aisló la solución madre de células Jurkat que expresaban VLA-4 según el protocolo de Makarem et al., *J. Biol. Chem.* 269, 4005-4011 (1994) y se diluyó en $NaHCO_3$ 50 mM (pH 8,8) a una concentración final de 0,4 mg/ml. Se añadieron entonces alícuotas de 100 ml de esta solución madre a cada pocillo de una placa de fondo

ING. ...
c. Ca...
Telét. 519 55 90 - MADRID

en U de 96 pocillos Microfluor "B" (n° Dynatech 0010107205) y se incubó durante la noche a 4°C. Se eliminó la solución de recubrimiento por aspiración y se inactivaron los pocillos durante 0,5 horas con PBS más leche desecada exenta de grasa al 1% que contenía MnCl 1 mM (22 ml/pocillo, 37°C). Se eliminó la leche desecada por aspiración inmediatamente antes de la adición del CS-1 biotinilado.

B. <u>Unión de CS-1 biotinilado a VLA-4 aislada</u>

Se preparó péptido CS-1 biotinilado (bCS-1). Se diluyó este péptido con PBS más leche desecada exenta de grasa al 0,1% que contenía MnCl 1 mM (PBSB) hasta una concentración final de 5 mg/ml. Se añaden alícuotas de 200 ml a los pocillos de una placa de transferencia de polipropileno de 96 pocillos que contiene los compuestos (32, 10, 3,2, 1, 0,32 y 0,1 mM), vehículo o anticuerpos (0,5 mg/ml) en PBSB que contiene DMSO al 0,1% durante 60 minutos (37°C). Se lava la placa tres veces con 200 ml/pocillo de PBSB para eliminar el bCS-1 no unido. A continuación de ésto, se añaden 100 ml de una dilución 1:5000 de poli-HRP de estreptavidina en PBSB a cada pocillo durante 60 minutos (37°C). Se eliminó la poli-HRP de estreptavidina no unida por aspiración y se lavó la placa tres veces con PBSB (200 ml/pocillo). A continuación del

PATRICIA ISERN MORENO
INGLES Y ...
c. Cea...
Telef. 91... MADRID

262

lavado final, se añadieron 100 ml de sustrato TMB a cada pocillo para hacerlo reaccionar con la poli-HRP de estreptavidina unida y se determinó la DO de cada pocillo de la placa en el lector de placas Emax (650). Los resultados se basaron en la media de las determinaciones por duplicado.

EJEMPLO 30

Unión celular de THP1 dependiente de VLA-4 a sVCAM de baculovirus

El ensayo de unión celular de THP1 a sVCAM de baculovirus comprueba la capacidad de un compuesto para inhibir la unión a sVCAM dependiente de VLA-4.

A. Preparación de placas recubiertas de sVCAM

Se prepararon las placas recubiertas de sVCAM de baculovirus el día antes de llevar a cabo el experimento. Se diluyó la solución madre de sVCAM de baculovirus de PanVera en $NaHCO_3$ 50 mM (pH 8,8) a una concentración final de 5 mg/ml. Se añadieron entonces alícuotas de 50 ml de esta solución madre a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos Microfluor "B" (N° Dynatech 0010107205) y se incubaron durante la noche (4°C). Se eliminó la solución de recubrimiento por aspiración y se inactivaron los pocillos durante 1 hora con PBS que contenía leche

Teléf. 519 55 50 - MADRID

desecada exenta de grasa al 5% (150 ml/pocillo, 4°C). Se eliminó la leche desecada mediante descarga por sacudidas inmediatamente antes de la adición del CS-1 biotinilado.

B. Marcaje y unión de células THP1

Se obtuvieron células THP1 de la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) y se cultivaron en medios RPMI 1640 que contenían $MnCl_2$ 1 mM al 10% durante 20 minutos (37°C). A continuación de la activación con $MnCl_2$, se centrifugaron las células (a aproximadamente 500xg durante 5 minutos) y se resuspendieron dos veces en medios basales exentos de suero (EBM, 37°C). Se incubaron después las células en medios exentos de suero (2 x 10^6/ml) con calceína AM 5 mM durante 30 minutos a 37°C. A continuación del marcaje, se centrifugaron todas las células (a aproximadamente 500xg durante 5 minutos) y se resuspendieron dos veces en RPMI 1640 que contenía FBS al 10% para eliminar toda la calceína AM libre. Se resuspendieron entonces las células dos veces en DPBS (+$CaCl_2$ 1 mM y $MgCl_2$ 1 mM) que contenía BSA 1 mg/ml (DPBSB) y se diluyeron a 667.000 células/ml. Se añadieron alícuotas de 200 ml a cada pocillo de una placa de transferencia de polipropileno de 96 pocillos que contenía los compuestos de ensayo (10, 5, 1 y 0,1 mM), vehículo o anticuerpos (0,5 mg/ml) en DPBSB que contenía DMSO al 0,1% durante 30

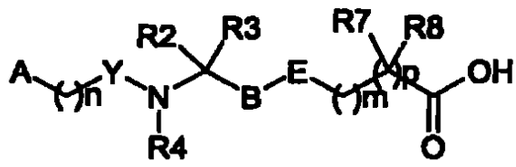
PATENTES Y MODELOS
INGELMO Y LLORENS
c. Cartagena, 113
Telef. 515 69 90 - MADRID

minutos (37°C). Se extrajeron otros 150 ml (100.000 células) de cada pocillo y se transfirieron a los pocillos adecuados de una placa recubierta con sVCAM de baculovirus inactivados durante 45 minutos (37°C). Se extrajeron las células sin unir por aspiración y se lavaron las placas tres veces con DPBSB (100 ml/pocillo). A continuación del lavado final, se añadieron 100 ml de DPBSB a cada pocillo y se leyó la placa en un lector de placas fluorescente Cytofluor II. Se tomaron tres lecturas por pocillo a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los resultados se basaron en la media de las determinaciones por duplicado. Se restó la fluorescencia de fondo media de los pocillos blanco de cada muestra, proporcionando un valor de intensidad de fluorescencia corregida para cada muestra.

Teléf. 91 55 55 - MADRID

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1.0.0):



(1.0.0)

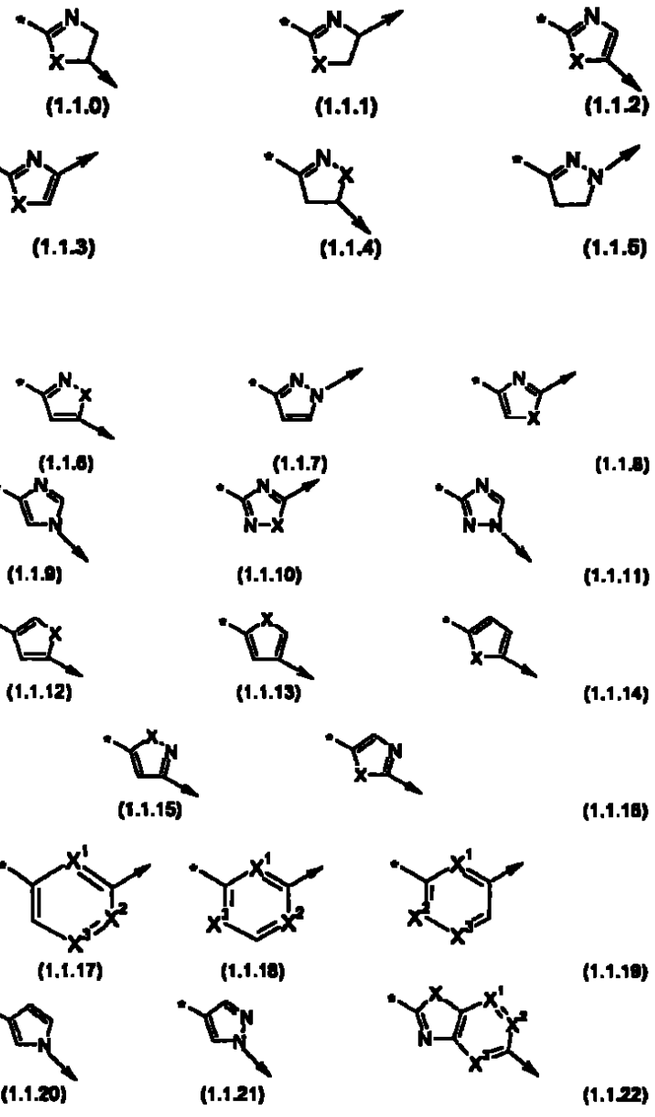
y sales y otros derivados profármacos de éste farmacéuticamente aceptables, en la que:

-A es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo como se definió anteriormente; estando el citado alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con 0 a 3 R^9; o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o

PATENTES
INGELMO
C/. Cedaceros, 10
Telef. 519 58 90 - MADRID

heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9;

-B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:



en el que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto

Telef. 519 69 90 - MADRID

representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.22) al resto "CR^2R^3" de la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.22) al resto "E" de la fórmula (1.0.0). Cada una de las fórmulas (1.1.0) a (1.1.22), con la excepción de las fórmulas (1.1.10) y (1.1.22), puede estar opcionalmente sustituida con R^9;

-E es un enlace sencillo, -O-, $-NR^{10}-$, -CH=CH-, -CC-, $-S(=O)_q-$, $-CR^{11}R^{12}NR^{10}-$, o $-CR^{11}R^{12}-$;

-X es -O-, -C(=O)-, $-S(=O)_q-$ o $-NR^{10}-$;

-X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por CH, CR^9 o N;

-Y es un enlace sencillo, -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(=O)_2-$;

-k es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-m es un entero seleccionado independientemente de 0 y 1;

-n es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

Telef. 515 08 80 - MADRID

-p es un entero seleccionado independientemente de 0 y 1, con la condición de que p debe seleccionarse como 1 cuando B se selecciona como la fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.11);

-q es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-r es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquenilo (C_2-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14}) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heterocíclico como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-OR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SO_2R^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heteroarilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo arilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13};

-con la condición de que-

R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, o se toman

Calle Serrano, 113
Teléf. 519 59 50 - MADRID

269

conjuntamente como se define a continuación, o uno de ellos se toma conjuntamente con R^4 como se define a continuación, en cuyo caso el otro tiene el significado de hidrógeno o metilo;

-R^2 y R^3 se toman conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido con 0 a 3 R^{11}, o

-R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4 y los átomos de carbono y nitrógeno a los que están respectivamente unidos para formar un grupo heteroarilo o hetericiclilo, como se define en la presente, sustituido con 0 a 3 R^{11};

-R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con R^{11}, o R^4 puede tomarse conjuntamente con R^2 o R^3 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

-R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CF_3, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo;

-R^7 es alquilo (C_1-C_6), $(CH_2)_1OR^5$, $(CH_2)_1NR^6C(=O)R^5$, $(CH_2)_1NR^6C(=O)OR^5$, $(CH_2)_1NR^6SO_2R^5$, $(CH_2)_1NR^6R^5$, F, CF_3, OCF_3, arilo sustituido con 0 a 3 R^{11}, heterociclilo sustituido con 0 a

PATENTES MORENO
ING. ... AN
... 13
Telér. ... MADRID

3 R^{13}, heteroarilo sustituido con 0 a 3 R^9, cicloalquilo sustituido con 0 a 3 R^9, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^6 para formar un anillo cicloalquilo o heterociclílo, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^{11} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

-R^8 es hidrógeno, F, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6);

-R^9 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), ciano, $(CH_2)_1OH$, $C(=O)R^5$, $(CH_2)_1C(O)NR^5R^6$, $(CH_2)_1NR^5SO_2R^6$, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^5R^6$, $(CH_2)_1C(=O)OR^5$; cuando R^9 está unido a un átomo de carbono saturado, R^9 puede ser =O o =S; cuando R^9 está unido a un átomo de azufre, R^9 puede ser =O;

-R^{10} es hidrógeno, $C(=O)R^5$, $C(=O)OR^5$, alquilo (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o SO_2R^5;

-R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), $NR^6C(=O)R^5$, $NR^6SO_2R^5$, NR^6R^5, CF_3, F, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcoxi; o R^{11} puede tomarse conjuntamente con R^{12} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

-R^{13} se selecciona independientemente del grupo constituido

PAT:
INGLES
c. Cartagena, 115
Telét. 519 05 90 - MADRID

por halógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), $-NR^4R^5$, $-C(=O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $C(=O)R^5$, $NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)R^6$, $C(=O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)OR^6$ y $SO_2NR^4R^5$.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cuando A es heteroarilo, es un miembro seleccionado del grupo constituido por furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piranilo, paratiazinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4H-quinolizinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y pirazolo[1,5-c]triazinilo.

3. Un compuesto de según la reivindicación 2, en el que A es furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo,

PATENTES
INGENIEROS
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

pirimidinilo, indolilo, benzo[b]furanilo, benzoimidazolilo o quinolinilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que A es piridilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cuando A es heterociclilo, es un miembro seleccionado del grupo constituido por oxiranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, benzodioxolano y 1,3-benzodioxol-5-ilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que A es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un radical seleccionado del grupo constituido por los radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y

PA... INGE... c. Cartagena, 113 Teléf. 519 59 90 - MADRID

heterociclilo, estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que A^1 y A^2 son ambos arilo o heteroarilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que el citado arilo es fenilo y el citado heteroarilo es piridilo, estando cada uno de ellos sustituido independientemente con 0 ó 1 sustituyentes R^9, que es un miembro seleccionado del grupo constituido por F, Cl, F_3C-, metilo, metoxi, hidroxi, isopropilo, ciclopropiloxi y ciclopentilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que n es el entero 1 que da como resultado un puente metileno.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que el citado componente A y el citado puente metileno unido a éste comprenden un miembro seleccionado del grupo constituido por 4-hidroxifenil-, 3-metoxi-4-(N'-fenilurea)fenilmetil-, 4-(N'-fenilurea)fenilmetilo-, 4-(N'-(2-metilfenil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-metoxifenil)urea)fenilmetil-, 3-metoxi-4-(N'-(2-

Telef. 915 55 30 - MADRID

metilfenil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-piridil)urea)fenilmetil-, 6-metoxi-5-(N'-(2-metilfenil)urea-2-piridilmetil-, 4-(N'-(3-metil-2-piridil)urea]fenilmetil-, 3-metoxi-4-(N'-(3-metil-2-piridil)ureafenilmetil-, 3-metoxi-4-(N'-(2-piridil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-piridil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-fluorofenil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-clorofenil)urea)-fenilmetil-, 4-(N'-(2-clorofenil)urea)-3-metoxifenilmetil-, 4-(N'-(4-isopropilfenil)urea)-fenilmetilo-, 6-metoxi-5-(N'-(o-toluil)urea)-2-piridilmetil-, 4-(N'-(3-ciclopropiloxi-2-piridil)urea)fenilmetil- y 4-(N'-(o-toluil)urea)pirid-5-ilmetil-.

12. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que Y es -C(=O)-.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno.

14. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 es isobutilo.

PATENTES
ING.
c/
Teléf. 519 69 90 - MADRID

15. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno.

16. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo.

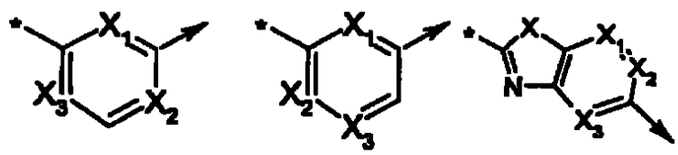
17. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 se toma conjuntamente con R^2 o R^3 para formar pirrolidinilo, con lo cual R^4 es metileno o etileno, uno de R^2 o R^3 es hidrógeno y el otro de R^2 o R^3 es etileno o metileno.

18. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que B es un miembro seleccionado del grupo constituido por las fórmulas parciales (1.1.2), (1.1.6), (1.1.17), (1.1.18), (1.1.19) y (1.1.22):

Telét. 519 68 90 - MADRID



1.1.2 1.1.6 1.1.17



1.1.18 1.1.19 1.1.22

en las que el símbolo "*" y el símbolo "->" son como se definieron anteriormente, X es oxígeno, S(=O), o nitrógeno, y X^1, X^2 y X^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por -CH-, $-CR^3-$ y -N-.

19. Un compuesto según la reivindicación 18, en el que B tiene como fórmula la fórmula parcial (1.1.6).

20. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que en la fórmula parcial (1.1.6), X es -O-.

21. Un compuesto según la reivindicación 18, en el que B tiene como fórmula la fórmula parcial (1.1.22).

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que en la fórmula parcial (1.1.22) X es $-NR^{10}-$, siendo R^{10}

PATRICIA RUIZ MORENO
INGLÉS Y ...
c. ...
Telél. ... MADRID

-H, y siendo cada X^1, X^2 y X^3 un grupo -CH-.

23. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que p es 1, m es 0 ó 1, y E es $-CR^{11}R^{12}-$.

24. Un compuesto según la reivindicación 23, en el que p es 1, m es 0, R^{11} es -H y R^{12} es -H.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.0):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido) fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidroxazol-5-il}propiónico,

PATENTES
INGLES
c/. Cartagena, 115
Teléf. 519 58 90 - MADRID

ácido2,2-dimetil-3-[2-[1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidroxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro oxazol-5-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroxazol-5-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-

PATRI... ING... c/. Cartagena, 113 Telfl. 515 59 90 - MADRID

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidroxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroxazol-5-il}propiónico.

26. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de la fórmula parcial (1.1.1):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-

C/ Cartagena, 113
Teléf. 515 84 90 - MADRID

dihidroxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidroxazol-4-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidroxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro oxazol-4-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroxazol-4-il]propiónico,

INC... c. Ca...a, 113 Teléf. 5... - MADRID

ácido2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidroxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroxazol-4-il}propiónico.

27. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.2):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-

PATENTES
INGLES
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 53 90 - MADRID

o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-5-il]propiónico,

PATRICIA IGOR MORENO
INGLES Y [illegible]AN
C. [illegible]
Telél. 51[illegible] - [illegible]ADRID

ácido2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metiloxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol -5-il}propiónico.

28. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.3):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil] acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-

PATEL
ING
c. Castelló
Teléf. 519 58 90 - MADRID

il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)-acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-

PATENTES
INGLES
C. Cuzco
Telef. 519 R&D

o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico.

29. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.4):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-

PE... INC... C... Telé...

dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

[illegible]

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosuilfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico.

30. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

PATENTES Y MARCAS
INGENIAS Y LICENCIAS
C/ Cartagena, 11
Teléf. 519 58 90 - 28002 MADRID

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.5):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]

PAT... INGLES Y ... c. Cartagena, 113 Teléf. 519 59 90 - MADRID

pirrolidin-2-il}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico, y

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico.

31. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.6):

PETI...
INGE...
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 515 59 90 - MADRID

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-3-il}propiónico, y

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-5-il}propiónico.

32. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.7):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-

PATRICIA JOSE MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 915 63 90 - MADRID

fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

33. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.8):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

PAT. ... INGENIERIA
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-

PATENTES ... MORENO
INGLES Y ... N
c/. Carranza, 15
Teléf. 5... 59 90 - MADRID

il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il)propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-1H-imidazol-2-il}propiónico.

34. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.9):

PATENTIA
INGENIERIA
c. Caracas, 13
Telef. 519 59 90 - MADRID

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

PETRING BAT...
INGL...
c. Cartagena, 113
Telef. 519 53 90 - MADRID

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilimidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico.

35. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.10):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-

PATENTIA INGENIO
ING. [illegible]
[illegible]
Teléf. [illegible] - MADRID

tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-

PAT. ... ING... c. Cartagena, 113 Telef. 519 59 90 - MADRID

fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-[1,2,4]triazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico.

36. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial

PATENTES
INGLES Y ESPAÑOL
C. Conde Peñalver, 113
Telef. 519 53 93 - MADRID

(1.1.11):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

PATENTES
INGENIERIA
c. Cartagena, 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil) acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4] triazol-1-il}propiónico.

37. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. [illegible], 113
Telef. 519 [illegible] 90 - MADRID

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.12):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-

PATENTES
INGENIERIA
C. Cartagena, 113
Telef. 515 59 90 - MADRID

fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il] propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-il}propiónico.

38. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.13):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]

PATRICIA [illegible]
INGLES Y [illegible]
c/ [illegible] 15
Telef. [illegible] MADRID

acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}furan-3-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-3-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-3-il}propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-

Teléf. 519 55 90 - MADRID

o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-3-il}propiónico.

39. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.14):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

Teléf. 519 88 90 - MADRID

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il}propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-

PEL...
ING...
c/. Ca...
Telér. 515 55 50 - MADRID.

2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-il}propiónico.

40. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.15):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-

PATENTES
INGENIAS
C/ Velázquez, 113
Telef. 915 63 25 50 - MADRID

tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-3-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

PATRICIA [illegible]
INGLES [illegible]
C. [illegible]
Telét. [illegible]-MADRID

ácido 2-formilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-5-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico.

41. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.16):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

PATENTES
INGENIERIA
C. Conde de Peñalver, 45
Teléf. 519 53 50 - MADRID

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-

PATENTIA
INGLES
c. Ca... nº 113
Teléf. 51... -MADRID

il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-({2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}metil)-1H-imidazol-2-il]propiónico.

42. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmulas parciales (1.1.17), (1.1.18) y (1.1.19):

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{6-[1-({[3-metoxi-4-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]piridin-2-il}propiónico,

ácido 3-{4-[1-({3-etil-4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]pirimidin-2-

PATRICIA [illegible]
INGLES [illegible]
C. [illegible]
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-({2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}metil)fenil]propiónico,

ácido 2-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]piridin-4-ilmetil}-4-metil pentanoico,

ácido3-{2-[(metil-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}amino)metil]piridin-4-il}propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,3,5]triazin-2-il}propiónico,

ácido 1-[4-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)piridin-2-ilmetil]ciclopropano carboxílico,

ácido 3-[3-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]butírico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil} propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-({[2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)acetil]metilamino}metil)fenil]propiónico.

43. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

PATENTIA
INGLES Y
c
Teléf. 91
MADRID

el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.20):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)

PATRICIA HOSE ROMERO
INGLES Y [illegible]
c. [illegible]
Telél. [illegible] - MADRID

acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il}propiónico,

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}pirrol-1-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-il}propiónico.

44. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Los compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.21):

PATRICIA M...
INGLES Y ...
c/. Cartagena, ...
Teléf. 519 53 90 - MADRID

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

PATRICIA [illegible]
INGLES [illegible]
c/. [illegible]
Teléf. 519 55 90 - MADRID

ácido2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico, y

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

45. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es:

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.22):

ácido2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]benzo-oxazol-6-carboxílico,

ácido 2-[1-(2-{3-metoxi-4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetilamino)-3-metilbutil]-3H-benzoimidazol

PATRICIA
INGLES
C/ Orense, ...
Telél. 5...RID

-5-carboxílico,

ácido 2-(1-{[4-(3-piridin-2-ilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico,

ácido 2-(1-{[3-etoxi-4-(3-piridin-2-ilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)benzotiazol-6-carboxílico,

ácido2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]benzotiazol-6-carboxílico,

ácido 2-[({[4-benciloxifenil)acetil]metilamino}metil)oxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico, y

ácido3-metil-2-{1-[(4-fenoxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

46. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1.0.0) como se definió en la reivindicación 1, junto con un portador farmacéuticamente aceptable para el citado compuesto, en la que la cantidad del citado compuesto presente es eficaz para prevenir, inhibir, suprimir o reducir la adhesión celular y los procesos patológicos consiguientes o asociados consiguientemente mediados por VLA-4.

47. Una composición farmacéutica según la reivindicación 46, que comprende además uno o más agentes terapéuticos.

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLÉS Y
[illegible]
Teléf. [illegible] MADRID

48. Una composición farmacéutica según la reivindicación 47, en la que el citado agente o agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo constituido esencialmente por corticosteroides antiinflamatorios, broncodilatadores, agentes antiasmáticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores, agentes inmunoestimulantes, agentes amtimetabolitos, antipsoriásicos y antidiabéticos.

49. Una composición farmacéutica según la reivindicación 48, en la que el citado agente terapéutico es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por teofilina, salbutamol, salmeterol, mometasona, fluticasona, ariflo, montelukast, sulfasalazina, aminosilicatos, ciclosporina, FK-506, rapamicina, clofosfamida, metotrexato y los interferones.

50. Un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, autoinmunes o respiratorias mediante la inhibición de la adhesión celular y de los procesos patogénicos consiguientes o asociados consiguientemente mediados por VLA-4, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1.0.0) como se define en la

PATRICIA [illegible]
INGLES
[illegible]
Teléf. [illegible] MADRID

reivindicación 1, o de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 46.

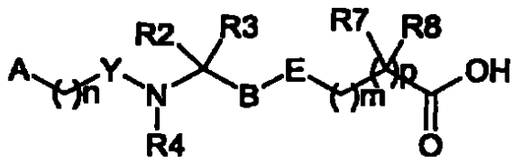
51. Un procedimiento según la reivindicación 50, en el que la citada enfermedad inflamatoria, autoinmune o respiratoria es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por asma, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo del huésped después de un trasplante de órganos, aterosclerosis y otras enfermedades mediadas por VLA-4 o asociadas a él.

52. Un compuesto que se convierte in vivo en un compuesto de la reivindicación 1.

PATENTES
INGENIEROS
C. Conde Peñalver, 45
Telef. 511 55 90 - MADRID

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

Se describe un género de compuestos no peptídicos, siendo los citados compuestos inhibidores de VLA-4 útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y respiratorias y comprendiendo los citados compuestos un compuesto de fórmula (1.0.0):



(1.0.0)

y sales y otros derivados profármacos de éste farmacéuticamente aceptables, en el que:

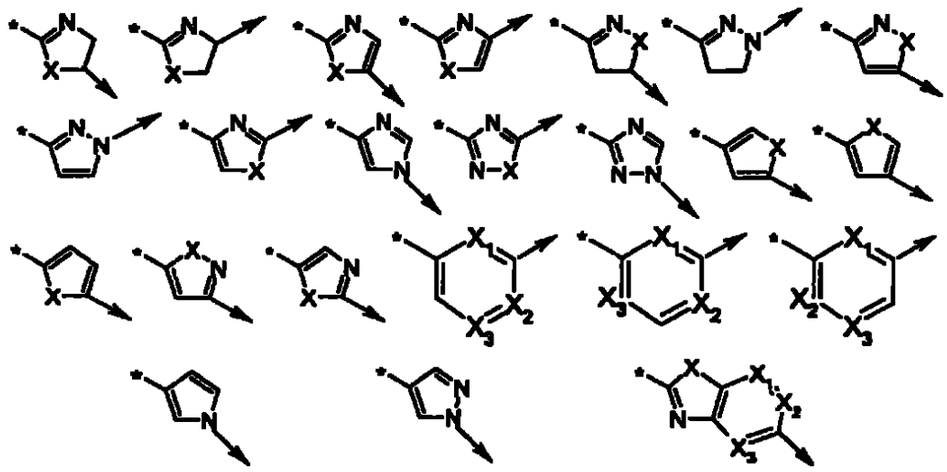
A es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos con 0 a 3 R^9, o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo sustituido con

PATENTES MODERNO
ING...
C. ...
Telél. ... MADRID

321

0 a 3 R^9;

B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:



E es un enlace sencillo, -O-, $-NR^{10}-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-S(=O)_q-$, $-CR^{11}R^{12}NR^{10}-$, o $-CR^{11}R^{12}-$;

X es -O-, $-C(=O)-$, $-S(=O)_q-$ o $-NR^{10}-$; X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por CH, CR^9 o N; Y es un enlace sencillo, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ o $-S(=O)_2-$; $-R^7$ es alquilo (C_1-C_6), $(CH_2)_rOR^5$, $(CH_2)_rNR^6C(=O)R^5$, $(CH_2)_rNR^6C(=O)OR^5$, $(CH_2)_rNR^6SO_2R^5$, $(CH_2)_rNR^6R^5$, F, CF_3, OCF_3, arilo sustituido con 0 a 3 R^9, heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9, heteroarilo sustituido con 0 a 3 R^9, cicloalquilo sustituido con 0 a 3 R^9, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^8 para formar un anillo cicloalquilo o

PATENTIA
ING
C
Tel. RID

heterociclilo, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^{11} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo; y R^8 es hidrógeno, F, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6).

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 18 DIC 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

PA 292724

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 07, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/173,260***
FILING DATE: ***December 28, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. WALLACE
Certifying Officer

12-30-99 APPROV 325 325

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10801	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
DUPLANTIER	ALLEN	J.	LEDYARD, CONNECTICUT
CHUPAK	LOUIS	S.	CONNECTICUT
MILICI	ANTHONY	J.	BRANFORD, CONNECTICUT
LAU	WAN	F.	CONNECTICUT

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

NON-PEPTIDYL INHIBITORS OF VLA-4 DEPENDENT CELL BINDING USEFUL IN TREATING INFLAMMATORY, AUTOIMMUNE, AND RESPIRATORY DISEASES

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 139 ☒ Claim(s) 26 Number of Pages 166 pages

☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract 2 pages TOTAL PAGES – 168

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE _____ DATE: DECEMBER 28, 1999

TYPED or PRINTED NAME RAYMOND M. SPEER REGISTRATION NO: 26,810 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

EXPRESS MAIL NUMBER: EL162031178US

NON-PEPTIDYL INHIBITORS OF VLA-4 DEPENDENT CELL BINDING USEFUL IN TREATING INFLAMMATORY, AUTOIMMUNE, AND RESPIRATORY DISEASES

REFERENCE TO CO-PENDING APPLICATIONS

Reference is made herein to co-pending application U. S. Ser. No. 09/403846 (Attorney Docket No. PC10112B), filed October 26, 1999; which is a continuation-in-part of U. S. Ser. No. 09/338832 (Attorney Docket No. PC10112A), filed June 23, 1999; which is a continuation of provisional application U. S. Ser. No. 60/091180 (Attorney Docket No. PC10112), filed June 30, 1998, and now abandoned; and reference is further made to corresponding International Application PCT/IB99/00973 (Attorney Docket No. PC10112A PCT), filed May 31, 1999, and published as WO 99/****** on December **, 1999.

The present invention relates to compounds which are non-peptidyl in structure and active as potent inhibitors of the binding of very late antigen-4 (VLA-4; $\alpha_4\beta_1$; CD49d/CD29) to proteins such as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), the HepII/IIICS domain (CS-1 region) of fibronectin and osteopontin. As such they are useful in the inhibition of cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4. The compounds and pharmaceutical compositions of this invention may be used in the treatment of many inflammatory, autoimmune and respiratory diseases, especially asthma.

BACKGROUND OF THE INVENTION

One of the most fundamental processes necessary for normal host defence is the regulated trafficking of leukocytes out of the vasculature. This system is designed to allow normal recirculation of leukocytes, yet because it enables the rapid extravasation of leukocytes at sites of injury it is one of the central pathogenic mechanisms of inflammatory, respiratory and autoimmune diseases in mammals. Cell adhesion is a key factor in this process, and it is particularly relevant to the present invention regarding the cell/cell and cell/matrix binding of hematopoietic cells containing VLA-4.

VLA-4 is a member of a superfamily of cell surface macromolecular receptors called integrins, which are non-covalent heterodimeric complexes consisting of an α subunit and a β subunit (Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, p.365, 1990). Eighteen different α subunits have been identified and labeled α_1 - α_{10}, α_L, α_M, α_X, α_D, α_{IIb}, α_{2b}, α_V and α_E; while eight different β subunits have been identified and labeled β_1 - β_8. Each integrin molecule can be categorized into a subfamily based on the type of its α and β subunits.

EXPRESS MAIL NO. EL162031178 US

60172260 .1 EB 9

subunits have been identified and labeled β_1 - β_9. Each integrin molecule can be categorized into a subfamily based on the type of its α and β subunits.

The $\alpha_4\beta_1$ integrin, VLA-4, is an integrin constitutively expressed by all leukocytes (e.g., monocytes, lymphocytes, basophils, eosinophils, mast cells and macrophages) except polymorphonuclear leukocytes. The binding of this integrin to one of its ligands has a number of known cell adhesion and activation functions (Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, p.365, 1990; Walsh *et al.*, *Clin. and Exp. Allergy*, 25, p. 1128, 1995; Huhtala *et al.*, *J. Cell Biol.*, 129, p. 867, 1995). In particular, it is a receptor for the cytokine-inducible endothelial cell surface protein known as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), for the alternatively spliced forms of the extracellular matrix protein fibronectin (FN) containing the CS-1 domain (Ruegg *et al.*, *J. Cell Biol.*, 177, p. 179, 1991; Wayner *et al.*, *J. Cell Biol.*, 105, p. 1873, 1987; Kramer *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 264, p.4684, 1989; Gehlsen *et al.*, *Science*, 24, p. 1228, 1988) and for the extracellular matrix protein osteopontin (Bayless, K. I. *et al. J. Cell Science*, 111, p. 1165-1174, 1998). The importance of VLA-4 cell adhesion interactions has been established by the use of specific monoclonal antibody (mAb) antagonists of the α subunit of VLA-4, which have demonstrated that inhibitors of VLA-4 dependent cell adhesion prevent or inhibit numerous inflammatory, respiratory and autoimmune pathological conditions (Chisholm *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 23, p. 682, 1993; Lobb *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 94, p. 1722, 1994; Richards *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 15, p.172, 1996; Soiluhanninen *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 72, p. 95, 1997; Sagara *et al.*, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 112, p.267, 1997; Fryer *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 99, p. 2036, 1997). In addition, confirmation that this pathological processes can be inhibited with agents other than antibodies has been observed in animal models following treatment with a synthetic CS-1 peptide or a small molecule peptide inhibitor of VLA-4 (Ferguson *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88, p.8072, 1991; Wahl *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 94, p.655, 1994; Molossi *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 95, p.2601, 1995; Abraham *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156, p. 696, 1997; Jackson *et al.*, *J. Med. Chem.*, 40, p. 3359, 1997).

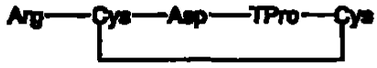
3.0. DESCRIPTION OF THE STATE OF THE ART

The investigation of mAb and peptide VLA-4 antagonists in the art has already been noted above. In defining the binding site for $\alpha_4\beta_1$ it has been observed that lymphoid cells can bind to two different sites on fibronectin (Bernardi *et al.*, *J. Cell Biol.*, 105, p. 489, 1987). One component of this cell binding activity has previously been identified as the tripeptide Arg-Gly-Asp (RGD) that binds to the integrin $\alpha_5\beta_1$ (VLA5). Subsequently, the minimum amino acid sequence required to bind and antagonize the activity of VLA-4 on leukocytes to the alternatively spliced site in fibronectin was determined (Humphries *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 266, p.6868, 1987; Garcia-Pardo *et al.*, *J. Immunol.*, 144, p.3361, 1990; Komoriya *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 266, p. 15075, 1991). It has been discovered that the VLA-4 binding domain in the

WO 98/53817 PCT/US98/10895

CS-1 region of fibronectin (FN) comprises the octapeptide: Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr, as well as two overlapping pentapeptides: Glu-Ile-Leu-Asp-Val and Leu-Asp-Val-Pro-Ser. All of these peptides inhibit FN-dependent cell adhesion, leading to the early conclusion that the minimal amino acid sequence required for inhibition would be Leu-Asp-Val (LDV). In fact the LDV minimal inhibitory sequence has been observed to be equally effective as the full length CS-1 fragment in binding the activated form of VLA-4 (Wayner *et al.*, *J. Cell Biol.*, 116, p. 489, 1992).

Various integrins are believed to bind to extracellular matrix proteins at an Arg-Gly Asp (RGD) recognition site. RGD based cyclic peptides have been made that are said to be able to inhibit both $\alpha_4\beta_1$ and $\alpha_4\beta_7$ binding to FN (Nowlin *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 268, p. 20352, 1993; PCT/US91/04862) even though the primary recognition on FN for $\alpha 4\beta 1$ is LDV. The cyclic peptide may be represented by Formula (0.0.1):



(0.0.1)

where TPro denotes 4-thioproline.

Other peptidyl inhibitors of VLA-4 are those referred to in Arrhenius *et al.*, "CS-1 Peptidomimetics," WO 95/15973, which is assigned to the Cytel Corporation and is related to the two US patents noted below. A representative compound of the type described is the peptide of Formula (0.0.2):

N-Phenylacetyl-Leu-Asp- Phe-NCy^3

(0.0.2)

wherein NCy^3 is selected from, *inter alia*, morpholinamido; thiomorpholinamido; 4-(thiadioxo)piperidinamido; and D-2-(carboxamide)-pyrrolidinamido; piperidinamido; and substituted piperidinamido.

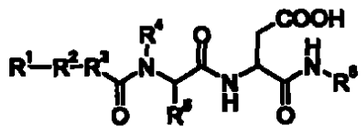
WO 95/15973 .....US 5821231.....US 5936085.....Cytel Corporation

Further work by Arrhenius *et al.* involving cyclic CS-1 peptidomimetics is described in WO 98/06108 assigned to the Cytel Corporation, which is related to the US patent noted below.

WO 98/06108.....US 5869448.....Cytel Corporation

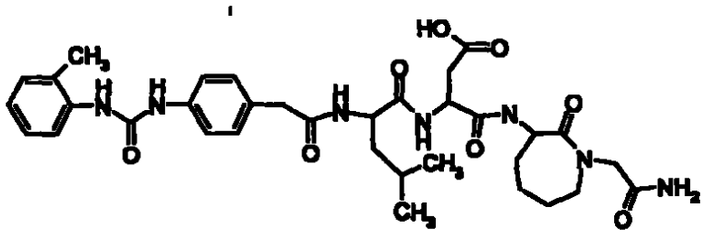
The Arrhenius group has also discovered non-peptidal inhibitors of VLA-4 dependent cell binding as described in He *et al.* WO 98/42656. The inhibitors therein described are of the general Formula (0.0.3):

60173260 - 22899



(0.0.3)

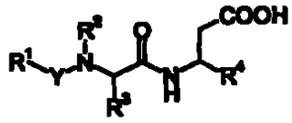
A typical inhibitor is that represented by Formula (0.0.4):



(0.0.4)

WO 96/42658.....Cytel Corporation

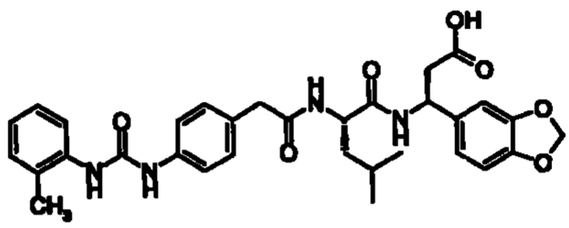
The Leu-Asp-Val tripeptide has been used as the core of a group of inhibitors of VLA-4 dependent cell adhesion described in Adams *et al.* WO 96/22966, which is assigned to Biogen, Inc. These inhibitors may be represented by Formula (0.0.5):



(0.0.5)

where R^1 may be 4-(N'-(2-methylphenyl)urea)phenylmethyl; Y may be C=O; R^2 may be H; R^3 may be *iso*-butyl; and R^{3a} may be 1,3-benzodioxol-5-yl. An example of a typical inhibitor of this type is that of Formula (0.0.6):

6017326D - 2899



(0.0.6)

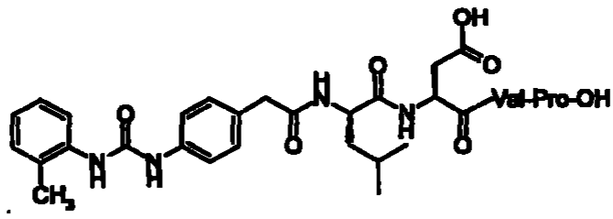
WO 96/22966.....Biogen, Inc.

The Adams group has also discovered semi-peptidic cell adhesion inhibitors for the treatment of inflammation and autoimmune disease, described in Lin *et al.*, WO 97/03094. These inhibitors may be represented by Formula (0.0.7):

$$Z\text{-}(Y^1)\text{-}(Y^2)\text{-}(Y^3)_n\text{-}X$$

(0.0.7)

where Z may be 4-(N'-(2-methylphenyl)urea)phenylacetyl; (Y^1)-(Y^2)-$(Y^3)_n$ represents a series of amino acids forming a peptide chain; and X may be OH. A typical inhibitor of this type is shown in Formula (0.0.8):

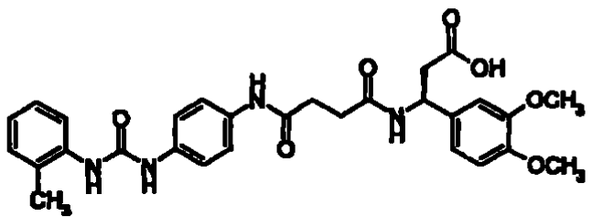


(0.0.8)

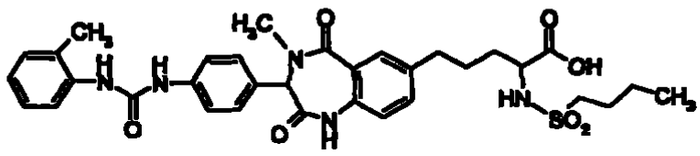
WO 97/03094.....Biogen, Inc.

The Adams group has also asserted, in Zheng *et al.*, WO 98/04247, the discovery that existing IIb/IIIa integrin inhibitory compounds may be converted into VLA-4 inhibitory compounds, and that IIb/IIIa inhibitory compounds can be made by combining a unique VLA-4 integrin scaffold with a IIb/IIIa specificity determinant. These cell adhesion inhibitors may be viewed as comprising a compound of the formula: A-B, where A comprises a VLA-4 specificity determinant which does not impart significant IIb/IIIa integrin inhibitory activity, and B is an integrin scaffold derived from a IIb/IIIa inhibitor. A three dimensional pharmacophore model of a compound having VLA-4 inhibitory activity is also described. Representative of the inhibitors thus derived are the compounds of Formulas (0.0.9) and (0.0.10):

6017326D.1 6899



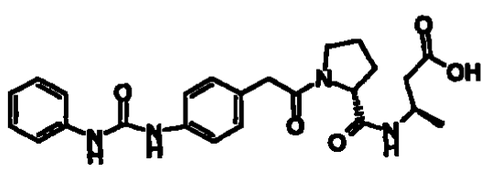
(0.0.9)



(0.0.10)

WO 98/04247.....Biogen, Inc.

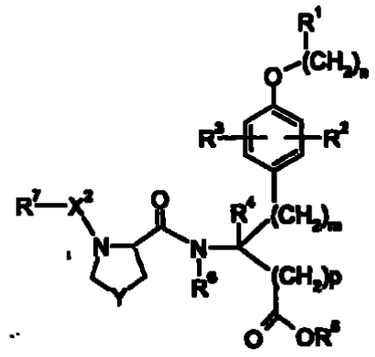
See also Singh *et al.*, WO 98/04913, which refers to a three dimensional pharmacophore model of a compound having VLA-4 inhibitory activity, comprising features defined by a table of tolerances and three dimensional coordinates x, y, and z. The following compound, representative of those referred to, may be represented by Formula (0.0.11):



(0.0.11)

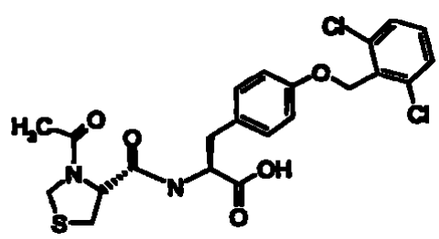
WO 98/04913.....Biogen, Inc.

Another type of VLA-4 dependent cell adhesion inhibitor is that described in Head *et al.*, "Anti-Inflammatory Tyrosine Derivatives", WO 98/54207, which may be represented by general Formula (0.0.12):



(0.0.12)

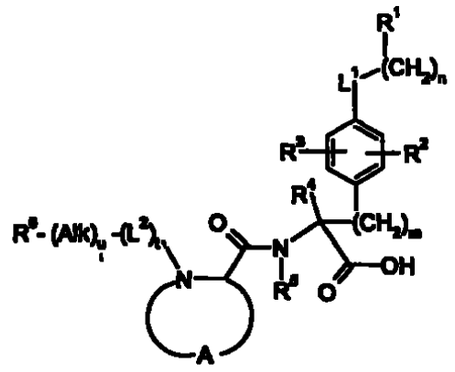
where R^1 is an optionally substituted alkyl or aromatic group; X^2 is –C(=O)–; –C(=O)O–; -C(=O)NH–; or $-S(=O)_2-$; and R^7 is an optionally substitutued alkyl or aryl group. A compound typical of this type of inhibitor may be represented by Formula (0.0.13):



(0.0.13)

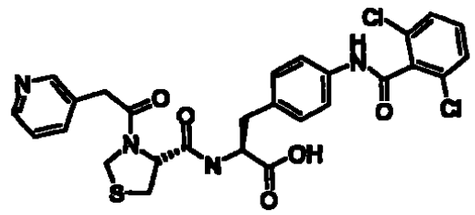
WO 98/54207.....Celltech Therapeutics Ltd.

The Head group has also discovered a related group of VLA-4 dependant cell adhesion inhibitors, described in Head *et al.*, "Phenylalanine Derivatives Useful As Pharmaceutical Agents," WO 99/37618, which are of the general Formula (0.0.14):



(0.0.14)

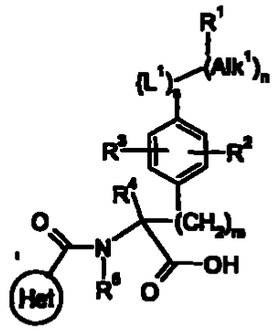
where L^1 is a linker atom or group; A is a chain $-[C(R^7)(R^8)]_p-Y-[C(R^9)(R^{10})]_q-$; and L^2 is a linker group selected from –C(=O)–; –C(=O)O–; –C(=S)–; $-S(=O)_2-$ or $-C(=O)N(R^{11})-$. An example of this type of inhibitor is that of a compound of Formula (0.0.15):



(0.0.15)

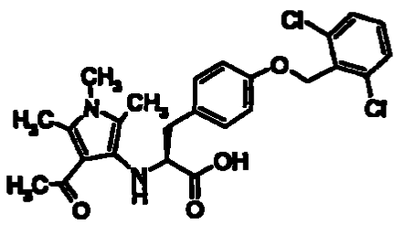
WO 99/35163.....Celltech Therapeutics, Ltd.

Another closely related group of VLA-4 inhibitors discovered by the Head group is described in Head *et al.*, "Novel Phenylalanine Derivatives Useful as Integrin Antagonists," WO 99/37618, which is characterized by general Formula (0.0.16):



(0.0.16)

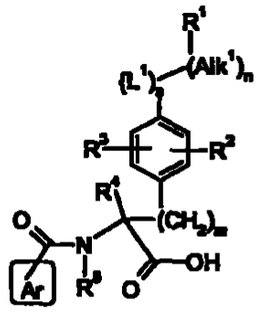
A representative example of these inhibitory compounds is that of Formula (0.0.17):



(0.0.17)

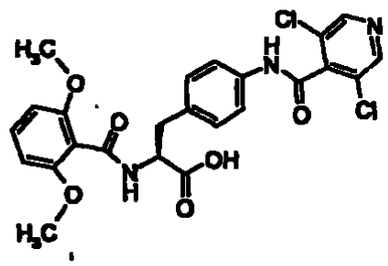
WO 99/37618.....Celltech Therapeutics, Ltd.

A still further related group of compounds discovered by the Head group to be inhibitors of VLA-4 dependant cell adhesion is described in Head *et al.*, "Phenylalanine Derivatives As Inhibitors of Alpha4 Integrins," WO 99/43642, and may be characterized by general Formula (0.0.18):



(0.0.18)

Inhibitors of the type described are illustrated in Formula (0.0.19):

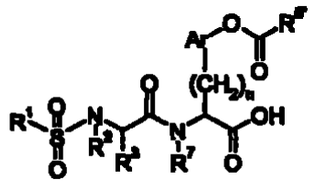


(0.0.19)

WO 99/43642.....Celltech Therapeutics, Ltd.

Early work in the discovery of inhibitors of VLA-4 dependent cell adhesion has also been done by Pleiss and Thorsett and their co-workers, *e.g.*, as described in Thorsett *et al.*, "Inhibitors of Leukocyte Adhesion," WO 96/01644 assigned to Athena Neurosciences, Inc. These inhibitors comprise inhibitors that block cellular adhesion mediated by VLA-4 and they are used to treat a number of inflammatory diseases, especially inflammatory brain disorders.

Non-peptide, *i.e.*, small molecule inhibitors of VLA-4 have also been discovered by the Pleiss and Thorsett group, *e.g.*, as described in Thorsett, "Carbamoyloxy Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06390 assigned to Athena Neurosciences, Inc. Inhibitors of this type may be represented by general Formula (0.0.20):

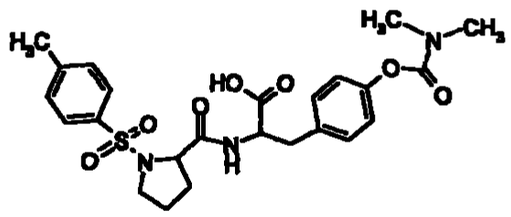


(0.0.20)

where R^1 is alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclic, or heteroaryl, all of which are optionally substituted; R^2 is defined similarly to R^1 and may be combined with it and the $-S(=O)_2-$ moiety to form an optionally substituted heterocyclic group; R^3 is defined similarly to R^1 and is optionally taken together with the nitrogen atom bound to R^2 and the carbon atom bound to R^3 to form an optionally substituted heterocyclic group; R^7 is –H or alkyl; Ar is optionally substituted aryl or heteroaryl; and $R^{9'}$ is $-O-Z-NR^9R^{9'}$ or $-O-Z-R^{12}$ where Z is –C(=O) or $-S(=O)_2-$, R^9 and $R^{9'}$ are –H, or optionally substituted alkyl, cycloalkyl or heterocyclic, or R^9 and $R^{9'}$ may be joined to form an optionally substituted heterocycle, and R^{12} is optionally substituted heterocycle.

A representative example of the above-described VLA-4 inhibitors is the compound of Formula (0.0.21):

50173260.1

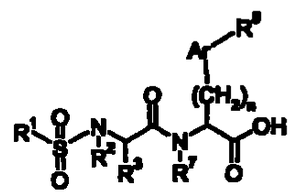


(0.0.21)

WO 99/06390.....Athena Neurosciences, Inc.

In Yednock and Pleiss "Alpha-9 Integrin Antagonists and Anti-Inflammatory Compositions thereof," WO 99/06391 assigned to Athena Neurosciences, Inc., there is described the use of the inhibitory compounds of above-mentioned WO 99/06390 in methods of treating disorders that involve binding of α-9 integrin, particularly adhesion macrophages or neutrophils. Disorders said to be susceptible to treatment include airway hyper-responsiveness and occlusion that occur in conjunction with chronic asthma, smooth muscle cell proliferation in atherosclerosis, vascular occlusion following angioplasty, fibrosis and glomerular scarring as a result of renal disease, aortic stenosis, hypertrophy of synovial membranes in rheumatoid arthritis, and inflammation and scarring that occur with the progression of ulcerative colitis, and Crohn's disease.

The Thorsett and Pleiss group has discovered a group of inhibitors of VLA-4 which is described in Thorsett *et al.* "Substituted Phenylalanine Type Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06431 assigned to Athena Neurosciences, Inc. and American Home Products Corporation, which may be represented by general Formula (0.0.22):

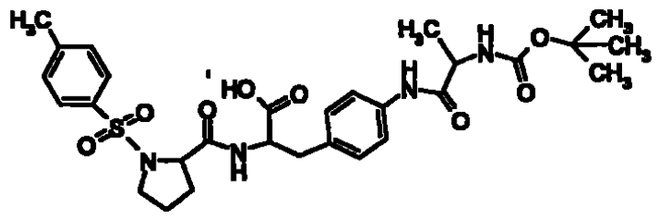


(0.0.22)

where R^1, R^2, R^3, R^7, and Ar have substantially the same meaning as described above with respect to WO 99/06390; and R^9 is an optionally substituted member selected from the group consisting of –NHC(=O)R; alkoxyaryl; aryl; heteroaryl; –NRR'; alkoxy–NRR'; alkenyl; alkynyl; aryloxy; heteroaryloxy; alkoxy-heterocyclic; O-heterocyclic; tetrazolyl; –NRS(=O)$_x$-alkyl; alkenylsulfonylamino; alkynylsulfonylamino; alkoxy; amidine; –C(=O)NRR'; –NRC(=O)R'; –

$S(=O)_2$-aryl; $S(=O)_2$-heteroaryl; –NRC(=O)NRR'; –NRC(=O)OR'; aminocarbonyl-(N-formylheterocyclyl); and alkyl-C(=O)NH-heterocyclyl.

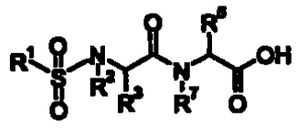
A compound which illustrates the type of VLA-4 inhibitors disclosed is that of Formula (0.0.23):



(0.0.23)

WO 99/06431.....Athena Neurosciences, Inc.

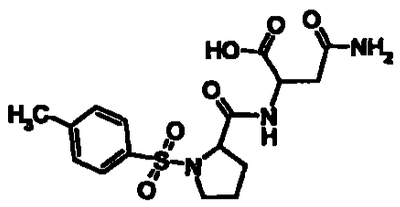
A related group of inhibitory compounds which has also been discovered by the Thorsett and Pleiss group is described in Thorsett *et al.*, "Dipeptide and Related Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06432 assigned to Athena Neurosciences, Inc. and American Home Products Corporation. Inhibitory compounds of this type are characterized by general Formula (0.0.24):



(0.0.24)

where R^1, R^2, R^3, and R^7 have substantially the same meaning as described above with respect to WO 99/06390 and WO 99/06431; and R^5 is –ALK–X or =CH–Y where X and Y are defined to mean a wide variety of groups, all of which are optionally substituted.

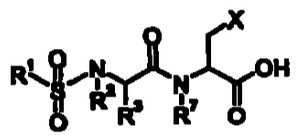
An example of this type of VLA-4 inhibitor is the compound of Formula (0.0.25):



(0.0.25)

WO 99/06432.....Athena Neurosciences, Inc.

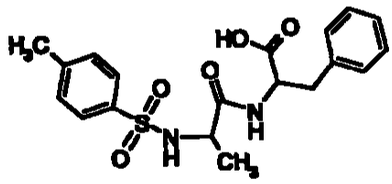
A further related group of VLA-4 inhibitory compounds which has also been discovered by the Thorsett and Pleiss group is described in Dappen *et al.*, "Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06433 assigned to Athena Neurosciences, Inc. and American Home Products Corporation. Inhibitory compounds of this type are characterized by general Formula (0.0.26):



(0.0.26)

where R^1, R^2, R^3, and R^7 have substantially the same meaning as described above with respect to WO 99/06390, WO 99/06431, and WO 99/06432; and X is –H; –OH; acylamino; -C(=O)OH; and optionally substituted alkyl; alkoxy; aryl; aryloxy; aryloxyaryl; carboxy-alkyl; carboxy-cycloalkyl; carboxy-aryl; carboxy-heteroaryl; carboxy-heterocyclic; and cycloalkyl.

The type of VLA-4 inhibitor described in the paragraph immediately above may be represented by the compound of Formula (0.0.27):



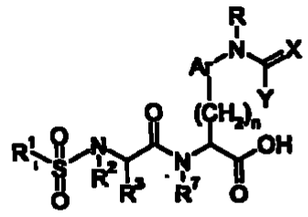
(0.0.27)

WO 99/06433.....Athena Neurosciences, Inc.

A still further group of VLA-4 inhibitory compounds which has been discovered by the Thorsett and Pleiss group is described in Ashwell *et al.*, "4-Amino-Phenylalanine Type Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06434 assigned

WO 99/06390 PCT/US98/15999

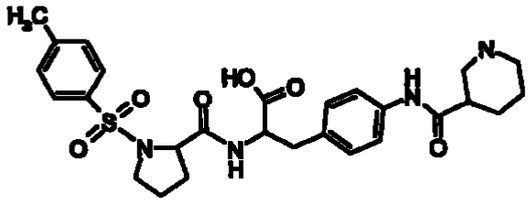
to Athena Neurosciences, Inc. and American Home Products Corporation. Inhibitory compounds of this type are characterized by general Formula (0.0.28):



(0.0.28)

where R^1, R^2, R^3, and R^7 have substantially the same meaning as described above with respect to WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, and WO 99/06433; and R is –H, alkyl, or aryl; X is O, S, or NR; and Y is NRR' or heterocycle, all of which are optionally substituted by a wide variety of groups.

This further type of VLA-4 inhibitor may be illustrated by the compound of Formula (0.0.29):

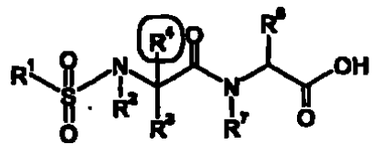


(0.0.29)

WO 99/06434.....Athena Neurosciences, Inc.

Another group of VLA-4 inhibitors structurally related to those groups of VLA-4 inhibitors described above, which has been discovered by the Thorsett and Pleiss group is described in Thorsett *et al.*, "Dipeptide Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06435 assigned to Athena Neurosciences, Inc. and American Home Products Corporation. Inhibitory compounds of this type are characterized by general Formula (0.0.30):

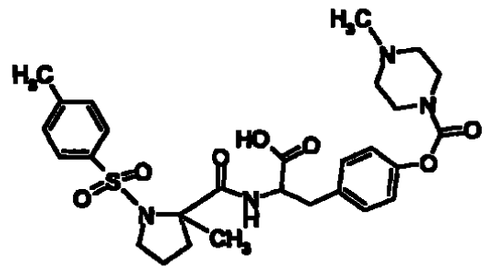
6017326D.1 668 899



(0.0.30)

where R^1, R^2, R^3, and R^7 have substantially the same meaning as described above with respect to WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO 99/06433, and WO 99/06434; R^5 has substantially the same meaning as described above with respect to WO 99/06432; and R^4 is –H; and optionally substituted alkyl; cycloalkyl; aryl; heteroaryl; heterocyclic; and R^1 and R^2 may be taken together, or R^2 and R^3 may be taken together, or R^3 and R^4 may be taken together to form cycloalkyl or heterocyclic groups.

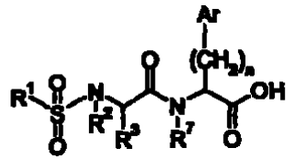
This type of VLA-4 inhibitor may be illustrated by the compound of Formula (0.0.31):



(0.0.31)

WO 99/06435.....Athena Neurosciences, Inc.

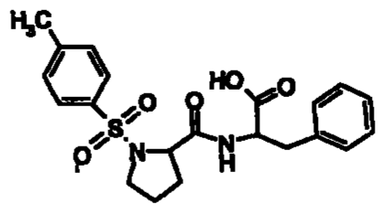
A still further group of structurally related inhibitors of VLA-4 dependent cell adhesion which has been discovered by the Thorsett and Pleiss group is described in Thorsett *et al.*, "Benzyl Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06436 assigned to Athena Neurosciences, Inc. and American Home Products Corporation. Inhibitory compounds of this type are characterized by general Formula (0.0.32):



(0.0.32)

where R^1, R^2, R^3, and R^7 have substantially the same meaning as described above with respect to WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO 99/06433, and WO

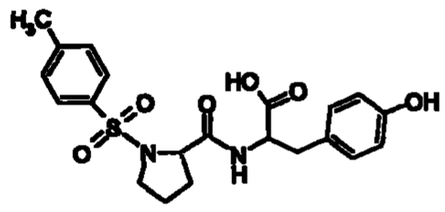
99/06434; and Ar is aryl or heteroaryl. This type of VLA-4 inhibitor may be illustrated by the compound of Formula (0.0.33):



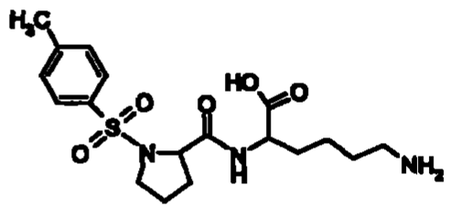
(0.0.33)

WO 99/06436.....Athena Neurosciences, Inc.

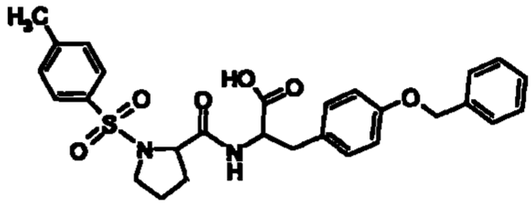
There is a further description of compounds related structurally to those described above in WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO 99/06433, WO 99/06434, WO 99/06435, and WO 99/06436, but distinguished from them by means of extensive proviso, that is set out in Thorsett *et al.*, "Sulfonylated Dipeptide Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4," WO 99/06437. Three such inhibitory compounds are those of Formulas (0.0.34) through (0.0.36):



(0.0.34)



(0.0.35)



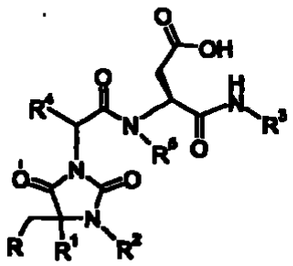
(0.0.36)

WO 99/06437.....Athena Neurosciences, Inc.

The Stilz and Wehner group has discovered a different class of compounds which possess inhibitory activity with regard to VLA-4 mediated cell adhesion. These inhibitory compounds are described, e.g., in Stilz *et al.*, "5-Ring Heterocycles As Inhibitors of Leukocyte

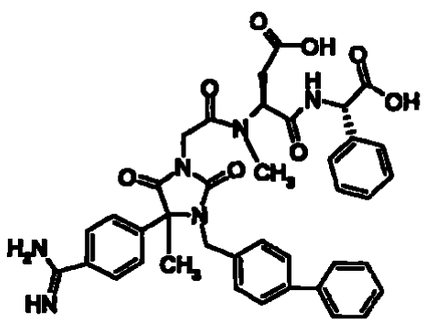
342

Adhesion and As VLA-4 Antagonists," EP 842 943 assigned to Hoechst AG., which may be characterized by general Formula (0.0.37):



(0.0.37)

where R is 4-amido-phenyl, 4-guanidino-phenyl, 4-aminomethyl-phenyl, 3-amino-propyl, or 3-guanidino-propyl; R^1 is methyl or benzyl; R^2 is –H, methyl, ethyl, optionally substituted benzyl, or naphthylmethyl; R^3 is a mono-, di-, or tri-peptide; R^4 is –H, methyl, or butyl; and R^5 is –H, alkyl, cycloalkyl, or optionally substituted aryl. A representative compound falling within the scope of the above-described class of VLA-4 inhibitors is that of Formula (0.0.38):

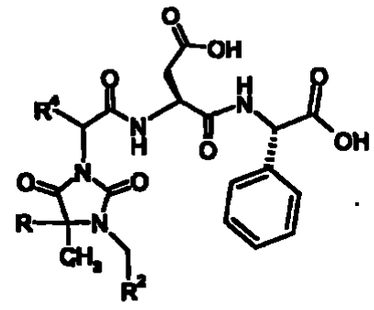


(0.0.38)

EP 842 943.....Hoechst AG.

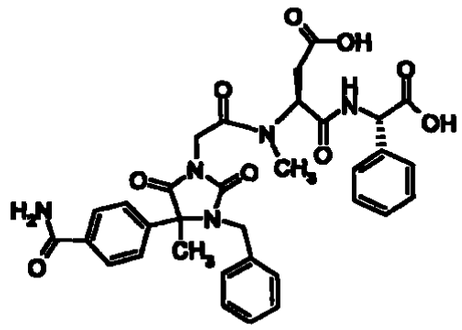
The Stilz and Wehner group has also discovered inhibitory compounds which are structurally close to those in above-described EP 842 943, and which are described in Stilz *et al.*, "Heterocycles As Inhibitors of Leukocyte Adhesion and As Antagonists of VLA-4," EP 842 944. These compounds may be characterized by general Formula (0.0.39):

6017326D · 12.09



(0.0.39)

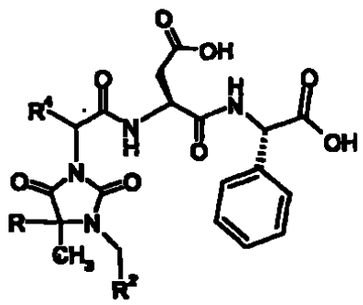
where R^1 is methyl or 4-R^3-phenyl where R^3 is 4,5-dihydroimidazol-2-yl or $-C(=O)NH_2$; R^2 is optionally substituted phenyl, pyridyl, or naphthyl; and R^4 is –H, ethyl, *n*-butyl, or *iso*-butyl. A representative example of this type of inhibitory compound is that of Formula (0.0.40):



(0.0.40)

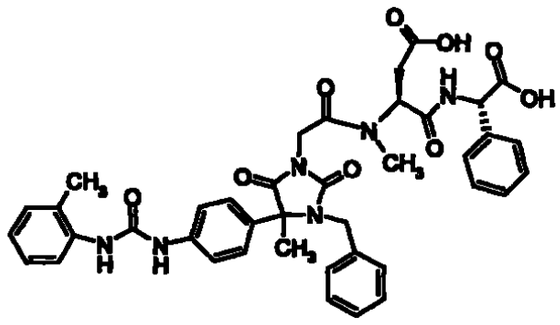
EP 842 944.....Hoechst AG.

Further inhibitory compounds structurally close to those in above-described EP 842 944 are described in Stilz *et al.*, EP 842 945, which may be characterized by general Formula (0.0.41):



(0.0.41)

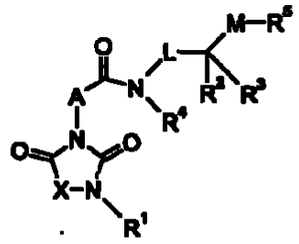
where R is 4-R^2-phenyl where R^2 is –CN, $–NO_2$, optionally substituted $–NH_2C(=O)NH$, or $-NH_2C(=O)NHCH_3$; and R^2 is optionally substituted phenyl. A representative example of this type of inhibitory compound is that of Formula (0.0.42):



(0.0.42)

EP 842 945.....Hoechst AG.

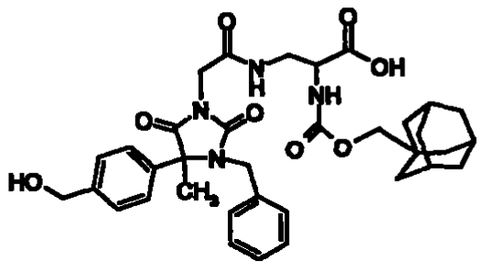
The Stilz and Wehner group has also further discovered inhibitors of VLA-4 dependent cell adhesion which are described in Wehner *et al.*, "Imidazolidine Derivatives with VLA-4 Antagonist Activity Useful for the Treatment of Diseases Mediated by Leukocyte Adhesion," EP 903 353 assigned to Hoechst Marion Roussel Deutschland GmBH. Compounds of this type are characterized by general Formula (0.0.43):



(0.0.43)

where A is optionally substituted alkylene, alkenylene, phenylene, –phenyl-alkylene, or alkylene-phenyl–; L and M are a bond or $–CH_2–$; X is optionally substituted $–CH(R^7)–$ or $–C(=CHR^7)–$ where R^7 is optionally substituted alkyl, phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, indazolyl, or pyridinyl; R^1 is –H, cycloalkyl, optionally substituted alkyl, aryl, heterocyclyl; $–C(=O)R^6$, or $–SO_2R^6$ where R^6 is –H, cycloalkyl, optionally substituted alkyl, aryl, or heterocyclyl; R^2 is $–NH_2$, $–C(=O)NH_2$, or $–C(=O)OH$; R^3 is –H, alkyl, optionally substituted aryl, or heterocyclyl; and R^5 is $–C(=O)OH$, tetrazolyl, $–SO_3H$, or $–SO_2NH_2$.

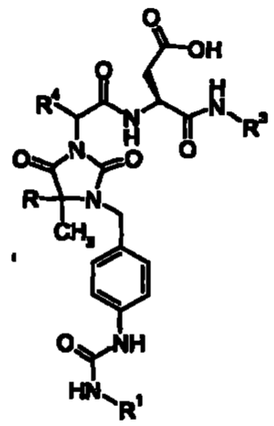
A typical VLA-4 inhibitor falling within the above-described class of compounds is illustrated by Formula (0.0.44):



(0.0.44)

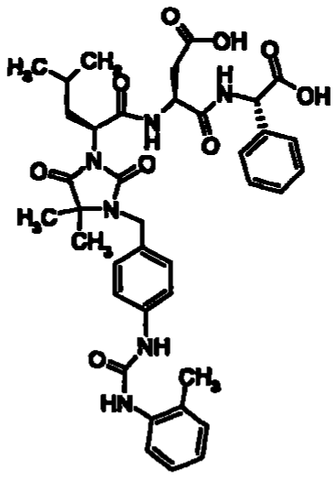
EP 903 353.....Hoechst Marion Roussel Deutschland GmBH

Another group of inhibitory compounds closely related in structure to those above-described has been discovered by the Stilz and Wehner group and is described in Wehner *et al.*, "Substituted Imidazoline Derivatives with VLA-4 Antagonist Activity," *EP 918 059*. Said group may be illustrated by general Formula (0.0.45):



(0.0.45)

where R is methyl or phenyl; R^1 is *tert*-butyl, propyl, *iso*-propyl, benzyl, cyclohexyl, or optionally substituted phenyl; R^3 is adamantyl, $-CH(CH_3)CH_2C(=O)OH$, optionally substituted $-CH(phenyl)CH_2C(=O)OH$ or $-CH(phenyl)C(=O)OH$; and R^4 is –H or *iso*-butyl. An example of a compound which illustrates this class of VLA-4 inhibitors is that of Formula (0.0.46):



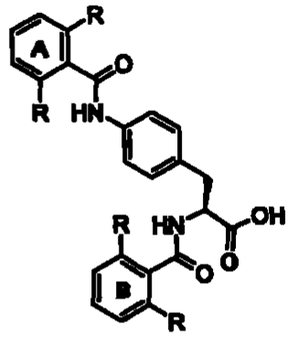
(0.0.46)

EP 916 059.....Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH

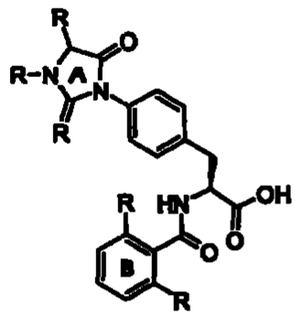
Yet another class of VLA-4 inhibitors has been discovered by the Chen group, *e.g.*, as described in Chen *et al.*, "Novel N-Aroylphenylalanine Derivatives As Integrin Antagonists," WO 99/10312 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG. This class of inhibitors may be illustrated by general Formulas (0.0.47) and (0.0.48):

60173260.1 12/99

347

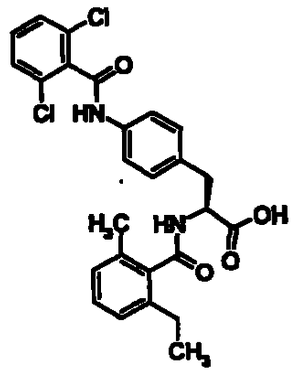


(0.0.47)



(0.0.48)

where there are two sub-classes of compounds based on different A rings as shown above. Further, the A and B rings may be replaced with various heterocycles, although an *ortho*-substituted B ring is preferred. A representative example of a compound falling within this class of inhibitors is that of Formula (0.0.49):

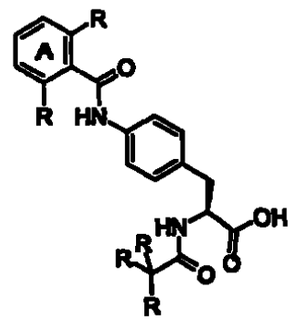


(0.0.49)

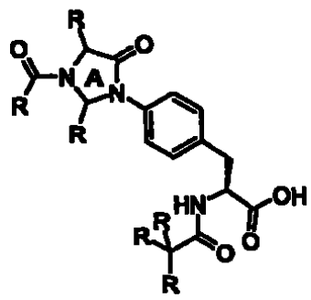
WO 99/10312.....F. Hoffmann-La Roche AG.

A closely related group of inhibitors discovered by the Chan group is described in Chan *et al.*, WO 99/10313 assigned to F. Hoffmann-La Roche AG., which may be illustrated by general Formulas (0.0.50) and (0.0.51):

60173260 .12 899

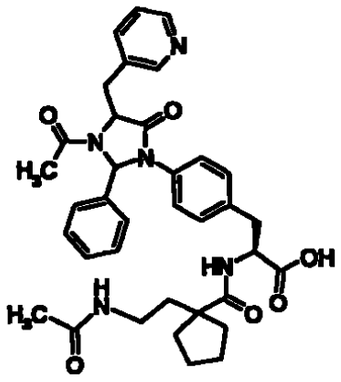


(0.0.50)



(0.0.51)

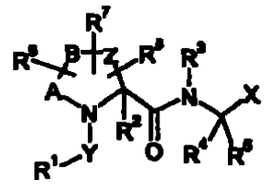
where there are two sub-classes of compounds as described above in the case of those of Formulas (0.0.47) and (0.0.48). Further, the three R groups attached to the amide linker combine to form a quaternary center. A typical compound representative of the VLA-4 inhibitors in this class is that of Formula (0.0.52):



(0.0.52)

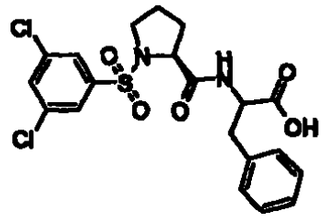
WO 99/10313.....F. Hoffmann-La Roche AG.

A still further class of inhibitors of VLA-4 dependent cell adhesion is that discovered by Hagmann and his co-workers, e.g., as described in Durette and Hagmann, "Heterocyclic Amide Compounds As Cell Adhesion Inhibitors," WO 98/53814 which is assigned to Merck & Co., Inc. This class of compounds may be illustrated by general Formula (0.0.53):



(0.0.53)

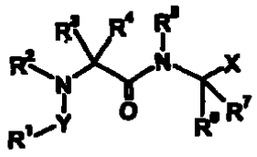
where X is –C(=O)OH or acid isostere; Y is –C(=O) or –S(=O)$_2$; R^1 through R^5 are selected from a wide variety of well known substituents; and A, B, and Z are selected so as to afford heterocycles of different types and ring sizes. An example of an inhibitory compound which is representative of this class is that of Formula (0.0.54):



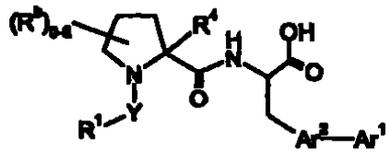
(0.0.54)

WO 98/53814.....Merck & Co., Inc.

Another class of structurally related inhibitory compounds discovered by the Hagmann group is described in Duralte *et al.*, "Biarylalkanoic Acids As Cell Adhesion Inhibitors," WO 98/53817 assigned to Merck & Co., Inc., which may be illustrated by general Formulas (0.0.55) and (0.0.56):

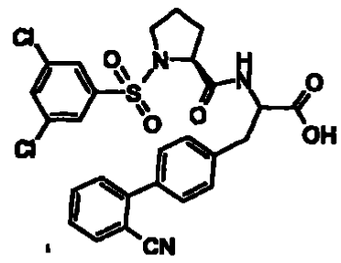


(0.0.55)



(0.0.56)

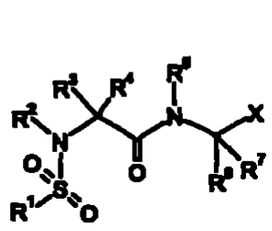
where X, Y, and R^1 through R^7 have substantially the same meaning as defined above for Formula (0.0.53), except that R^2 and R^3 may be taken together with the atoms to which they are attached to form a ring of 4 to 7 members containing 0-2 additional heteroatoms selected from O, S, and N; and R^b is optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, or heteroarylalkyl. A representative example of a compound falling within the scope of this class of VLA-4 inhibitors is that of Formula (0.0.57):



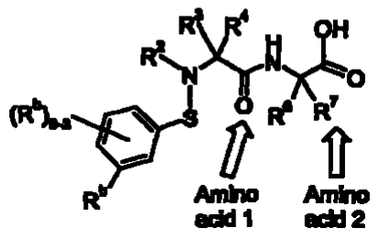
(0.0.57)

WO 98/53817.....Merck & Co., Inc.

A further class of inhibitory compounds discovered by the Hagmann group and closely related in structure to those described immediately above, is disclosed in Durette *et al.*, "Sulfonamides As Cell Adhesion Inhibitors," WO 98/53818 assigned to Merck & Co., Inc. These compounds may be illustrated by general Formulas (0.0.57) and (0.0.58):

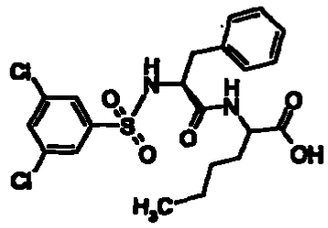


(0.0.57)



(0.0.58)

where R^b and R^1 through R^7 have the same meaning as defined above for Formulas (0.0.55) and (0.0.56). A representative inhibitory compound falling within the above-described class is that of Formula (0.0.59):

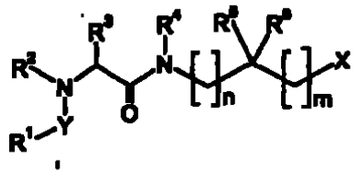


(0.0.59)

WO 98/53818.....Merck & Co., Inc.

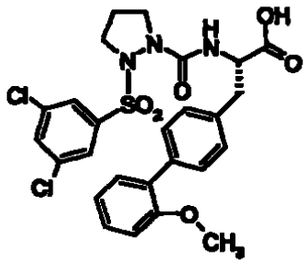
A still further class of VLA-4 inhibitory compounds related in structure to those described above has been discovered by the Hagmann group and is disclosed in Delaszlo,

"Azapeptide Acids As Cell Adhesion Inhibitors," WO 99/20272. This class of inhibitors may be illustrated by general Formula (0.0.60):

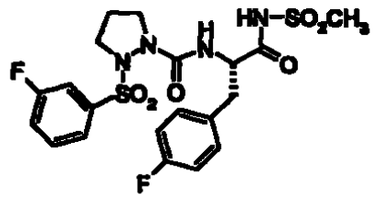


(0.0.60)

where m and n are 0 to 2; and X, Y, and R^1 through R^5 have the same meaning as defined above for Formulas (0.0.55) and (0.0.56). Representative inhibitory compounds falling within the above-described class are those of Formulas (0.0.61) and (0.0.62):



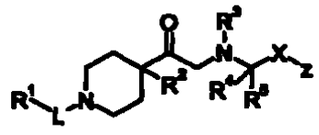
(0.0.61)



(0.0.62)

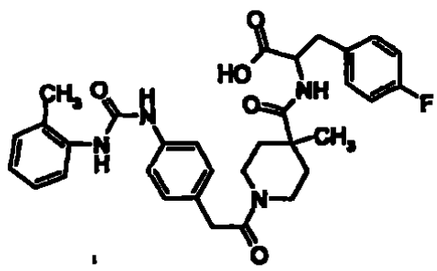
WO 99/20272.....Merck & Co., Inc.

Another class of VLA-4 dependent cell adhesion inhibitors discovered by the Hagmann group is described in Delaszio and Hagmann, "4-Substituted-4-Piperidine Carboxamide Derivatives Useful in the Treatment of Asthma, Inflammation and Multiple Sclerosis." WO 99/25685 assigned to Merck & Co., Inc. Compounds of this class may be illustrated by general Formula (0.0.63):



(0.0.63)

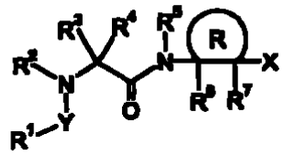
where X is a bond or substituted carbon atom; Z is –C(=O)OH or acid isosteres; L is –C(=O)–, $-S(=O)_2-$; and R^1 through R^5 have the substantially the same meaning as defined above for Formulas (0.0.55) and (0.0.56). A typical VLA-4 inhibitory compound in this class is that of Formula (0.0.64):



(0.0.64)

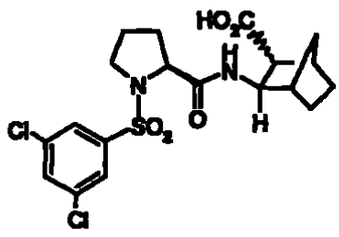
WO 99/26665.....Merck & Co., Inc.

Another class of VLA-4 inhibitors closely related in structure to those described above is disclosed in Chang *et al.*, "Cyclic Amino Acids As Cell Adhesion Inhibitors," WO 99/26615 assigned to Merck & Co., Inc. Inhibitory compounds of this class are illustrated by general Formula (0.0.65):



(0.0.65)

where R indicates the ring size, and X, Y, and R^1 through R^7 have the same meaning as defined above for Formulas (0.0.55) and (0.0.56). A representative example of an inhibitory compound within this class is that of Formula (0.0.66):

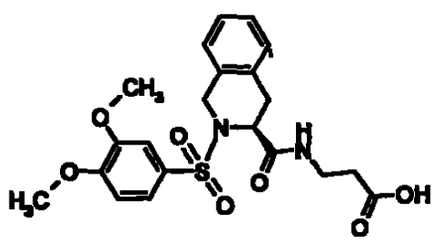


(0.0.66)

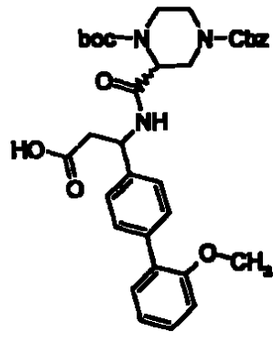
WO 99/26615.....Merck & Co., Inc.

A class of VLA-4 dependent cell adhesion inhibitors has been discovered which differs from those disclosed in WO 99/53814 described above only with respect to the terminal amino acid, which is a β-amino acid. Accordingly, reference may be made to general Formula (0.0.53) above. These β-amino acids are disclosed in Duralta *et al.*, "Substituted

β–Alanine Derivatives As Cell Adhesion Inhibitors," WO 99/26921 assigned to Merck & Co., Inc. Typical inhibitors of this type are illustrated in Formulas (0.0.67) and (0.0.68):



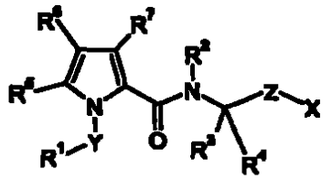
(0.0.67)



(0.0.68)

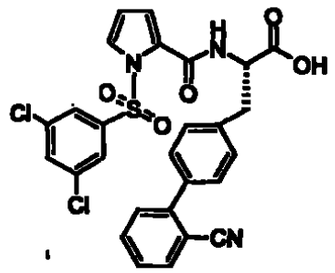
WO 99/26921.....Merck & Co., Inc.

A further class of VLA-4 dependent cell adhesion inhibitors related in structure to those described above has been discovered by the Hagmann group and is disclosed in Chang *et al.*, "Substituted Pyrrole Derivates As Cell Adhesion Inhibitors," WO 99/26922 assigned to Merck & Co., Inc. This class of inhibitors is illustrated by general Formula (0.0.69):



(0.0.69)

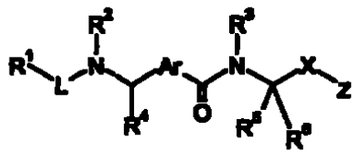
where Y and R^1 through R^7 have the same meaning as defined above for Formulas (0.0.55) and (0.0.56), and X and Z have the same meaning as defined above for Formula (0.0.63), except that the meanings are reversed because –X–Z– in (0.0.63) has been changed to –Z–X– in (0.0.69). An example of inhibitory compounds falling within this class is illustrated by Formula (0.0.70):



(0.0.70)

WO 99/26922.....Merck & Co., Inc.

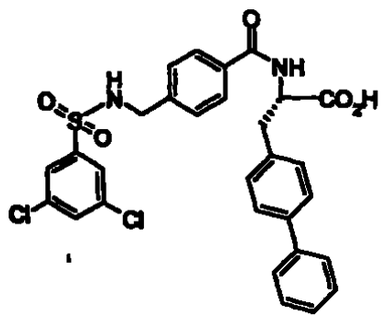
Another class of VLA-4 inhibitory compounds discovered by the Hagmann group and closely related to those above is that described in Delaszio and Hagmann, "Para-Aminomethylaryl Carbocamide Derivatives," WO 99/26923 assigned to Merck & Co., Inc., and which may be represent by general Formula (0.0.71):



(0.0.71)

where L, X, Z, and R^1 through R^6 have substantially the same meaning as defined above under Formulas (0.0.55) and (0.0.56). Ar is a 1,4 substituted aryl or heteroaryl moiety. A typical compound falling within the scope of this class of VLA-4 inhibitors is illustrated as Formula (0.0.72):

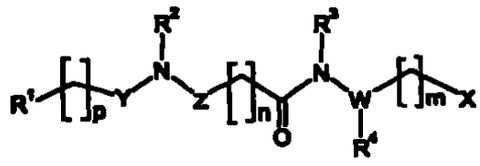
6017326D.12 6999



(0.0.72)

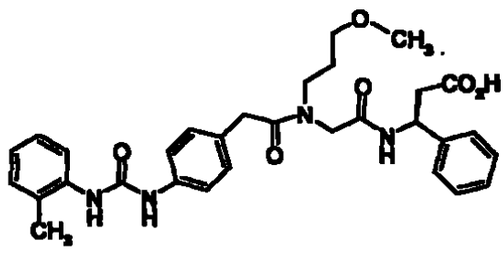
WO 99/26923.....Merck & Co., Inc.

A different group has discovered a new class of VLA-4 antagonists which is described in Wattanasin and Von Matt, "VLA-4 Antagonists," WO 99/37605 assigned to Novartis. The inhibitory compounds in this new class may be represented by general Formula (0.0.73):



(0.0.73)

where Y is –C(=O)–, –S(=O)$_2$–, or –P(=O)$_2$–; Z is –(CH$_2$)$_n$–, –CHR–, or –NR–; W is –CH– or –N–; X is –C(=O)OH or acid isostere; and R^1 through R^4 are a wide variety of common substituents. A representative example of a VLA-4 inhibitor from this class is illustrated by Formula (0.0.74):

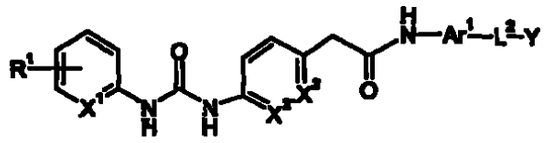


(0.0.74)

WO 99/37605.....Novartis

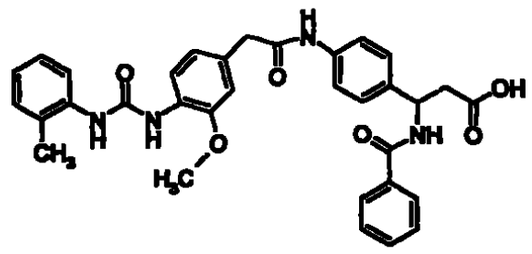
Another different group has discovered a further new class of compounds which inhibit VLA-4 dependent cell adhesion, which is described in Astles *et al.*, "Substituted

Anilides and Their Use in the Treatment of Various Disease States including Inflammation, arthritis, and atherosclerosis," WO 99/23063 assigned to Rhone-Poulenc Rorer Ltd. This class of VLA-4 inhibitors may be represented by general Formula (0.0.75):



(0.0.75)

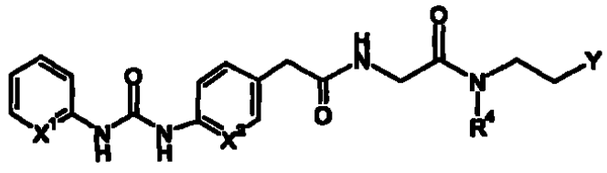
where X^1, X^2, and X^3 are –N– or –CR–; Ar^1 is aryl or heteroaryl; L^2 is an optionally substituted alkylene linkage; Y is carboxy, an acid bioisostere, or –C(=O)NRR; and R^1 is –H, halo, –OH, lower alkyl or lower alkoxy. A representative example of an inhibitory compound which fits into this class is illustrated by Formula (0.0.76):



(0.0.76)

WO 99/23063.....Rhone-Poulenc Rorer Ltd.

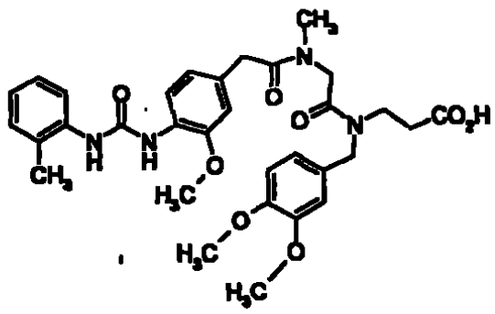
Another class of VLA-4 inhibitors which is closely related in structure to those described immediately above is described in Arlee *et al.* "Biaryl β-Alanine Derivatives Useful As VLA-4 Antagonists," WO 99/33789 assigned to Rhone-Poulenc Rorer Ltd. Members of this class of inhibitors may be represented by general Formula (0.0.77):



(0.0.77)

where X^1, X^2, and Y have the same meaning as defined above under Formula (0.0.75). R^4 is aryl or heteroaryl or is optionally substituted alkyl, alkenyl or alkynyl. A representative example of an inhibitory compound within this class is illustrated by Formula (0.0.78):

357



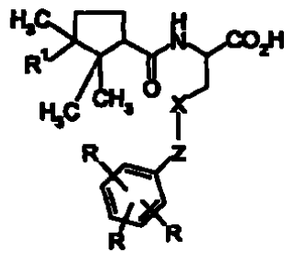
(0.0.78)

WO 99/33789.....Rhone-Poulenc Rorer Ltd.

A further different group has also discovered a new class of VLA-4 dependent cell adhesion inhibitors, which is described in Lobl *et al.* "Cyclic Peptide Inhibitors of β_1 and β_2 Integrin-Mediated Adhesion," WO 98/40781 assigned to Tanabe Seiyaku Co., Ltd. The inhibitors are cyclic peptides which contain a free acid.

WO 98/40781.....Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

Another class of VLA-4 inhibitors discovered by the same group is described in Lobl *et al.* "Inhibitors of $\alpha_1\beta_1$ Mediated Cell Adhesion," WO 98/53902 assigned to Tanabe Seiyaku Co., Ltd. and Pharmacia & Upjohn Company. Members of this further class of VLA-4 inhibitors may be represented by general Formula (0.0.79):

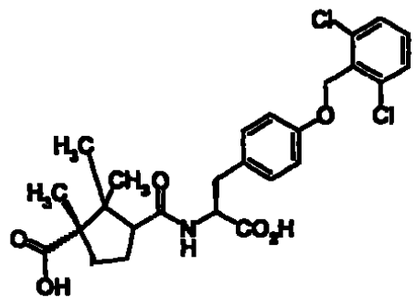


(0.0.79)

where R^1 is acid or amide; X is phenyl; and Z is amide or methylene ether. A representative example of an inhibitory compound from this class is that of Formula (0.0.80):

WO 00/73260 PCT/US00/15099

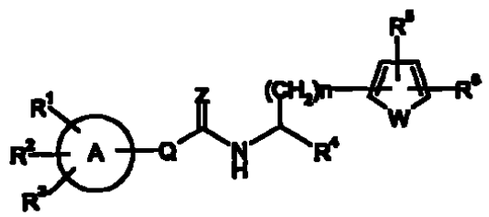
3538



(0.0.80)

WO 99/58902.....Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

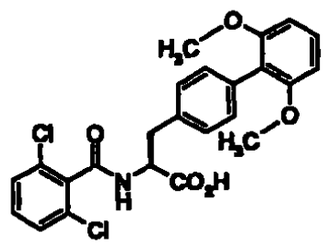
Another class of VLA-4 inhibitors discovered by the same group is described in Sircar et al. "Inhibitors of α4 Mediated Cell Adhesion," WO 99/36393 assigned to Tanabe Seiyaku Co., Ltd. Members of this class of VLA-4 inhibitors may be characterized by general Formula (0.0.81):



(0.0.81)

where R^1 through R^6, except R^4, are selected from a wide variety of common substituent groups; R^4 is acid, acid isostere, or amide; A is aryl or heteroaryl; Q is a bond, –C(=O)–, or substituted alkylene; *n* is 0 to 2; and W is –O–, –S–, –CH=CH–, or –N=CH–. A representative member of this class of VLA-4 inhibitors is illustrated by Formula (0.0.82):

69017260 .12-99



I

(0.0.82)

WO 99/36399.....Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

A still further different group has also discovered a new class of VLA-4 dependent cell adhesion inhibitors, which is described in Kogan *et al.* "Process to Inhibit Binding of the Integrin alpha 4 beta 1 to VCAM-1 or Fibronectin," WO 96/00581 assigned to Texas Biotechnology Corporation. This class of VLA-4 antagonists comprises cyclic peptides of from 5 to 13 residues *modeled after* a portion of the CS1 peptide, that also contain a free acid.

WO 96/00581.....Texas Biotechnology Corporation

A yet still further different group has also discovered a new class of VLA-4 antagonists, which is described in Dutta, "Fibronectin Adhesion Inhibitors," WO 96/20216 assigned to Zeneca Limited. This class of VLA-4 antagonists comprises cyclic peptides that contain a free acid.

WO 96/00581.....Zeneca Limited

A related class of VLA-4 antagonists discovered by the same group is described in Dutta, "Cyclic Tetrapeptide Dimers Useful As Fibronectin Inhibitors," WO 97/02289 assigned to Zeneca Limited. This class of VLA-4 antagonists comprises cyclic dimeric peptides in which a peptide 1 and peptide 2 independently representing a tetrapeptide, are juxtaposed in parallel or antiparallel orientation by means of two linking moieties L1 and L2.

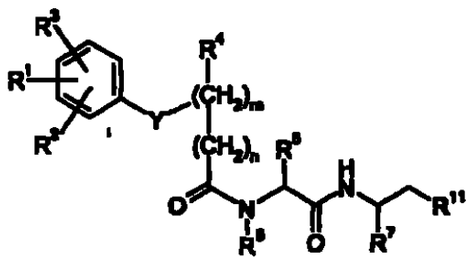
WO 97/02289.....Zeneca Limited

Another related class of VLA-4 antagonists discovered by the same group is described in Dutta, "Cyclic Octapeptide Derivatives That Are Integrin Antagonists," WO 97/49731 assigned to Zeneca Limited. This class of VLA-4 antagonists comprises a variety of cyclic octapeptides containing a free acid.

WO 97/49731.....Zeneca Limited

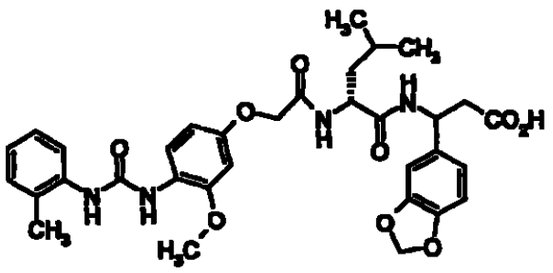
801732601.12899

The same group has also discovered a non-peptidal class of VLA-4 antagonists which is described in Britain and Johnstone, "Chemical Compounds," WO 99/24398 assigned to Zeneca Limited. Members of this class may be represented by general Formula (0.0.83):



(0.0.83)

where Y is –O–, –S–, or $–S(=O)_2–$; R^1 is urea; R^{11} is acid or acid isostere; and *m* is 0 or 1 and when m is 0 then n is 1 to 4, and when m is 1 then n is 0. A representative member of this class of VLA-4 antagonists is illustrated by Formula(0.0.84):



(0.0.84)

WO 99/24398.....Zeneca Limited

None of the references discussed above discloses or suggests the compounds of the present invention.

Despite the above-described advances in the art with regard to inhibitors of VLA-4 mediated cell adhesion, the artisan will quickly recognize that the peptidyl inhibitors are prone to poor absorption, poor solubility and are subject to metabolism *in vivo* (both systemically and locally when administered directly into the lung) diminishing their opportunity to appreciably affect the course of an inflammatory, respiratory or autoimmune disease.

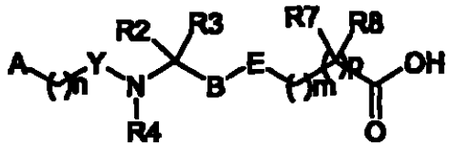
Those of the above-described VLA-4 antagonists that are non-peptidal, *i.e.*, that may be regarded as small molecules, are thereby able to avoid the liabilities of peptidal agents as discussed above. However, the small molecule VLA-4 antagonists known in the art, as described in detail above, have not yet been established to possess sufficiently high levels of

60172260 .122199

the desired potency with low levels of acceptable side effects, together with adequately workable pharmacokinetic and adsorption profiles, such as would enable such compounds to become suitable therapeutic agents for use in treating the diseases and conditions discussed herein. Accordingly, there still exists in the art a need for non-peptidyl or semi-peptidyl therapeutic agents which can effectively treat or prevent such pathological conditions.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is concerned with compositions which inhibit VLA-4 dependent cell adhesion in a mammal. The present invention thus relates to a compound of Formula (1.0.0):

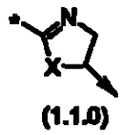


(1.0.0)

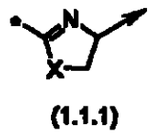
and pharmaceutically acceptable salts and other prodrug derivatives thereof, wherein:

-A is (C_1-C_8) alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl as defined herein; where said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl is optionally substituted with 0 to 3 R^5; or is a member selected from the group consisting of the following radicals: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$O-A^2-, A^1-$O(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, where A^1 and A^2 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocyclyl; where said aryl, alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocyclyl group is substituted with 0 to 3 R^5;

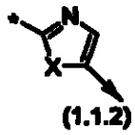
-B is a member independently selected from the group consisting of the following:



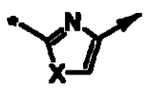
(1.1.0)



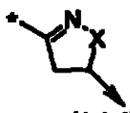
(1.1.1)



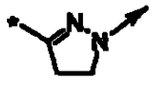
(1.1.2)



(1.1.3)

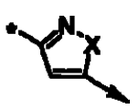


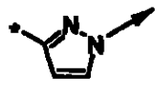
(1.1.4)

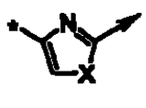


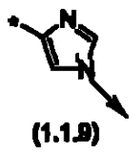
(1.1.5)

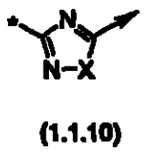
601732S0.122699

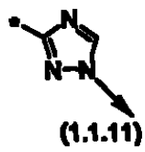

(1.1.6)

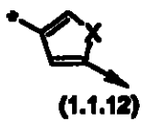

(1.1.7)


(1.1.8)

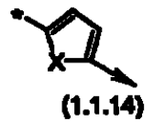

(1.1.9)

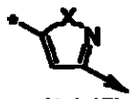

(1.1.10)

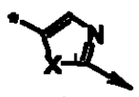

(1.1.11)

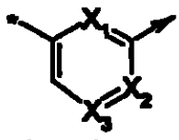

(1.1.12)

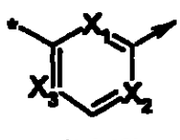

(1.1.13)

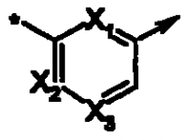

(1.1.14)

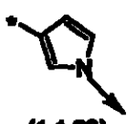

(1.1.15)

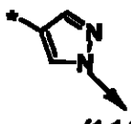

(1.1.16)

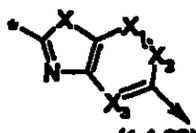

(1.1.17)


(1.1.18)


(1.1.19)


(1.1.20)


(1.1.21)


(1.1.22)

--where the symbol " * " indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.22) to the moiety "CR^2R^{2a}" in Formula (1.0.0); and the symbol " → " indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.22) to the moiety "E" in Formula (1.0.0); Each of Formula (1.1.0) through (1.1.22), with the exception of formulas (1.1.10) and (1.1.22), may be optionally substituted with R^6;

-E is a single bond; -O-; $-NR^{10}$-; -CH=CH-; -CC-; $-S(=O)_q$-; $-CR^{11}R^{12}NR^{10}$-;or $-CR^{11}R^{12}$-;

-X is -O-; $-C(=O)$-; $-S(=O)_q$-; or $-NR^{10}$-;

$-X^1$, X^2 and X^3 are each independently selected from the group consisting of CH, CR^9 or N;

-Y is a single bond; $-C(=O)$-; -C(=S)-; or $-S(=O)_2$-;

01732860 .12/99

362

-k is an integer independently selected from 0, 1 and 2;

-m is an integer independently selected from 0 and 1;

-n is an integer independently selected from 0, 1and 2;

-p is an integer independently selected from 0 and 1, provided that p must be selected as 1 where B is selected as partial formula (1.1.0) through (1.1.11);

-q is an integer independently selected from 0,1 and 2;

-r is an integer independently selected from 0, 1 and 2;

-R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen; (C_1-C_8) alkyl substituted with 0 to 3 R^{12}; (C_2-C_8) alkenyl substituted with 0 to 3 R^{12}; a (C_3-C_{14}) carbocyclic ring system substituted with 0 to 3 R^{12}; a heterocyclyl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{12}; (C_1-C_8) alkyl-OR^8 substituted with 0 to 3 R^{12}; (C_1-C_8) alkyl-SR^8 substituted with 0 to 3 R^{12}; (C_1-C_8) alkyl-SO_2R^8 substituted with 0 to 3 R^{12}; a heteroaryl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{12}; an aryl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{12};

- provided that -

R^2 and R^3 are each defined as above; or they are taken together as defined below; or one of them is taken together with R^4 as defined below, in which case the other has the meaning of hydrogen or methyl;

-R^2 and R^3 are taken together to form either a cycloalkyl or heterocyclyl ring substituted with 0 to 3 R^{12}; or

-R^2 or R^3 is taken together with R^4 and the carbon and nitrogen atoms to which they are respectively attached to form a heteroaryl or heterocyclyl group as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{12};

-R^4 is hydrogen; or (C_1-C_8) alkyl optionally substituted with R^{12}; or R^4 may be taken together with either R^2 or R^3 to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

-R^5 and R^6 are independently hydrogen; (C_1-C_8) alkyl; (C_2-C_8) alkenyl; (C_2-C_8) alkynyl; CF_3; aryl; cycloalkyl; heteroaryl; or heterocyclyl;

-R^7 is (C_1-C_8) alkyl; $(CH_2)_kOR^5$; $(CH_2)_kNR^5C(=O)R^5$; $(CH_2)_kNR^5C(=O)OR^5$; $(CH_2)_kNR^5SO_2R^5$; $(CH_2)_kNR^5R^5$; F; CF_3; OCF_3; aryl, substituted with 0 to 3 R^9; heterocyclyl, substituted with 0 to 3 R^9; heteroaryl, substituted with 0 to 3 R^9; cycloalkyl, substituted with 0

6017326D · 21 66

to 3 R^8; or R^7 may be taken together with R^8 to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring; or R^7 may be taken together with R^{11} to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring;

-R^9 is hydrogen; F; (C_1-C_8) alkyl or (C_1-C_8) alkoxy;

-R^8 is halogen; (C_1-C_8) alkyl; (C_1-C_8) alkoxy; (C_3-C_8) cycloalkyl; (C_3-C_8) cycloalkoxy; cyano; $(CH_2)_kOH$; $C(=O)R^5$; $(CH_2)_kC(O)NR^5R^6$; $(CH_2)_kNR^5R^6$; $(CH_2)_kNR^5SO_2R^6$; CF_3; OCF_3; $SO_2NR^5R^6$; $(CH_2)_mC(=O)OR^5$; when R^9 is attached to a saturated carbon atom R^9 may be =O or =S; when R^9 is attached to a sulphur atom R^9 may be =O;

-R^{10} is hydrogen; $C(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; (C_1-C_8) alkyl; aryl; heterocyclyl; heteroaryl; cycloalkyl; or SO_2R^5;

-R^{11} and R^{12} are independently hydrogen; (C_1-C_8) alkyl; hydroxy; cyano; (C_1-C_8) alkoxy; $NR^5C(=O)R^6$; $NR^5SO_2R^6$; NR^5R^6; CF_3; F; aryl; heterocyclyl; heteroaryl; cycloalkyl; cycloalkoxy; or R^{11} may be taken together with R^{12} to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring;

-R^{13} is independently selected from the group consisting of halogen; CF_3; (C_1-C_8) alkyl; aryl; heteroaryl; heterocyclyl; hydroxy; cyano; (C_1-C_8) alkoxy; (C_3-C_8) cycloalkyl; (C_3-C_8) cycloalkoxy; (C_2-C_8) alkynyl; (C_2-C_8) alkenyl; $-NR^5R^6$; $-C(=O)NR^5R^6$; SO_2R^5; $C(=O)R^5$; $NR^5SO_2R^6$; $NR^5C(=O)R^6$; $C(=O)NR^5SO_2R^6$; $NR^5C(=O)OR^6$; and $SO_2NR^5R^6$.

The present invention is also concerned with pharmaceutical compositions comprising one or more of the compounds of the present invention as described above together with a pharmaceutically acceptable carrier for said compound(s), wherein the amount of said compound(s) present is effective for preventing, inhibiting, suppressing or reducing cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4. The present invention is further concerned with pharmaceutical compositions which in addition to containing a compound of the present invention, additionally comprise one or more therapeutic agents selected from the group consisting essentially of anti-inflammatory corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory agents, bronchodilators, anti-asthmatic agents, and immunosuppressant agents.

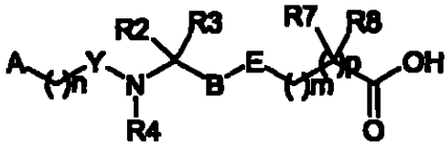
The present invention is still further concerned with a method of treating or preventing an inflammatory, autoimmune or respiratory diseases by inhibiting cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4, comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention. The pharmaceutical compositions of the present invention may be used in the treatment of many inflammatory, autoimmune and respiratory diseases, including but not limited to asthma, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis, host rejection

WO 01/73260 A1 PCT/US01/09999

following organ transplantation, atherosclerosis, and other diseases mediated by or associated with VLA-4.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds which inhibit cell adhesion and subsequent pathogenic processes mediated by VLA-4. These compounds, which are thus useful in the treatment of many inflammatory, autoimmune and respiratory diseases, may be illustrated by Formula (1.0.0):



(1.0.0)

For compounds of Formula (1.0.0), the terminal group identified as A has the meaning alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl substituted with 0 to 3 R^6; or is a member selected from the group consisting of the following radicals: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-NHSO$_2$NH-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-NHSO$_2$-A^2-, A^1-SO$_2$NH-A^2-, A^1-(CH$_2$)$_r$O-A^2-, A^1-O(CH$_2$)$_r$-A^2-, A^1-(CH$_2$)$_r$-A^2-, where A^1 and A^2 is each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocyclyl; where said aryl, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocyclyl group is substituted with 0 to 3 R^6.

The term "alkyl" as used with reference to "A", as well as in other contexts throughout the instant specification, and whether used alone or in combination, refers to a straight-chain or branched chain alkyl radical containing the indicated number of carbon atoms, usually from 1 to 6 but often from 1 to 4, carbon atoms. Examples of such radicals include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, *iso*-amyl, and hexyl.

The term "cycloalkyl" as used with reference to "A", as well as in other contexts throughout the instant specification, and whether used alone or in combination, refers to a cyclic alkyl radical containing from 3 to 6 carbon atoms. Examples of such cycloalkyl radicals include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

The term "aryl" as used with reference to "A", as well as in other contexts throughout the instant specification, is intended to refer to a carbocyclic aromatic group which is a member selected from the group consisting essentially of phenyl, naphthyl, indenyl, indanyl, and fluorenyl. It is preferred, however, that where "A" is "aryl", that it is phenyl.

WO 01/32650 PCT/US00/29699

The term "heteroaryl" as used with reference to "A", as well as in other contexts throughout the instant specification, is intended to refer to a heterocyclic aromatic group which is a member selected from the group consisting essentially of furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, pyranyl, perathiazinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[*b*]furanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzo[*b*]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 4H-quinolizinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, and pyrazolo[1,5-c]triazinyl.

It is preferred, however, that where "A" is "heteroaryl" that it is furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, indolyl, benzo[*b*]furanyl, benzimidazolyl, or quinolinyl. More preferably, "A" is pyridyl.

The terms "heterocylic" and "heterocyclyl" as used with reference to "A", as well as in other contexts throughout the instant specification, are both intended to refer to a non-aromatic 3- to 10-membered carbocyclic ring in which at least one of the carbon atoms of the ring has been replaced by a heteroatom selected from N, O or S. Preferably two, and more preferably one heteroatom is present, except that in the case of nitrogen, as many as four N heteroatoms may be present. The heterocyclyl group may comprise one or two fused rings, and further may include an aryl-fused ring. In a prefered meaning, "heterocyclyl" refers to a member selected from the group consisting essentially of oxiranyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, tetrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, and benzodioxolane, especially 1,3-benzodioxol-5-yl.

It is preferred, however, that where "A" is "heterocyclyl" that it is pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl.

Where "A" is defined as a moiety selected from the above-defined alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl groups, said moiety may be substituted with 0 to 3 R^5. The choice of "0" merely denotes that there are no substituents, substitution being optional. Where substitution occurs, preferably there are two substituents, and more preferably there is only one substituent.

Where a substituent R^5 is used, it will be independently selected from the group consisting essentially of halogen; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_3-C_6) cycloalkyl; (C_3-C_6) cycloalkoxy; cyano; hydroxy; $C(=O)R^6$; $C(O)NR^6R^6$; NR^6R^6; $NR^6SO_2R^6$; CF_3; OCF_3; $SO_2NR^6R^6$; $C(=O)OR^6$; when R^5 is attached to a saturated carbon atom R^5 may be =O or =S; when R^5 is attached to a sulphur atom R^5 may be =O; where R^6 and R^6 are as further defined

2167

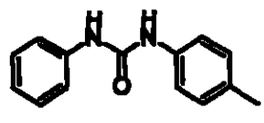
60/221,099 01/23/2000

herein. Preferably, however, there is a single substituent and it is F, Cl, OH, methyl, methoxy, cyclohexyl, acetyl, cyclopropyloxy, or F_3C-.

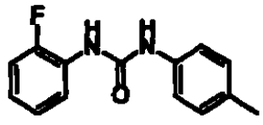
The term "alkoxy" as used with reference to the substituents "R^{0}" on the group "A", as well as in other contexts throughout the instant specification, and whether used alone or in combination, refers to an alkyl ether radical, wherein the term "alkyl" is as defined above. Examples of suitable alkyl ether radicals include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *isb*-butoxy, *sec*-butoxy, and *tert*-butoxy.

The term "cycloalkoxy" as used with reference to the substituents "R^{0}" on the group "A", as well as in other contexts throughout the instant specification, and whether used alone or in combination, refers to an cycloalkyl ether radical, wherein the term "cycloalkyl" is as defined above. Examples of suitable cycloalkoxy radicals include, but are not limited to, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, and cyclohexyloxy.

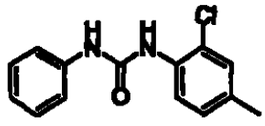
A preferred meaning of "A" is that of a divalent radical which is a member selected from the group consisting of the following radicals: A1-NHC(=O)NH-A2-, A1-NHC(=O)O-A2-, A1-OC(=O)NH-A2-, A1-NHSO2NH-A2-, A1-NHC(=O)-A2-, A1- C(=O)NH-A2-, A1-NHSO2-A2-, A1-SO2NH-A2-, A1-(CH2)rO-A2-, A1-O (CH2)r-A2-, A1-(CH2)r-A2-, where A^1 and A^2 is each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, (C_1-C_8) alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocyclyl; where said aryl, alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocyclyl group is substituted with 0 to 3 R^{0}. The alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group which is bonded to one or both sides of the ureido radical is selected in accordance with the definitions set out above, as are the 0 to 3 substituents R^{0}. It is preferred that an aryl group be covalently bonded to the both sides of the ureido radical, and it is further preferred that this aryl group be phenyl. It is most preferred that said phenyl group have a single substituent which is preferably F, Cl, methyl, methoxy, or F_3C-. Examples of the preferred meanings of "A" are shown in partial Formulas (4.0.0) though (4.0.11):



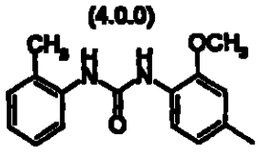
(4.0.0)



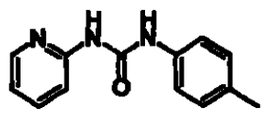
(4.0.1)



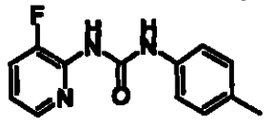
(4.0.2)



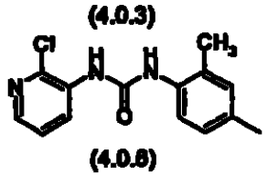
(4.0.3)



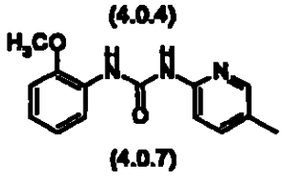
(4.0.4)



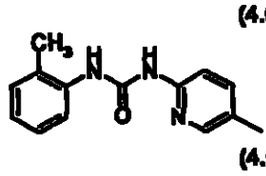
(4.0.5)



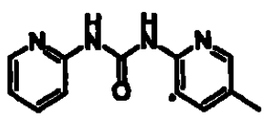
(4.0.6)



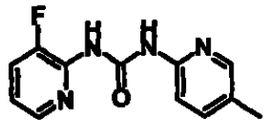
(4.0.7)



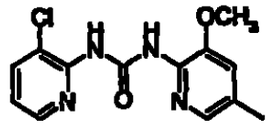
(4.0.8)



(4.0.9)



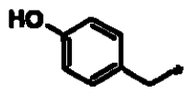
(4.0.10)



(4.0.11)

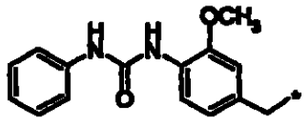
The component of the compounds of Formula (1.0.0) which is immediately adjacent to the "A" component, is a single bond, or a methylene or ethylene bridging element where n = 0, 1 or 2, respectively. It is preferred that n = 1 and that there be a methylene bridge. Accordingly, within the context of the above-stated preferences for the meaning of the "A" component, and adding the methylene bridge, the following most preferred termini which include the component "A", may be represented by the following partial Formulas (4.1.0) through (4.1.23):

4-hydroxyphenyl-



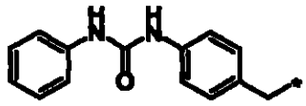
(4.1.0)

3-methoxy-4-(N'-phenylurea)-phenylmethyl-



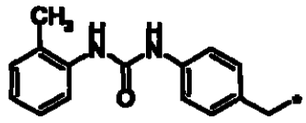
(4.1.1)

4-(N'-phenylurea)-phenylmethyl-



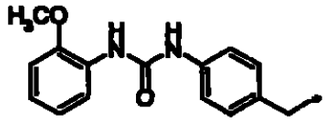
(4.1.2)

4-[N'-(2-methylphenyl)-urea]-phenylmethyl-



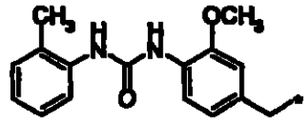
(4.1.3)

4-[N'-(2-methoxyphenyl)-urea]-phenylmethyl-



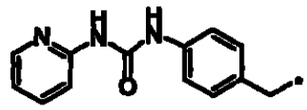
(4.1.4)

3-methoxy-4-[N'-(2-methylphenyl)-urea]-phenylmethyl-



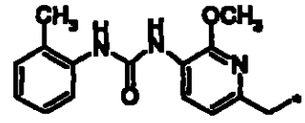
(4.1.5)

4-[N'-(2-pyridyl)-urea]-phenylmethyl-



(4.1.6)

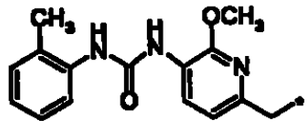
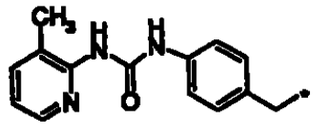
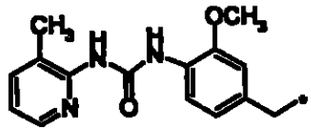
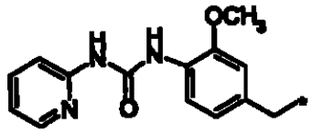
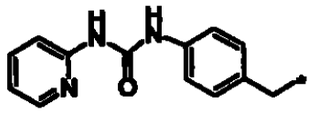
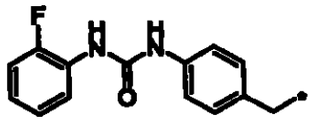
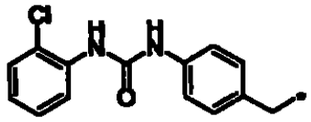
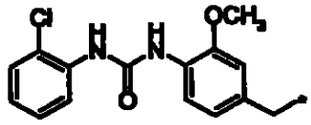
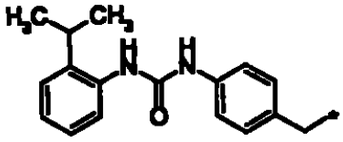
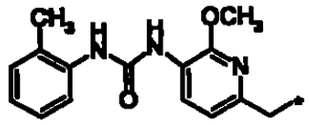
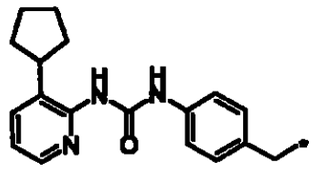
6-methoxy-5-[N'-(2-methylphenyl)-urea]-2-pyridylmethyl-

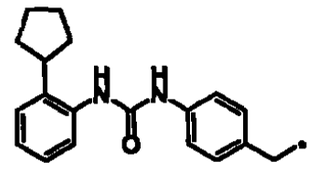


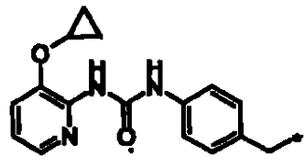
(4.1.7)

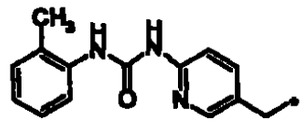
369

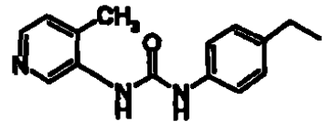
EP 1 737 850 A1

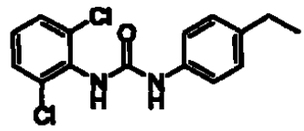
6-methoxy-5-[N'-(2-methylphenyl)-urea]-2-pyridylmethyl-		(4.1.7)
4-[N'-(3-methyl-2-pyridyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.1.8)
3-methoxy-4-[N'-(3-methyl-2-pyridyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.9.9)
3-methoxy-4-[N'-(2-pyridyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.1.10)
4-[N'-(2-pyridyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.1.11)
4-[N'-(2-fluorophenyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.1.12)
4-[N'-(2-chlorophenyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.1.13)
4-[N'-(2-chlorophenyl)-urea]-3-methoxyphenylmethyl-		(4.1.14)
4-[N'-(4-iso-propylphenyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.1.15)
6-methoxy-5-[N'-(o-toluyl)-urea]-2-pyridylmethyl-		(4.1.16)
4-[N'-(3-cyclopentyl-2-pyridyl)-urea]-phenylmethyl-		(4.1.17)

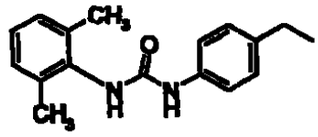
4-[N'-(2-cyclopentyl)-urea]-phenylmethyl-  (4.1.18)

4-[N'-(3-cyclopropyloxy-2-pyridyl)-urea]-phenylmethyl-  (4.1.19)

4-[N'-(o-toluyl)-urea]-pyrid-5-ylmethyl-  (4.1.20)

4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-ureido]-phenylmethyl-  (4.1.21)

4-[3-(2,6-dichloro-phenyl)-ureido]-phenylmethyl-  (4.1.22)

4-[3-(2,6-dimethyl-phenyl)-ureido]-phenylmethyl-  (4.1.23)

It will be further noted partial structural formulas that the preferred methylene bridge is also preferably attached to the N,N'-diphenylureido group in a *para* relationship to the point of attachment of the divalent ureido group to the phenyl group involved.

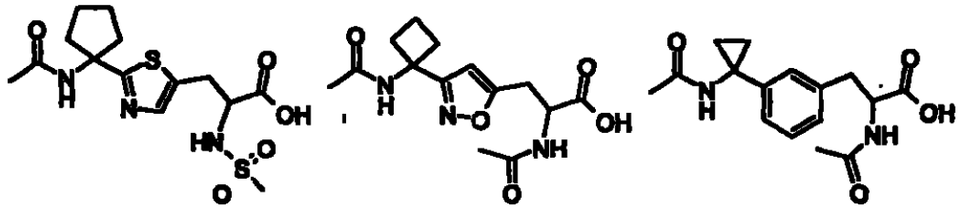
The "Y" component of Formula (1.0.0) may be –C(=O)-; -C(=S)-; or -S(=O)$_2$-. Overall, however, it is most preferred that "Y" be a carbonyl moiety, *i.e.*, that "Y" is the moiety –C(=O)-.

The next component of the compounds of Formula (1.0.0) is -NR^{4}CR^{2}R^3-. In this component R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen; (C_1-C_8) alkyl substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_2-C_8) alkenyl substituted with 0 to 3 R^{13}; a (C_3-C_{14}) carbocyclic ring system substituted with 0 to 3 R^{13}; a heterocyclyl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_1-C_8) alkyl-OR^5 substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_1-C_8) alkyl-SR^5 substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_1-C_8) alkyl-SO_2R^5 substituted with 0 to 3 R^{13}; a heteroaryl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{13}; and an aryl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{13}. R^2 and R^3 may also be taken together in accordance with an optional definition of R^2 and R^3, in which case they form a cycloalkyl or heterocyclyl ring substituted with 0 to 3 R^{13}. For example, where R^2 and R^3 are taken together to form a

6017326D.1E 699

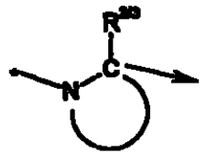
371

spirocyclic cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl group, the resulting compounds of the present invention will include moieties such as those of partial Formulas (1.2.0) through (1.2.2):



(1.2.0) (1.2.1) (1.2.2)

Another preferred sub-group of compounds of the present invention is that formed when either R^2 or R^3 is taken together with R^4 and the carbon and nitrogen atoms to which they are respectively attached to form a heteroaryl or heterocyclyl group as defined herein. Said heteroaryl or heterocyclyl group may, in turn, be substituted with 0 to 3 R^{13}. In accordance with the above-mentioned proviso, when either R^2 or R^3 is taken together with R^4, the other must be hydrogen or methyl. The sub-group may be represented by partial Formula (1.3.0) as follows:



(1.3.0)

where the symbol " * " indicates the point of attachment of the moiety represented by partial Formula (1.3.0) to the moiety "Y" in Formula (1.0.0); and the symbol " → " indicates the point of attachment of the moiety represented by partial Formula (1.3.0) to "B" in Formula (1.0.0), defined by partial Formulas (1.1.0) through (1.1.22). The substituent "$R^{2/3}$" indicates the presence of either the R^2 substituent or the R^3 substituent. They both may not be present, since one or the other has already been selected to be taken together with R^4 to form the heteroaryl or heterocyclyl group of partial Formula (1.3.0), represented as follows:

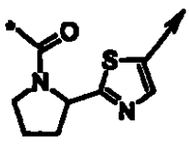


It will be understood that whether R^2 or R^3 is present, it will have the meaning of hydrogen, alkyl or methyl.

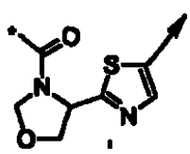
601732260 .12/08/99

372

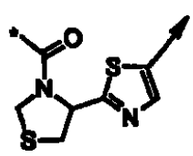
Accordingly, this sub-group of the group "-$NR^4CR^2R^3B$-" represented by partial Formula (1.3.0) includes, but is not limited to, the embodiments which are represented by partial Formulae (1.3.1) through (1.3.20):



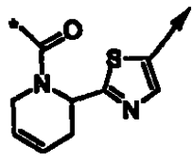
(1.3.1)



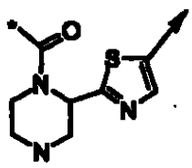
(1.3.2)



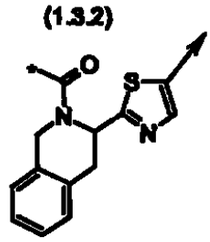
(1.3.3)



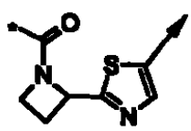
(1.3.4)



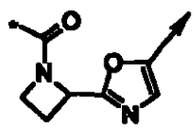
(1.3.5)



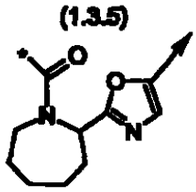
(1.3.6)



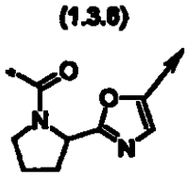
(1.3.7)



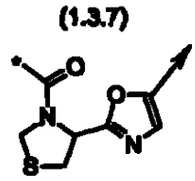
(1.3.8)



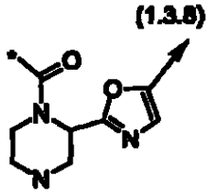
(1.3.9)



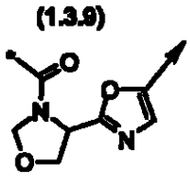
(1.3.10)



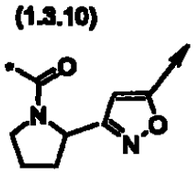
(1.3.11)



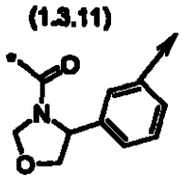
(1.3.12)



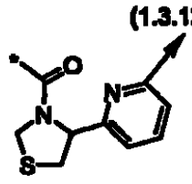
(1.3.13)



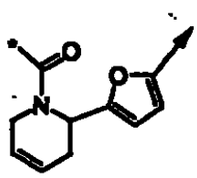
(1.3.14)



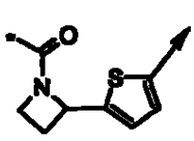
(1.3.15)



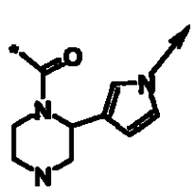
(1.3.16)



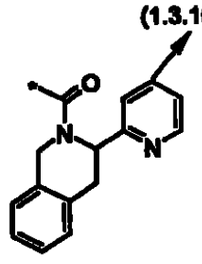
(1.3.17)



(1.3.18)



(1.3.19)



(1.3.20)

where the symbol "*" indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.3.1) through (1.3.20) to the moiety "Y" in Formula (1.0.0); and the symbol "→" indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.3.1) through (1.3.20) to the moiety "E" in Formula (1.0.0).

With reference to the optional substituent R^{13} which may be present on the R^2 and R^3 substituents of the B component, R^{13} is absent when "0" is selected. It is preferred that R^{13} either be absent or be present as a single substituent selected from halogen; CF_3; (C_1-C_6)

alkyl; aryl; heteroaryl; heterocyclyl; hydroxy; cyano; (C_1-C_6) alkoxy; (C_3-C_{14}) carbocyclic ring system; (C_3-C_6) cycloalkoxy; (C_2-C_6) alkynyl; (C_2-C_6) alkenyl; $-NR^5R^6$; $-C(=O)NR^5R^6$; SO_2R^5; $C(=O)R^5$; $NR^5SO_2R^6$; $NR^5C(=O)R^6$; $C(=O)NR^5SO_2R^6$; $NR^5C(=O)OR^6$; and SO_2NR^5. With reference to the optional substituent R^{13}, but also with reference to the remainder of the instant specification, the term "alkynyl" alone or in combination, refers to a straight-chain or branched-chain alkynyl radical containing from 2 to 6, preferably 2 to 4 carbon atoms. Examples of such radicals include, but are not limited to, ethynyl (acetylenyl), propynyl, propargyl, butynyl, hexynyl, decynyl and the like.

With reference to the definition of R^{13}, the term "alkenyl" alone or in combination, refers to a straight-chain or branched-chain alkenyl radical containing from 2 to 6, preferably 2 to 4 carbon atoms. Examples of such radicals include, but are not limited to, ethenyl, E- and Z-propenyl, *iso*-propenyl, E- and Z-butenyl, E- and Z-*iso*-butenyl, and E- and Z-pentenyl.

The term "(C_3 –C_{14})carbocyclic ring system" as used with reference to R^2 and R^3, as well as in other contexts throughout the instant specification, used alone or in combination, is intended to refer to cycloalkyl and cycloalkenyl groups consisting of one, two or three fused rings containing a total of from three to fourteen carbon atoms. The term "cycloalkyl" in turn, means a cyclic alkyl radical containing from 3 to 8, preferably from 3 to 6, carbon atoms. Examples of such cycloalkyl radicals include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like. The term "cycloalkenyl" on the other hand, refers to a cyclic carbocycle containing from 4 to 8, preferably 5 or 6, carbon atoms and one or more double bonds. Examples of such cycloalkenyl radicals include, but are not limited to, cyclopentenyl, cyclohexenyl, and cyclopentadienyl.

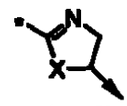
Where two or three fused rings are present, one of the rings may be a cycloalkyl ring system while the other one or two rings may be cycloalkenyl ring systems.

It is preferred that when one of R^2 and R^3 is hydrogen that the other be selected from the group consisting essentially of hydrogen, methyl, ethyl, propyl, butyl, and *iso*-butyl; hydroxymethyl, methoxymethyl; allyl, propenyl, E- and Z-*iso*-butenyl, and E- and Z-pentenyl; cyclopropylmethyl, cyclopentylmethyl and cyclohexylmethyl; cyclohexenylmethyl, benzyl, benzyloxymethyl and phenoxymethyl; 2-(methylthio)ethyl; 3-(hydroxypropylthio)methyl; 2-(methylsulfonyl)ethyl; 4-(acetylamino)butyl; 4-(methylsulfonylamino)butyl; and 4-ethoxycarbonylamino)butyl.

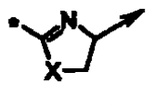
The next component, the "B" group of the compounds of Formula (1.0.0) is one of the more important portions of the molecule and is a key element in providing the unexpectedly good biological properties possessed by the compounds of the present invention. The "B" group comprises a member selected from the group consisting of partial Formulas (1.1.0) through (1.1.22):

274

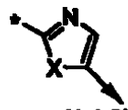
601732601.12



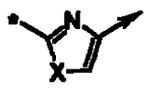
(1.1.0)



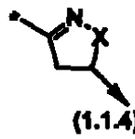
(1.1.1)



(1.1.2)



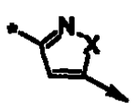
(1.1.3)'



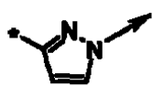
(1.1.4)



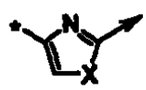
(1.1.5)



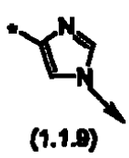
(1.1.6)



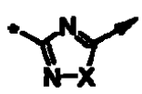
(1.1.7)



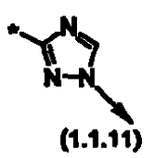
(1.1.8)



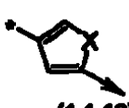
(1.1.9)



(1.1.10)



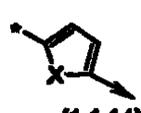
(1.1.11)



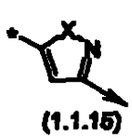
(1.1.12)



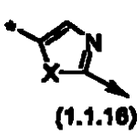
(1.1.13)



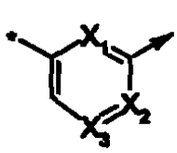
(1.1.14)



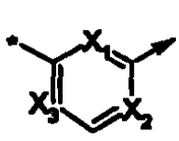
(1.1.15)



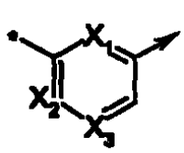
(1.1.16)



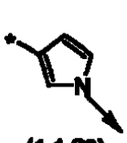
(1.1.17)



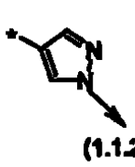
(1.1.18)



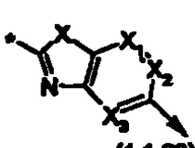
(1.1.19)



(1.1.20)



(1.1.21)



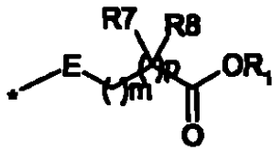
(1.1.22)

--where the symbol "*" indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.22) to the moiety "CR^3R^{3a}" in Formula (1.0.0); and the symbol "→" indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.22) to the moiety "E" in Formula (1.0.0).

All of the above partial Formulas (1.1.0) through (1.1.22) inclusive are illustrated as fragments in the manner above-described, wherein the points of attachment at either end of a particular fragment are indicated by the symbols " * " and " → ".

In the above partial formulas defining the B component of the compounds of Formula (1.0.0), the moiety "X" may be oxygen; sulfur (q = 0) and sulfur to which two oxygen atoms is attached (q = 2), *i.e.*, sulfonyl; or NH (R^{10} = hydrogen) or nitrogen which is substituted (R^{10} = (C_1 -C_8)alkyl; (C_3 -C_8)cycloalkyl; heterocyclyl; heteroaryl; or aryl). It is preferred, however, that "X" be simply oxygen, sulfur or NH.

Attached to component B in the compounds of Formula (1.0.0) are the remaining structural elements which may be represented by partial Formula (1.4.0):



(1.4.0)

It will be noted first that the moiety represented by partial Formula (1.4.0) is directly attached to component B in the overall compound of Formula (1.0.0). E is a single bond; oxygen; -NR^{10}-; -CH=CH-; or -$CR^{11}R^{12}$-.

Where a substituent R^{10} is used, it will be independently selected from the group consisting essentially of hydrogen, C(=O)R^5; (C_1-C_8) alkyl; aryl; heterocyclyl; heteroaryl; cycloalkyl; or SO_2R^5.

Where substituents R^{11} and R^{12} are used, they will be independently selected from the group consisting essentially of hydrogen; (C_1-C_8) alkyl; hydroxy; (C_1-C_8) alkoxy; NR^6COR^5; $NR^6SO_2R^5$; NR^6R^5; CF_3; F; aryl; heterocyclyl; heteroaryl; cycloalkyl; and cycloalkoxy. R^{11} may be taken together with R^{12} to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring. R^5 and R^6 are independently hydrogen; (C_1-C_8) alkyl; CF_3; aryl; cycloalkyl; heteroaryl; or heterocyclyl.

The groups (C_1 -C_8)alkyl, (C_1 -C_8)alkoxy, aryl, heterocyclyl, heteroaryl, cycloalkyl and cycloalkoxy have already been defined in detail above. Within the meaning of these groups it is preferred that R^{11} and R^{12} be independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, butyl, *iso*-butyl, methoxy, cyclopropoxy, cyclopropyl, phenyl, morpholinyl, piperidinyl and pyridyl.

In the portions of the compounds of the present invention represented by partial Formula (1.4.0) above, the moiety E is followed by an optional methylene bridge: $(-CH_2-)_m$ where m is an integer independently selected from 0 and 1.

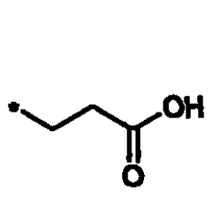
0017326D . 12899

The next component of Formula (1.0.0) is represented by "-$(CR^7R^8)_p$-" in which "p" is selected from the integers 0 and 1, provided that "p" must be selected as 1 where "B" is selected as partial formula (1.1.0) through (1.1.11).

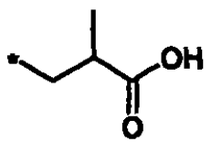
The substituent R^7 is selected from the group consisting of (C_1-C_8) alkyl; hydroxy; (C_1-C_8) alkoxy; $NHC(=O)R^5$; $NHSO_2R^5$; NR^6R^5; F; CF_3; OCF_3; aryl; heterocyclyl; heteroaryl; cycloalkyl; or R^7 may be taken together with R^8 to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring. The substituent R^8 is selected from hydrogen; F; (C_1-C_8) alkyl or (C_1-C_8) alkoxy.

The final component of Formula (1.0.0) is the "-C(=O)OR^{1a}" group wherein R^1 is hydrogen.

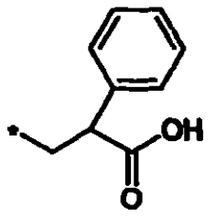
The compontent represented by partial Formula (1.4.0) includes, but is not limited to, the embodiments which are represented by partial Formulas (1.4.1) through (1.4.20):



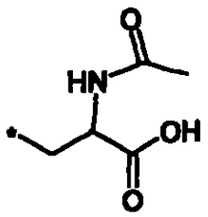
(1.4.1)



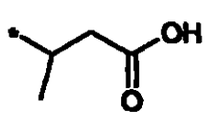
(1.4.2)



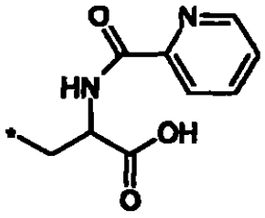
(1.4.3)



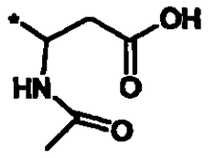
(1.4.4)



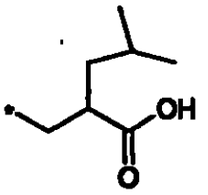
(1.4.5)



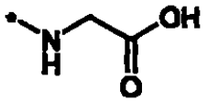
(1.4.6)



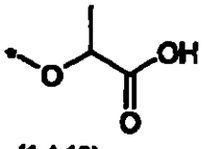
(1.4.7)



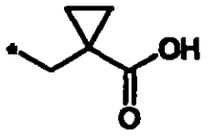
(1.4.8)



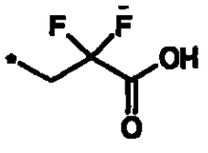
(1.4.9)



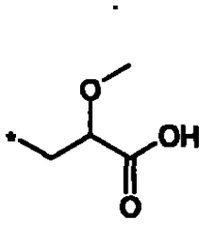
(1.4.10)



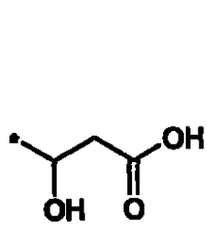
(1.4.11)



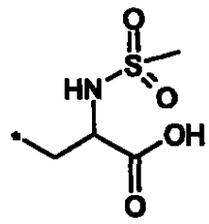
(1.4.12)



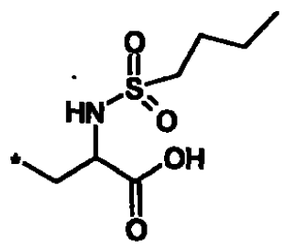
(1.4.13)



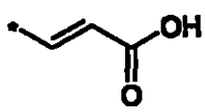
(1.4.14)



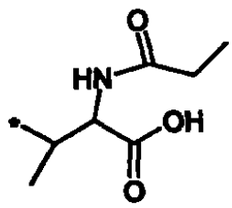
(1.4.15)



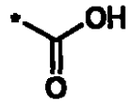
(1.4.16)



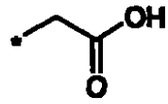
(1.4.17)



(1.4.18)



(1.4.19)



(1.4.20)

Included within the scope of the present invention are the pharmaceutically acceptable derivatives of the compounds of Formula (1.0.0). The expression "pharmaceutically acceptable derivative" as used in the instant specification denotes any pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (1.0.0). Further included within the scope of the present invention is any other compound which, upon administration to a patient, is capable of directly or indirectly providing a compound of Formula (1.0.0). Such compounds are recognized as prodrugs, and a number of established procedures are available for preparing such prodrug forms of the compounds of Formula (1.0.0).

The term "patient" as used above and throughout the instant specification, refers to mammals, including humans. And where the term "cell" is used it refers to mammalian cells, including human cells, unless otherwise specified.

Further included within the scope of the present invention are metabolites or residues of the compounds of Formula (1.0.0) which possess biological activity such that they are able to inhibit cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4. Once synthesized, the inhibitory activities and VLA-4 specificities of the compounds of Formula (1.0.0) according to this invention may be determined using *in vitro* and *in vivo* assays which are described in detail further below.

The desirable biological activity of the compounds of Formula (1.0.0) may also be improved by appending thereto appropriate functionalities which will function to enhance existing biological properties of the compound, improve the selectivity of the compound for the

existing biological activities, or add to the existing biological activities further desirable biological activities. Such modifications are known in the art and include those which increase biological penetration into a given biological system, e.g., blood, the lymphatic system, and central nervous system; increase oral availability; increase solubility to allow administration by injection; alter metabolism; and alter the rate of excretion of the compound of Formula (1.0.0).

In view of the above definitions and others throughout the instant specification, other chemical and biological terms used herein can be easily understood by those of skill in the art. The defined terms may be used alone or in any combination thereof. The preferred and more preferred chain lengths of the radicals which have been specified herein apply to all such combinations.

Further pursuant to the descriptions above of certain preferred subgeneric and more preferred subgeneric definitions of the compounds of Formula (1.0.0), there follows an enumeration of preferred and more preferred species in order to provide a further illustration of the present invention.

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.0):

3-[2-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[2-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(2-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-thiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(2-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)-propionic acid

601732680.1 28899

2-Benzenesulfonylamino-3-(2-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-4,5-dihydro-oxazol-5-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-thiazol-5-yl}-propionic acid

3-Acetylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-3H-imidazol-4-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.1):

3-[2-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{2-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-{2-[{methyl-[(4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-thiazol-4-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(2-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-propionic acid

60173260 .1 PCT/EP99

2-Benzenesulfonylamino-3-(2-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-thiazol-4-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.2):

3-[2-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[2-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-oxazol-5-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[2-({[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(2-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-5-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(2-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(2-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

601732601 · 12/08/09

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-oxazol-5-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-5-yl}-propionic acid

3-Acetylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-3H-imidazol-4-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-5-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.3):

3-[2-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-4-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{2-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-oxazol-4-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-4-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-{2-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-oxazol-4-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-4-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-{2-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-{2-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

BO1732BO.1228899

2-Acetylamino-3-{2-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-oxazol-4-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{2-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-4-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{2-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-4-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.4):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{3-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl)-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-[[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl]-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-isothiazol-5-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(3-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-isothiazol-5-yl}-propionic acid

3-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.5):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{3-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

WO 01/72260 PCT/EP01/02899

384

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.5):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-isothiazol-5-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isothiazol-5-yl}-propionic acid

3-Acetylamino-3-[5-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]- 2H-pyrazol-3-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid

EP 1732560 B1 2009

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.7):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.8):

3-[4-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

001732680 .1228899

2,2-Difluoro-3-{4-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(4-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-1H-imidazol-2-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.9):

3-[4-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{4-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-imidazol-1-yl}-propionic acid

6 017326O.1258 9

384

601736D0 12288299

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-[[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-imidazol-1-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(4-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-[1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-imidazol-1-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-imidazol-1-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-imidazol-1-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.10):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-propionic acid

3-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]- 2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.11):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-[1,2,4]triazol-1-yl)-propionic acid

6017326D - 12/08/99

385

2-Methyl-3-[3-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.12):

3-[4-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-furan-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[4-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-amino)-ethyl]-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-[[methyl-([4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl]-acetyl)-amino]-methyl]-furan-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(4-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl)-propionic acid

EP 1 725 560 B1 2007-12-19

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-(1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-furan-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[4-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-furan-2-yl]-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.13):

3-[5-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-thiophen-3-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-furan-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-thiophen-3-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[5-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-amino)-ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[5-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-3-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(5-[[methyl-([4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl]-acetyl)-amino]-methyl]-furan-3-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiophen-3-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(5-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-pyrrol-3-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-[1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-furan-3-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[5-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionic acid

EP 1737860 • 1737899

2-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiophen-3-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-furan-3-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.14):

3-[5-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-furan-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{5-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-1H-pyrrol-2-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-{5-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(5-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-furan-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiophen-2-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(5-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-1H-pyrrol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-furan-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[5-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-(5-{({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl}-2-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-propionic acid

2-Acetylamino-3-(5-{({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl}-thiophen-2-yl)-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-(5-{({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl}-furan-2-yl)-propionic acid

001732260 .1288999

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.15):

3-[5-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-3-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{5-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-isoxazol-3-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[5-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-3-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(5-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-isoxazol-3-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-isothiazol-3-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(5-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-isoxazol-3-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-isoxazol-3-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[5-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-isoxazol-3-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isothiazol-3-yl}-propionic acid

3-Acetylamino-3-{3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]- 2H-pyrazol-5-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-3-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.16):

601732260 .1 2899

2913

3-[5-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{5-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[5-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(5-[[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-{5-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-[1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[5-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino 3-[5-((2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-methyl)-1H-imidazol-2-yl]-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formulas (1.1.17), (1.1.18) and (1.1.19):

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionic acid

6017326D · 1289

2-Formylamino-3-{6-[1-({3-methoxy-4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyridin-2-yl}-propionic acid

3-{4-[1-({3-Ethyl-4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrimidin-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-({2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-methyl)-phenyl]-propionic acid

2-{2-[({[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyridin-4-ylmethyl}-4-methyl-pentanoic acid

3-{2-[(Methyl-{[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-amino)-methyl]-pyridin-4-yl}-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,3,5]triazin-2-yl}-propionic acid

1-[4-(1-{[6-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-2-ylmethyl]-cyclopropanecarboxylic acid

3-[3-(1-{[6-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-butyric acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-{3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-({[(2-methoxy-2'-methyl-biphenyl-4-yl)-acetyl]-methyl-amino}-methyl)-phenyl]-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.20):

3-[4-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrrol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[4-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-pyrrol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

001736260.1288899

325 345

2-Formylamino-3-{4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-{4-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-{4-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-{4-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrrol-1-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.21):

3-[4-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{4-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-{4-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-{4-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

001732680.1228995

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.22):

2-({[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-benzooxazole-6-carboxylic acid

2-[1-(2-(3-Methoxy-4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-acetylamino)-3-methyl-butyl]-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

2-(1-{[4-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylic acid

2-(1-{[3-Ethoxy-4-(3-pyridin-2-yl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-benzothiazole-6-carboxylic acid

2-({[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-benzothiazole-6-carboxylic acid

2-({[(4-Benzyloxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino)-methyl)-oxazolo[5,4-b]pyridine-5-carboxylic acid

3-Methyl-2-{1-[(4-phenoxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

The above-described compounds of the present invention may be utilized in the form of acids, esters, or other chemical classes of compounds to which the compounds described belong. It is also within the scope of the present invention to utilize those compounds in the form of pharmaceutically acceptable salts derived from various organic and inorganic acids and bases in accordance with procedures well known in the art. Such well-known pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, besylate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, gluconate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, isethionate, lactate, lactobionate, maleate, mandelate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, pamoate,

pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphonate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, sodium phosphate, stearate, succinate, sulfate, sulfosalicylate, tartrate, thiocyanate, thiomalate, tosylate, and undecanoate.

Base salts of the compounds of the present invention include, but are not limited to ammonium salts; alkali metal salts such as sodium and potassium; alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium; salts with organic bases such as dicyclohexylamine, meglumine, N-methyl-D-glucamine, tris-(hydroxymethyl)-methylamine (tromethamine), and salts with amino acids such as arginine, lysine, etc. Compounds of the present invention which comprise basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as (C_1-C_4) alkyl halides, *e.g.*, methyl, ethyl, *iso*-propyl and *tert*-butyl chlorides, bromides and iodides; di(C_1-C_4) alkyl sulfate, *e.g.*, dimethyl, diethyl and diamyl sulfates; (C_{10}-C_{18}) alkyl halides, *e.g.*, decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and and stearyl chlorides, bromides and iodides; and aryl-(C_1-C_4) alkyl halides, *e.g.*, benzyl chloride and phenethyl bromide. Such salts permit the preparation of both water-soluble and oil-soluble compounds of the present invention.

Among the above-recited pharmaceutical salts those which are preferred include, but are not limited to acetate, mesylate, citrate, fumarate, gluconate, hemisuccinate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, isothionate, mandelate, meglumine, nitrate, oleate, phosphonate, pivalate, sodium phosphate, stearate, sulfate, sulfosalicylate, tartrate, thiomalate, tosylate, and trimethylamine.

Multiple salts forms are included within the scope of the present invention where a compound of the present invention contains more than one group capable of forming such pharmaceutically acceptable salts. Examples of typical multiple salt forms include, but are not limited to bitartrate, diacetate, difumarate, dimeglumine, diphosphate, disodium, and trihydrochloride.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise any one or more of the above-described inhibitory compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as also above-described, together with a pharmaceutically acceptable carrier in accordance with the properties and expected performance of such carriers which are well-known in the pertinent art.

The term "carrier" as used herein includes acceptable diluents, excipient, adjuvants and vehicles. Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in the pharmaceutical compositions of this invention include but are not limited to, ion exchange compositions; alumina; aluminum stearate; lecithin; serum proteins, *e.g.*, human serum albumin; phosphates; glycine; sorbic acid; potassium sorbate; partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids; water; salts or electrolytes, *e.g.*, protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, and zinc salts; colloidal silica;

magnesium trisilicate; polyvinyl pyrrolidone; cellulose-based substances; e.g., sodium carboxymethylcellulose; polyethylene glycol; polyacrylates; waxes; polyethylene-polyoxypropylene-block polymers; and wool fat.

More particularly, the diluents, excipient, adjuvants and vehicles used in the pharmaceutical compositions of the present invention comprise members selected from the groups consisting essentially of the following: acidifying and alkalizing agents added to obtain a desired or predetermined pH comprise acidifying agents, e.g., acetic acid, glacial acetic acid, malic acid, and propionic acid, and alkalizing agents, e.g., edetol, potassium carbonate, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, and sodium hydroxide; aerosol propellants required where the pharmaceutical composition is to be delivered as an aerosol under significant pressure, e.g., acceptable halogenated hydrocarbons; nitrogen; or a volatile hydrocarbon such as butane, propane, isobutane or mixtures thereof; antimicrobial agents including antibacterial, antifungal and antiprotozoal agents added where the pharmaceutical composition is topically applied, e.g., antimicrobial agents such as benzyl alcohol, chlorobutanol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric acetate, potassium sorbate, and sorbic acid, and antifungal agents such as benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, and sodium benzoate; antimicrobial preservatives added to the pharmaceutical compositions in order to protect them against the growth of potentially harmful microorganisms, e.g., alkyl esters of *p*-hydroxybenzoic acid, propionate salts, phenoxyethanol, methylparaben sodium, propylparaben sodium, sodium dehydroacetate, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and benzyl alcohol; antioxidants added to protect all of the ingredients of the pharmaceutical composition from damage or degradation by oxidizing agents present in the composition itself or the use environment, e.g., anoxomer, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorous acid, potassium metabisulfite, propyl octyl and dodecyl gallate, sodium metabisulfite, sulfur dioxide, and tocopherols; buffering agents used to maintain a desired pH of a composition once established, e.g., calcium acetate, potassium metaphosphate, potassium phosphate monobasic, and tartaric acid; and chelating agents used to help maintain the ionic strength of the pharmaceutical composition and bind to and effectively remove destructive compounds and metals, e.g., edetate dipotassium, edetate disodium, and edetic acid.

Dermatologically active agents are added to the pharmaceutical compositions of the present invention to be applied topically, e.g., wound healing agents such as peptide derivatives, yeast, panthenol, hexylresorcinol, phenol, tetracycline hydrochloride, lamin and kinetin, glucocorticosteroids for treating inflammation, e.g., hydrocortisone, dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, fluocinolone and methylprednisolone, retinoids for treating acne, psoriasis, cutaneous aging, and skin cancer, e.g., retinol, tretinoin, isotretinoin, etretinate, acitretin, and arotinoid, immunosuppressive agents for treating inflammation, e.g.,

WO 01/73130 PCT/US01/08899

dapsone and sulfasalazine; mild antibacterial agents, *e.g.*, resorcinol, salicylic acid, benzoyl peroxide, erythromycin-benzoyl peroxide, erythromycin, clindamycin, and mupirocin, antifungal agents, *e.g.*, griseofulvin, azoles such as miconazole, econazole, itraconazole, fluconazole, and ketoconazole, and allylamines such as naftifine and terfinafine, antiviral agents, *e.g.*, acyclovir, famciclovir, and valacyclovir, antihistamines, *e.g.*, diphenhydramine, terfenadine, astemizole, loratadine, cetrizine, acrivastine, and temelastine, topical anesthetics, *e.g.*, benzocaine, lidocaine, dibucaine, and pramoxine hydrochloride, topical analgesics, *e.g.*, methyl salicylate, camphor, menthol, and resorcinol; topical antiseptics for preventing infection, *e.g.*, benzalkonium chloride and povidone-iodine; vitamins and derivatives thereof such as tocopherol, tocopherol acetate, retinoic acid and retinol.

Further examples of diluents, excipient, adjuvants and vehicles used in the pharmaceutical compositions of the present invention comprise members selected from the groups consisting essentially of the following: dispersing and suspending agents, *e.g.*, polygeenan, povidone, and silicon dioxide; emollients, *e.g.*, hydrocarbon oils and waxes, triglyceride esters, acetylated monoglycerides, methyl and other alkyl esters of C_{10} -C_{20} fatty acids, C_{10} -C_{20} fatty acids, C_{10} -C_{20} fatty alcohols, lanolin and derivatives, polyhydric alcohol esters such as polyethylene glycol (200-600), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, wax esters, phospholipids, and sterols; emulsifying agents used for preparing oil-in-water emulsions; excipients, *e.g.*, laurocapram and polyethylene glycol monomethyl ether; humectants, *e.g.*, sorbitol, glycerin and hyaluronic acid; ointment bases, *e.g.*, petrolatum, polyethylene glycol, lanolin, and poloxamer; penetration enhancers, *e.g.*, dimethyl isosorbide, diethyl-glycol-monoethylether, 1-dodecylazacycloheptan-2-one, and dimethylsulfoxide (DMSO); preservatives, *e.g.*, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, alkyl esters of p-hydroxybenzoic acid, hydantoin derivatives, cetylpyridinium chloride, propylparaben, quaternary ammonium compounds such as potassium benzoate, and thimerosal; sequestering agents comprising cyclodextrins; solvents, *e.g.*, acetone, alcohol, amylene hydrate, butyl alcohol, corn oil, cottonseed oil, ethyl acetate, glycerin, hexylene glycol, isopropyl alcohol, isostearyl alcohol, methyl alcohol, methylene chloride, mineral oil, peanut oil, phosphoric acid, polyethylene glycol, polyoxypropylene 15 stearyl ether, propylene glycol, propylene glycol diacetate, sesame oil, and purified water; stabilizers, *e.g.*, calcium saccharate and thymol; surfactants, *e.g.*, lapyrium chloride; laureth 4, *i.e.*, α-dodecyl-ω-hydroxy-poly(oxy-1,2-ethanediyl) or polyethylene glycol monododecyl ether.

According to this invention, the pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable preparation, for example a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-

WO 01/72268 PCT/US01/08899

acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as do natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as *Rh*, HCIX or similar alcohol.

The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers which are commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried corn starch. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added. Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at the rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation, as described above, or in a suitable enema formulation. Topically active transdermal patches may also be used.

For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable

6017326D.12899

carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate , cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspension in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with our without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic usee, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation through the use of a nebulizer, a dry powder inhaler or a metered dose inhaler. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, hydrofluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated, and the particular mode of administration. It should be understood, however, that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of active ingredient may also depend upon the therapeutic or prophylactic agent, if any, with which the ingredient is co-administered.

The dosage and dose rate of the compounds of this invention effective for preventing, inhibiting, suppressing or reducing cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4 will depend on a variety of factors, such as the nature of the inhibitor, the size of the patient, the goal of the treatment, the nature of the pathology to be treated, the specific pharmaceutical composition used, and the observations and conclusions of the treating physician.

For example, where the dosage form is oral, e.g., a tablet or capsule, suitable dosage levels of the compounds of Formula (1.0.0) will be between about 1.0 µg and about 10.0 mg/kg body weight per day, preferably between about 5.0 µg and about 5.0 mg/kg body weight per day, more preferably between about 10.0 µg and about 1.0 mg/kg of body weight per day, and most preferably between about 20.0 µg and about 0.5 mg/kg of body weight per day of the active ingredient.

60173260 - 6882899

Where the dosage form is topically administered to the bronchia and lungs, e.g., by means of a powder inhaler or nebulizer, suitable dosage levels of the compounds of Formula (1.0.0) will be between about 0.1 µg and about 1.0 mg/kg body weight per day, preferably between about 0.5 µg and about 0.5 mg/kg body weight per day, more preferably between about 1.0 µg and about 0.1 mg/kg of body weight per day, and most preferably between about 2.0 µg and about 0.05 mg/kg of body weight per day of the active ingredient.

Using representative body weights of 10 kg and 100 kg in order to illustrate the range of daily topical dosages which might be used as described above, suitable dosage levels of the compounds of Formula (1.0.0) will be between about 1.0 - 10.0 µg and 10.0 - 100.0 mg per day, preferably between about 5.0 - 50.0 µg and 5.0 - 50.0 mg per day, more preferably between about 10.0 - 100.0 µg and 1.0 - 10.0 mg per day, and most perferably between about 20.0 - 200.0 µg and about 0.5 - 5.0 mg per day of the active ingredient comprising a compound of Formula (1.0.0). These ranges of dosage amounts represent total dosage amounts of the active ingredient per day for a given patient. The number of times per day that a dose is administered will depend upon such pharmacological and pharmacokinetic factors as the half-life of the active ingredient, which reflects its rate of catabolism and clearance, as well as the minimal and optimal blood plasma or other body fluid levels of said active ingredient attained in the patient which are required for therapeutic efficacy

Numerous other factors must also be considered in deciding upon the number of doses per day and the amount of active ingredient per dose which will be administered. Not the least important of such other factors is the individual response of the patient being treated. Thus, for example, where the active ingredient is used to treat or prevent asthma, and is administered topically *via* aerosol inhalation into the lungs, from one to four doses consisting of acuations of a dispensing device, *i.e.*, "puffs" of an inhaler, will be administered each day, each dose containing from about 50.0 µg to about 10.0 mg of active ingredient.

Included within the scope of the present invention are embodiments comprising compositions which contain, in addition to a compound of the present invention as active ingredient, additional therapeutic agent active ingredients selected from the group consisting essentially of anti-inflammatory corticosteroids; bronchodilators; antiasthmatics; non-steroidal anti-inflammatories; immunosuppressants; immunostimulants; antimetabolites; antipsoriatics and antidiabetics. Specific compounds within each of these classes may be selected from those listed under the appropriate headings in *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, England, pp. 970-986 (1990); and *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., Hardman, J. G. and Limbird, L. E., eds., McGraw-Hill, 1996, the disclosure of which are incorporated herein by reference in their entireties. Especially preferred active ingredients to be included for use in combination with

6017260.1228

the compounds of Formula (1.0.0) are anti-inflammatory compounds such as theophylline, sulfasalazine and aminosalicylates; immunosuppressants such as cyclosporin, FK-506, and rapamycin; antimetabolites such as cyclophosphamide and methotrexate; and immunomodulators such as the interferons.

Still further embodiments of the present invention relate to a method of treating or preventing an inflammatory, autoimmune or respiratory disease by inhibiting cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4. As already mentioned,. VLA-4-associated cell adhesion plays a central role in a variety of inflammatory, immune and autoimmune diseases. Thus, inhibition of cell adhesion by the compounds of this invention may be utilized in methods of treating or preventing inflammatory, immune and autoimmune diseases. Preferably the diseases to be treated with the methods of this invention are selected from asthma, arthritis, psoriasis, transplantation rejection, multiple sclerosis, diabetes and inflammatory bowel disease.

EO173260 .12899

The above-described methods of treatment of the present invention may employ the compounds of Formula (1.0.0) in the form of monotherapy, but said methods may also be used in the form of multiple therapy in which one or more compounds of Formula (1.0.0) are coadministered in combination with a known anti-inflammatory, immunomodulating, immunostimulating or immunosuppressive agent. The terms "coadministered" or "coadministration" as used herein are intended to mean therapeutic utilization of one or more compounds of Formula (1.0.0) in combination with one or more additional therapeutic agents, including but not limited to, administration of the combination of therapeutic active agents in a single dosage form or in multiple dosage forms representing the same or different routes of administration, said multiple dosage forms being administered at substantially the same time or at different times.

Subsequent to synthesis of any of the above-recited preferred species of the present invention or any other compounds falling within the scope of the present invention, the biological activities relating to the VLA-4 specificities of said compounds may be determined using one or more of the numerous *in vitro* and *in vivo* assays which have been described heretofore in the technical literature pertinent to the art. For example, some of the now very-well established assay methods and models concern measurement of VLA-4 activity by determining the concentration of a test candidate inhibitor required to block the binding of VLA-4-expressing cells to fibronectin- or CS-1 coated plates. In this assay microtiter wells are coated with either fibronectin (containing the CS-1 sequence), CS-1 peptide or soluble VCAM-1. Once the wells are coated, varying concentrations of the test compound are then added together with appropriately labelled, VLA-4-expressing cells. Alternatively, the test compound may be added first and allowed to incubate with the coated wells prior to the

addition of the cells. The cells are allowed to incubate in the wells for at least 30 minutes. Following incubation, the wells are emptied and washed. Inhibition of binding is measured by quantitating the fluorescence or radioactivity bound to the plate for each of the various concentrations of test compound, as well as for controls containing no test compound. However, the assay just described is less preferred than other assays mentioned further below in determining the VLA-4 activity of the compounds of Formula (1.0.0).

VLA-4-expressing cells that may be utilized in this assay include Ramos cells, Jurkat cells, A375 melanoma cells, as well as human peripheral blood lymphocytes (PBL). The cells used in this assay may be fluorescently or radioactively labelled.

0017326D · 1288P9

In order to assess the VLA-4 inhibitory specificity of test compounds, assays for other major groups of integrins, *i.e.*, β_2 and β_3, as well as other β_1 integrins, such as VLA-5, VLA-6 and $\alpha_4\beta_7$ may be performed. These assays may be similar to the adhesion inhibition and direct binding assays described above, substituting the appropriate integrin-expressing cell and corresponding ligand. For example, polymorphonuclear cells (PMNs) express β_2 integrins on their surface and bind to ICAM; while β_3 integrins are involved in platelet aggregation and inhibition may be measured in a standard platelet aggregation assay. VLA-5 binds specifically to Arg-Gly-Asp sequences, while VLA-6 binds to laminin. Further, $\alpha_4\beta_7$ is a recently discovered homologue of VLA-4, which also binds fibronectin and VCAM as well as MAdCAM-1. Specificity with respect to $\alpha_4\beta_7$ is determined in a binding assay that utilizes CS-1, VCAM or MAdCAM-1 and a cell line that expresses $\alpha_4\beta_7$, but not VLA-4, such as RPMI-8866 cells.

Once VLA-4-specific inhibitors are identified, they may be further characterized in *in vivo* assays. One such assay tests the inhibition of allergen induced airway hyperresponsiveness and cell influx, such as described by Henderson *et al.*, "Blockade of CD49d (α_4 integrin) on intrapulmonary but not circulating leukocytes inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma", *J. Clin. Invest.*, 100(12), pp. 3083-92 (1997). In this assay, mice are sensitized by ip exposure to an irritant, such as ovalbumin. Following a recovery period, the mice are challenged by aerosol exposure to the allergen. Before aerosol exposure, the mice are given various doses of the VLA-4 inhibitor by intratracheal injection. *In vivo* inhibition of cell adhesion associated inflammation is assessed by measuring the number of cells and cytokines in the bronchial alveolar lavage fluid. In this manner, one may identify those inhibitors of this invention which are best suited for inhibiting inflammation.

Another *in vivo* assay that may be employed is the primate asthma assay. This assay is performed essentially as described in Turner, C. R., *et al.*, "Characterization of a

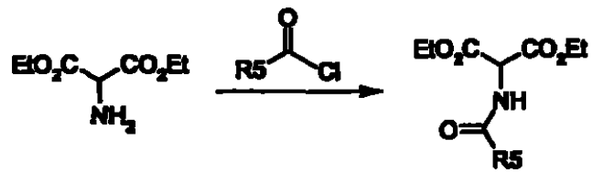
primate model of asthma using anti-allergy/anti-asthma agents", *Inflammation Research*, 45(5), pp. 239-45 (1996), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety. This assay measures inhibition of *Ascaris* antigen-induced late phase airway responses and airway hyperresponsiveness in allergic primates following administration of anti-allergy/anti-asthma agents.

The compounds of the present invention may be formulated into pharmaceutical compositions that may be administered orally, parenterally, by inhalation (metered dose inhaler, dry powder inhaler or nebulizer), topically, rectally, nasally, intraocularly, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques.

The compounds of Formula (1.0.0) may be prepared in accordance with well-known procedures for carrying out the synthesis of organic compounds which are non-peptidyl or semi-peptidyl in nature. A number of different procedures are available which are fully disclosed in the technical literature and with which the skilled artisan will be familiar. The description which follows of several such synthesis schemes is merely representative and not intended to be in any way limiting. A number of abbreviations are used in said description in order to conserve space. Although these abbreviations are also well known to the artisan, they are set out immediately below for clarity and convenience:

BOP	benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate	EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
DAST	diethylaminosulfur trifluoride	HOBT	1-hydroxybenzotriazole
DIEA	diisopropylethyl amine	THF	tetrahydrofuran
DMF	Dimethylformamide		

Synthesis Scheme 1 step A



2.0.0 2.0.1

The synthesis of compounds of the Formula 1.0.0 in which the "B" component is an isoxazole ring and the "Y" component is $-SO_2-$ is illustrated in Scheme 1, steps A through G. In Scheme 1, step A, the starting material , diethyl amino malonate, is commercially available, *e.g.*, from Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. The amide product (2.0.1), where R^5 is hydrogen, methyl or phenyl, is also commercially available.

Other amides, where R^6 is alkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl are made readily available by the reaction of the appropriate acid chloride with the amine (2.0.0) using the conditions that are well described in the literature (e.g. March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3rd edition, 1985). Under similar conditions, the amine (2.0.0) may be converted to its corresponding sulfonamide by the reaction of 2.0.0 with an alkyl or aryl sulfonyl chloride. The carbamate product (2.0.1), where R^6 is alkoxy or aryloxy is prepared from amine 2.0.0 in accordance with procedures described by Paik, Yi Hyon; Dowd, Paul; *J.Org.Chem.* 1986, 51(15), 2910-2913; and Kawai, Masao; Nyfeler, Rolf; Berman, Judd M.; Goodman, Murray; *J.Med.Chem.*, 1982 25(4), 397-402.

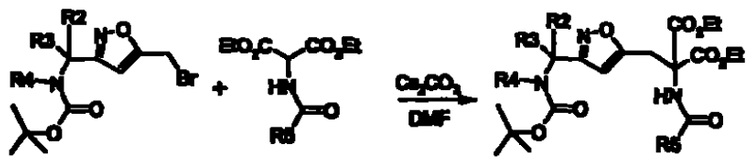
Synthesis Scheme 1 Step B



2.0.2 2.0.3

In Scheme 1, Step B, the intermediate 2.0.3 is prepared from the oxime 2.0.2. Oxime 2.0.2 is prepared from its corresponding aldehyde by procedures well known to those skilled in the art (e.g. Chung, Yong Jun; Ryu, Eun Jung; Keum, Gyochang; Kim, Byeang Hyean; *Bioorg.Med.Chem.*; 1998, 4(2) 209-226; and Kim, Byeang Hyean; Chung, Yong Jun; Keum, Gyochang; Kim, Jaheon; Kim, Kimoon; *Tetrahedron Lett.*; 1992, 33(45); 6811-6814). Oxime 2.0.2 is converted to the isoxazole 2.0.3 by oxidation with a suitable oxidant such as sodium hypochlorite, *tert*-butyl hypochlorite, or *N*-chlorosuccinimide in a suitable solvent such as THF, chloroform or methylene chloride; and reacting the resulting nitrile N-oxide *in situ* with propargyl bromide. This [2+3] cycloaddition reaction is well known in the literature as a method for preparing the isoxazole ring structure. See, e.g., *Synthesis*, 508-9, 1982.

Synthesis Scheme 1 Step C



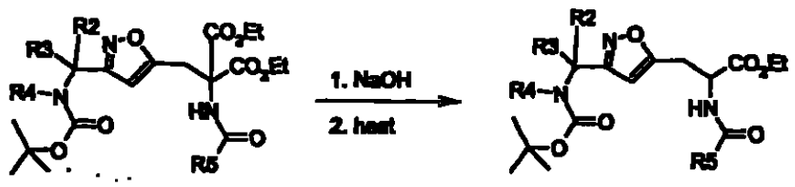
2.0.3 2.0.1 2.0.4

WO 01/73260 PCT/US01/08899

In Scheme 1, Step C, the bromide intermediate 2.0.3 is converted to the isoxazole containing component 2.0.4. The bromide 2.0.3 is reacted with an optionally substituted malonate (2.0.1) in a suitable solvent such as DMF, DMSO or methylene chloride, , in the presence of a base such as triethlyamine or cesium carbonate. DMF is the preferred solvent and cesium carbonate is the preferred base. The reaction is performed at a temperature between 0 and 30° C for a period of 1 to 16 hours. The reaction of bromide 2.0.3 with malonate 2.0.1 in Scheme 1, step C, is not limited to 2-amino malonates, but can be expanded to include malonates of the formula [EtOC(=O)CHR^{7}C(=O)OEt], where R^7 is defined above in the definition of Formula 1.0.0.

6017326D.122899

Synthesis Scheme 1 Step D



2.0.4 2.0.5

The synthesis of the mono ester intermediate 2.0.5 is illustrated in Scheme 1, Step D. The diethyl malonate 2.0.4 is converted to its half-ester intermediate by reaction with one equivalent of a suitable base such as aqueous sodium hydroxide or lithium hydroxide in a solvent such as THF, methanol, *tert*-butanol or dioxane. The use of aqueous sodium hydroxide in dioxane is preferred. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 50° C for a time period of between 1 and 16 hours. Three hours at ambient temperature is preferred. This half-ester intermediate is subsequently transformed to mono ester 2.0.5 *in situ* by heating it in a suitable solvent such as benzene, toluene or dioxane at a temperature between 0 and 200° C for a time period of between 1 and 16 hours. Heating at 125°C for 3 hours in dioxane is preferred.

Synthesis Scheme 1 Step E

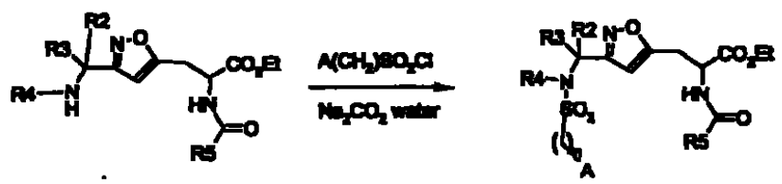


2.0.5 2.0.6

The synthesis of the amine intermediate 2.0.6 is illustrated in Scheme 1, Step E. The *tert*-butyloxycarbamate intermediate 2.0.5 is reacted with an acid such as neat trifluoroacetic acid, or a solution hydrochloric acid in a suitable non-aqueous solvent such as dioxane. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 50° C for a time period of between 1 and 16 hours. Hydrochloric acid in dioxane at ambient temperature for 1 hour is the preferred conditions. It will be recognized by those skilled in the art that the *tert*-butyloxycarbonyl group serves as a protecting group for the amine and that other suitable protecting groups can be employed. It will be further recognized that methods for removal of these protecting groups must be compatible with all the functionality present in R^6. These methods are well-known in the technical literature of the relevant art. For example, see Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1991.

6017326 .1 2899

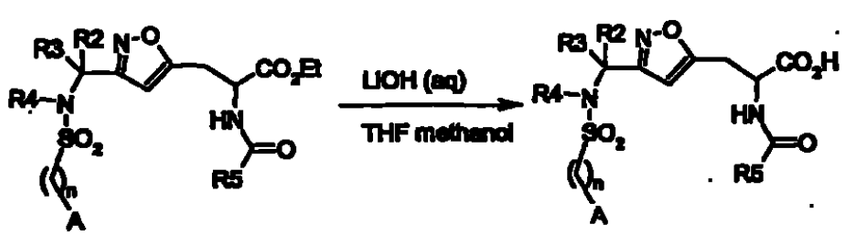
Synthesis Scheme 1 step F



2.0.6 2.0.7

The synthesis of the sulfonamide intermediate 2.0.7 is described in scheme 1 step F. The amine 2.0.6 is reacted with a sulfonyl chloride [$A(CH_2)_nSO_2Cl$, where "A" and "n" are defined above in the definition of formula 1.0.0] in a solvent such as dichloromethane, water, or pyridine with or without a base such as sodium carbonate or diisopropylethylamine. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 50° C for a period of between 1 and 16 hours. The preferred conditions are sodium carbonate in water at ambient temperature for 16 hours.

Synthesis Scheme 1 step G



409

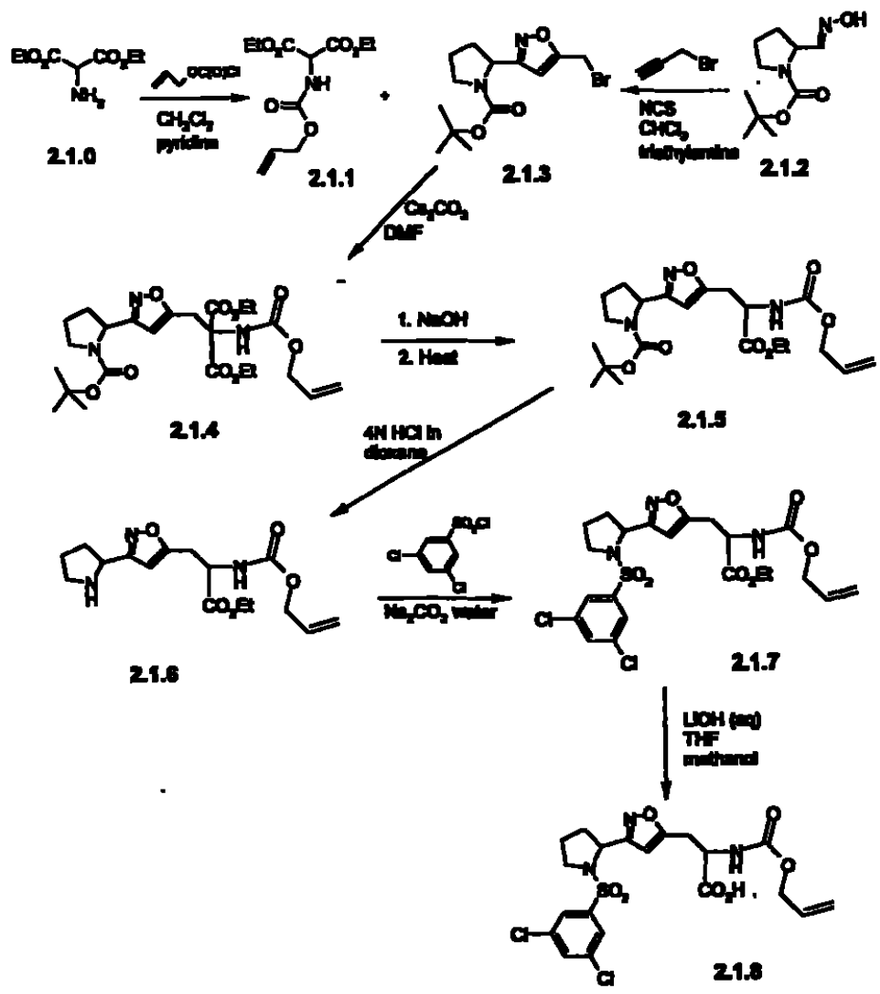
2.0.7 2.0.8

The carboxylic acid product is prepared from ester intermediate 2.0.7 as illustrated in scheme 1, step G. The ester intermediate 2.0.7 is reacted with a suitable aqueous base, such as lithium hydroxide, potassium hydroxide or sodium hydroxide in a solvent such as *tert*-butanol, methanol, and / or THF. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 50°C for a time period between 0.5 and 24 hours. Aqueous lithium hydroxide in a mixture of THF and methanol at ambient temperature for 1 hour are the preferred conditions.

The above-described synthesis is broadly applicable to the compounds of Formula (1.0.0). In order to make said synthesis even more clear, there is set out below Synthesis Scheme 1-α, Steps A through G with reference to a particular compound of the present invention:

<u>Synthesis Scheme 1-α</u>

60173260.1 122899



The following schematic synthesis diagram illustrates a generalized preparation process for the compounds of Formula 1.0.0 in which the "Y" component is C=O:

Synthesis Scheme 2 - Step A

$$A^1\text{-NCO} + NH_2\text{-}A^2\text{-}CH_2CO_2H \xrightarrow[Et_3N]{CH_2Cl_2} A^1NHC(O)NH\text{-}A^2\text{-}CH_2CO_2H$$

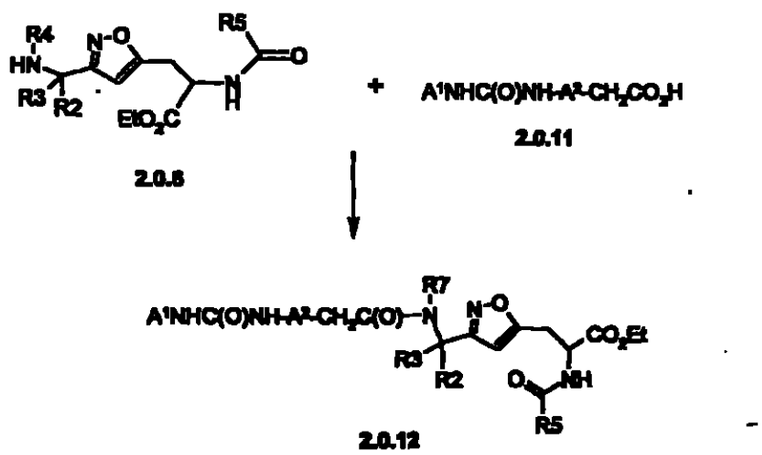
2.0.9 *2.0.10* *2.0.11*

The starting material A^1-NCO is an isocyanate in which "A^{1}" has the same definition as the A component of Formula (1.0.0) regarding the aryl, heteroaryl and heterocyclyl

moieties substituted with 0 to 3 R^9. Isocyanate starting materials for making component A, such as phenyl isocyanate, o-tolyl isocyanate, 2-fluorophenyl isocyanate and 2-chlorophenyl isocyanate are commercially available, e.g., from Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. Alternatively, isocyanate starting materials can be readily prepared from their corresponding amines using the methods described in the literature (e.g. March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3rd edition, 1985). Pyridyl analogues of the above phenyl isocyanates can be used to prepare the corresponding compounds of Formula (1.0.0) where the A component contains a pyridyl group.

One of the above-described isocyantes is reacted with an amine of formula 2.0.10. The addition of amines to isocyanates is a well-known reaction which provides substituted ureas in a facile manner. The reaction can be carried out in a solvent such as methylene chloride with triethylamine at slightly elevated temperatures. The disubstituted urea *(2.0.11)* prepared as in the above-indicated reaction scheme, which forms the reactant eventually resulting in component A of the compounds of Formula (1.0.0), is next reacted with an amine of the formula "-$NR^4CR^2R^3$-B", in which "B" is defined as one of the partial Formulas (1.1.0) - (1.1.22).

Synthesis Scheme 2- Step B



The reaction between the component A forming reactant (2.0.11) and the amine 2.0.8 will be recognized by the artisan as one involving the acylation of an amine by a carboxylic acid which can be made to proceed in good yield at room temperature or slightly above by the use of coupling agents such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT); dicyclohexylcarbodiimide (DCCI); N,N'-carbonyldiimidazole; N,N,N',N'-tetramethyl(succinimido)uronium tetrafluoroborate; and benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP). The amine component (2.0.8) is available as described in Scheme 1. This reaction may be

0017320 .12289

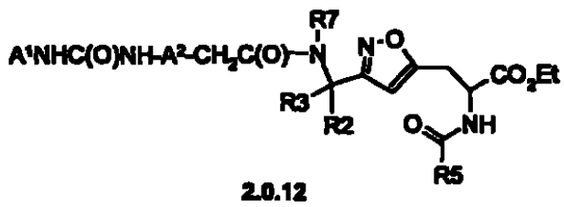
412

601736260 .1 2899

illustrated in the above schematic synthesis diagram which provides a generalized preparation process for the compounds of Formulas (1.0.0).

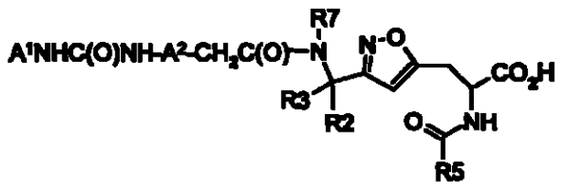
To prepare the final product of Formula (1.0.0) in the form of the acid, an additional step is required, as is shown in the following reaction scheme:

Synthesis Scheme 2 - Step C



2.0.12

LiOH (aq)
THF
methanol

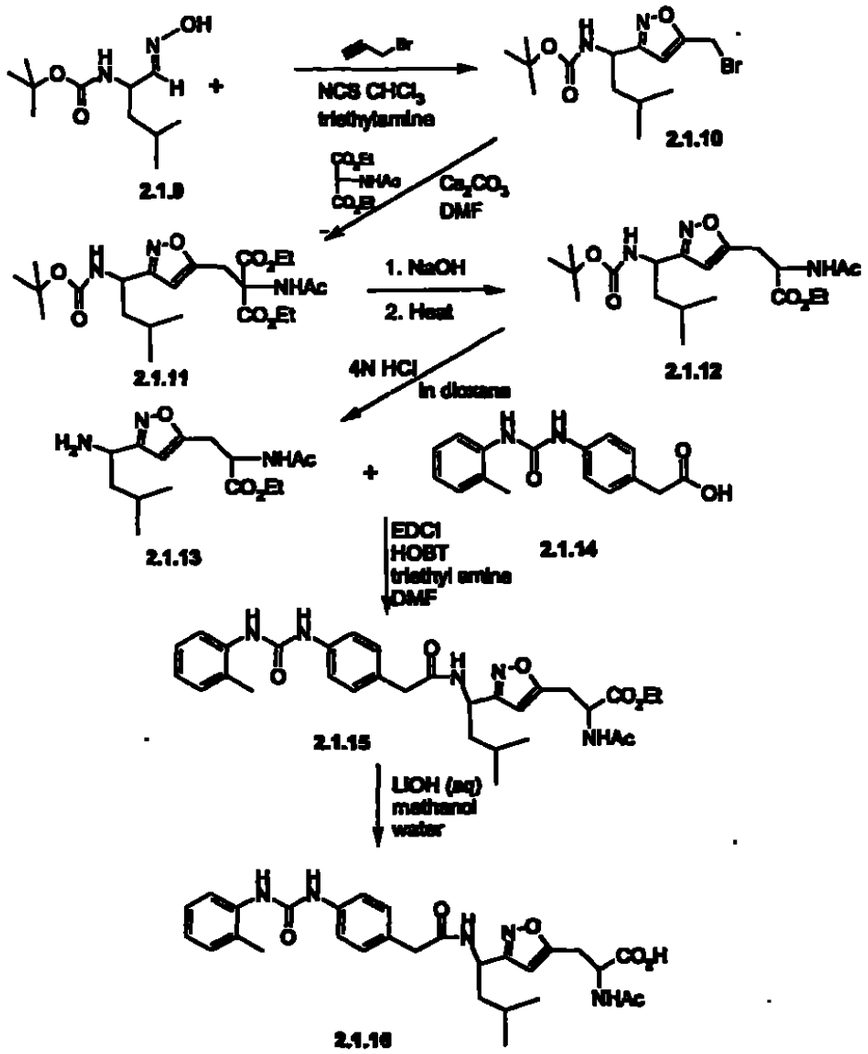


2.0.13

The final acid product (2.0.13) is prepared from ester 2.0.12 as illustrated in the above scheme. The intermediate is reacted with a suitable aqueous hydroxide base, such as lithium hydroxide, potassium hydroxide or sodium hydroxide in a solvent system comprised of *tert*-butanol, methanol or THF and methanol. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 50°C for 0.5 to 16 hours. Lithium hydroxide in THF, methanol, and water at ambient temperature for 1 hour are the preferred conditions.

The above-described synthesis is broadly applicable to the compounds of Formula (1.0.0). In order to make said synthesis even more clear, there is set out below Synthesis Scheme 2-α, Steps A through C with reference to a particular compound of the present invention:

Synthesis Scheme 2-α



An alternative synthesis of compounds of the Formula (1.0.0) is illustrated in Synthesis Scheme 3, steps A through C. The synthesis of the amine intermediate 2.0.14 is illustrated in scheme 3, step A. *Tert*-butyloxycarbamate intermediate 2.0.4 is reacted with an acid such as neat trifluoroacetic acid, or a solution hydrochloric acid in a suitable non-aqueous solvent such as dioxane. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 50° C for a time period of between 1 and 16 hours. Hydrochloric acid in dioxane at ambient temperature for 1 hour are the preferred conditions. It will be recognized by those skilled in

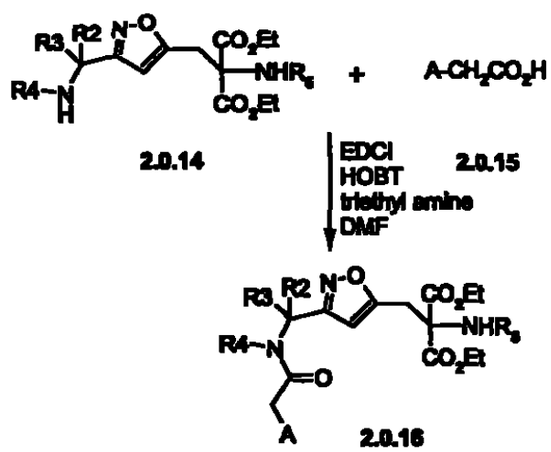
the art that the tert-butyloxycarbonyl group serves as a protecting group for the amine and that other suitable protecting groups can be employed. It will be further recognized that methods for removal of these protecting groups must be compatible with all of the functionality present in R^2. These methods are well-known in the technical literature of the relevant art. For example, see Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis;* John Wiley & Sons: New York, 1991.

Synthesis Scheme 3 Step A



2.0.4 2.0.14

Synthesis Scheme 3 Step B

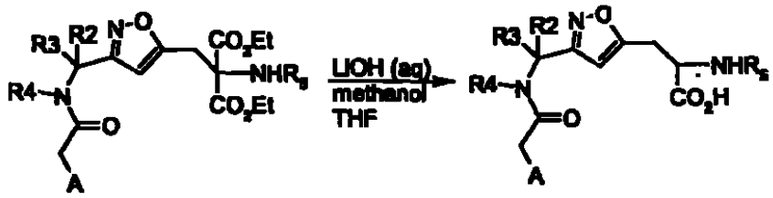


2.0.16

In scheme 3, step B, the amine 2.0.14 is reacted with acid 2.0.15 under the same conditions as synthesis Scheme 2, step B.

To prepare the final product of Formula (1.0.0) in the form of the acid, an additional step is required, as is shown in the following reaction scheme:

Synthesis Scheme 3 Step C



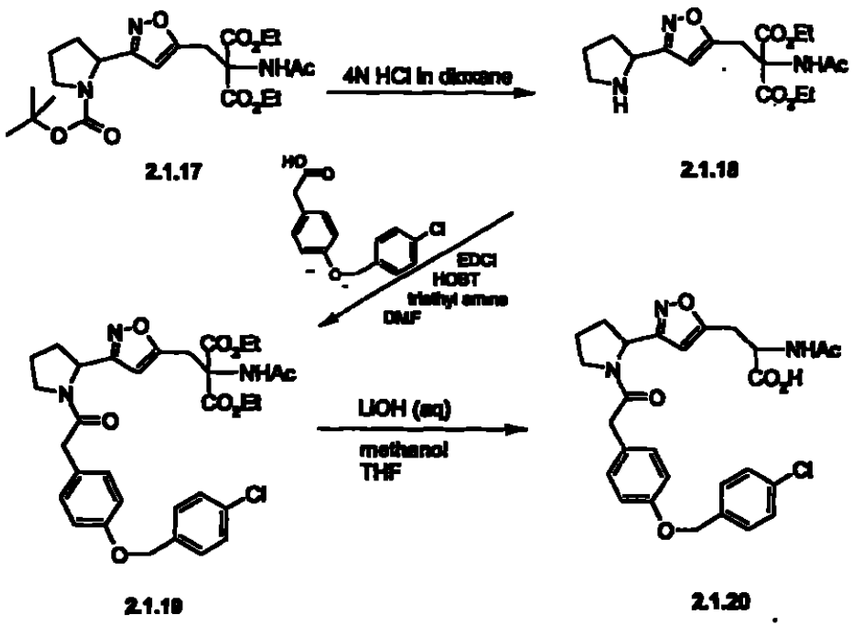
2.0.16 2.0.17

The final acid product (2.0.17) is prepared from ester 2.0.16 as illustrated in the above scheme. The intermediate is reacted with a suitable aqueous hydroxide base, such as lithium hydroxide, potassium hydroxide or sodium hydroxide in a solvent system comprised of *tert*-butanol, methanol or THF and methanol. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 50°C for 0.5 to 16 hours. Lithium hydroxide in THF, methanol, and water at ambient temperature for 1 hour are the preferred conditions.

The above-described synthesis is broadly applicable to the compounds of Formula (1.0.0). In order to make said synthesis even more clear, there is set out below Synthesis Scheme 3-α, Steps A through C with reference to a particular compound of the present invention:

Synthesis Scheme 3-α

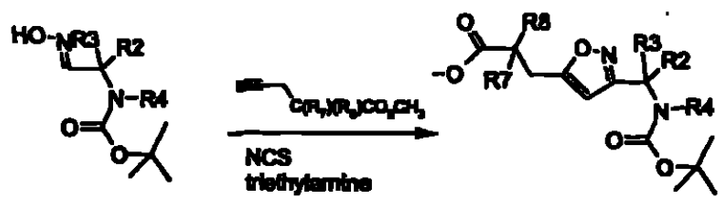
6017326D.028 6



2.1.17 2.1.18 2.1.19 2.1.20

An alternative mode for the synthesis of compounds of the Formula (1.0.0) is illustrated in Synthesis Scheme 4, Steps A through D.

Synthesis Scheme 4 - Step A



2.0.2 2.0.18

In Scheme 4, Step A, the oxime 2.0.2 is converted to the isoxazole 2.0.18 by oxidation with a suitable oxidant such as sodium hypochlorite, tert-butyl hypochlorite, or *N*-chlorosuccinimide in a suitable solvent such as THF, chloroform or methylene chloride; and reacting the resulting nitrile N-oxide *in situ* with a 2,2-disubstituted methyl pent-4-ynoate. This [2+3] cycloaddition reaction is well known in the literature as a method for preparing the isoxazole ring structure. See, *e.g.*, *Synthesis*, 608-9, 1982.

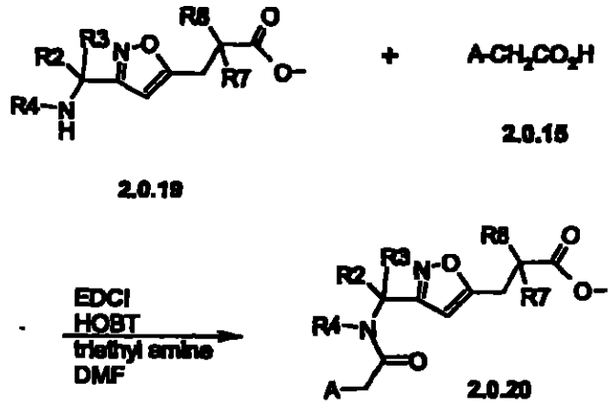
Synthesis Scheme 4 Step B



2.0.18 2.0.19

The synthesis of the amine intermediate 2.0.19 is illustrated in the above reaction scheme using the same coriditions as Scheme 3, step A. The starting material is the *tert*-butyloxycarbamate intermediate 2.0.18.

Synthesis Scheme 4 Step C



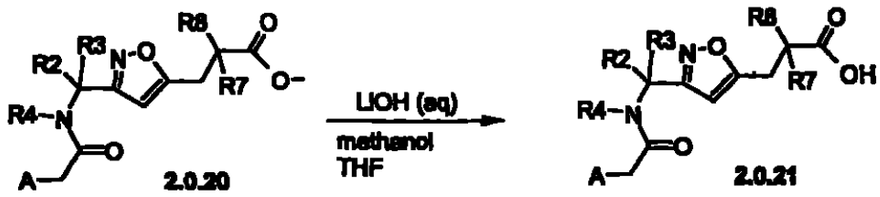
2.0.19 2.0.15 2.0.20

In scheme 4, step C, the amine 2.0.19 is reacted with acid 2.0.15 under the same conditions as synthesis Scheme 2, step B. This reaction may be illustrated in the above schematic synthesis diagram which provides a generalized preparation process for the compounds of Formulas (1.0.0).

To prepare the final product of Formula (1.0.0) in the form of the acid, an additional step is required, as is shown in the following reaction scheme:

Synthesis Scheme 4 Step D

6017326D0.1228 9



The final acid product 2.0.21 was prepared from ester 2.0.20 as illustrated in the above scheme using the method of Scheme 3, step C.

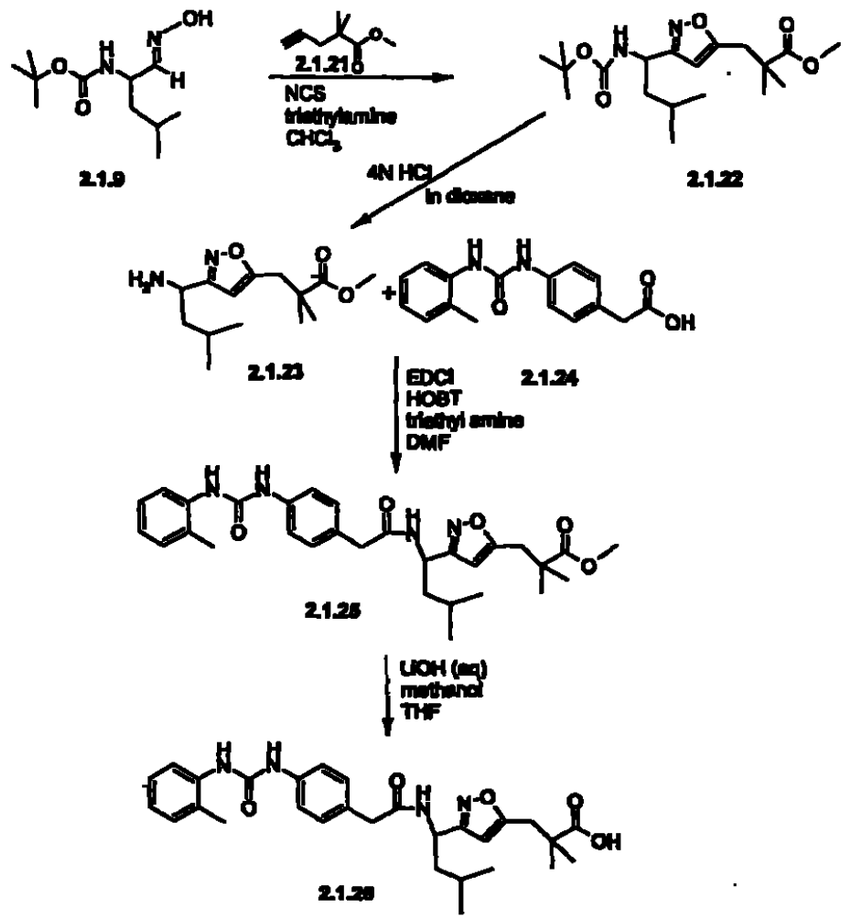
The above-described synthesis is broadly applicable to the compounds of Formula (1.0.0). In order to make said synthesis even more clear, there is set out below Synthesis Scheme 4-α, Steps A through C with reference to a particular compound of the present invention:

Synthesis Scheme 4-α

6017326D.1228 9

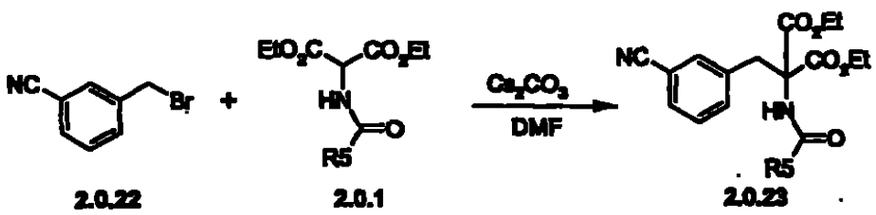
418

AU 2017328012 A1 2019-02-28



An alternative mode for the synthesis of compounds of the Formula (1.0.0) is illustrated in Synthesis Scheme 5 Steps A through D.

Synthesis Scheme 5 Step A

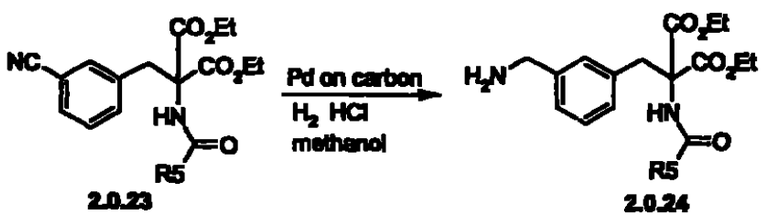


420

60173260 .122899

The bromide 2.0.22 is available commercially from, for example, from Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. Bromide 2.0.22 is converted into the desired diester containing component 2.0.23, as shown in the above scheme. The bromide is reacted with an amino malonate under the conditions described in scheme 1, step C.

Synthesis Scheme 5 Step B

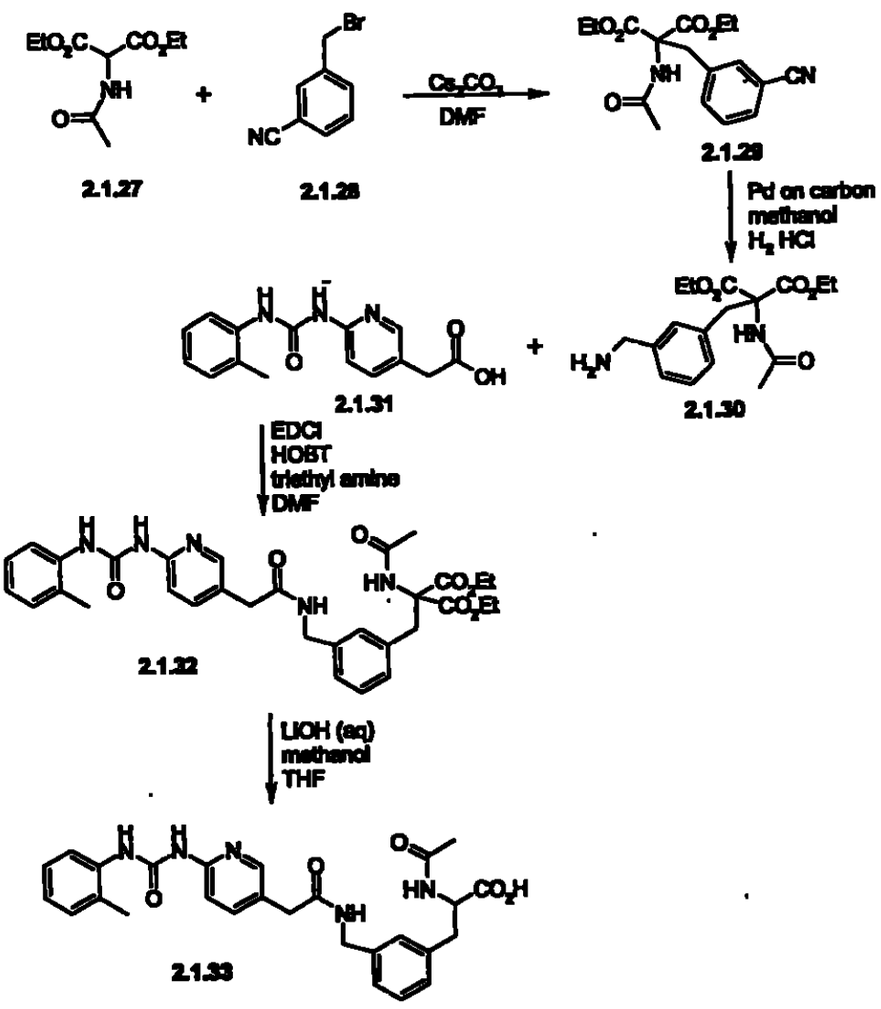


2.0.23 2.0.24

The nitrile 2.0.23 is converted to the desired amine 2.0.24 as illustrated in the above reaction scheme. The nitrile 2.0.23 is reduced to the corresponding amine 2.0.24 by hydrogenation as described in the literature (e.g. March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3rd edition, 1985).

The above-described synthesis is broadly applicable to the compounds of Formula (1.0.0). In order to make said synthesis even more clear, there is set out below Synthesis Scheme 5-α:

Synthesis Scheme 5-α

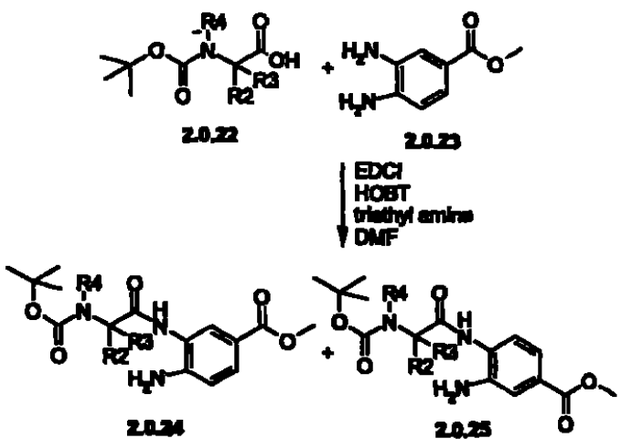

EtO2C
CO2Et
NH
O
Br
NC
Cs2CO3
DMF
CN
2.1.27
2.1.28
2.1.29
Pd on carbon
methanol
H2 HCl
OH
H2N
HN
2.1.31
2.1.30
EDCI
HOBT
triethyl amine
DMF
2.1.32
LiOH (aq)
methanol
THF
CO2H
2.1.33

5

10

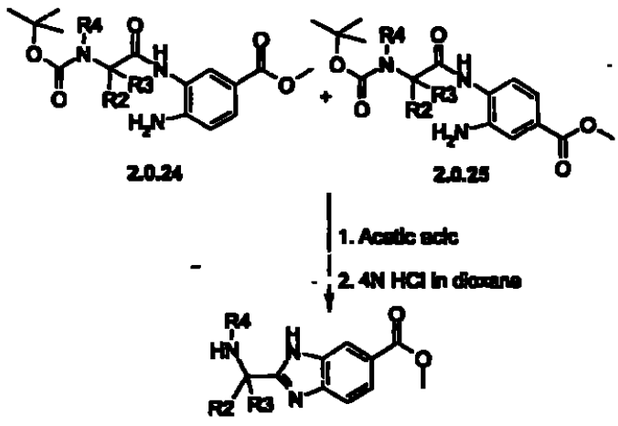
The synthesis of bicyclic compounds of the Formula (1.0.0) is illustrated in Synthesis Scheme 6 Steps A through D. Starting materials are acids and amines available from commercial sources, *eg.*, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233.

Synthesis Scheme 6 Step A



The reaction illustrated in the above scheme will be recognized by the artisan as one involving the acylation of an amine 2.0.22 by a carboxylic acid 2.0.23 which can be made to proceed in good yield at room temperature or slightly above by the use of coupling agents such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT); dicyclohexylcarbodiimide (DCCI); N,N'-carbonyldiimidazole; $POCl_3$; $TiCl_4$; SO_2ClF; $Ti(OBu)_4$; P_2I_4; Bu_3N; benzotriazol-1-yl diethyl phosphate; N,N,N',N'-tetramethyl(succinimido)uronium tetrafluoroborate; and preferably di-*iso*-propylethyl amine (DIEA) and benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP).

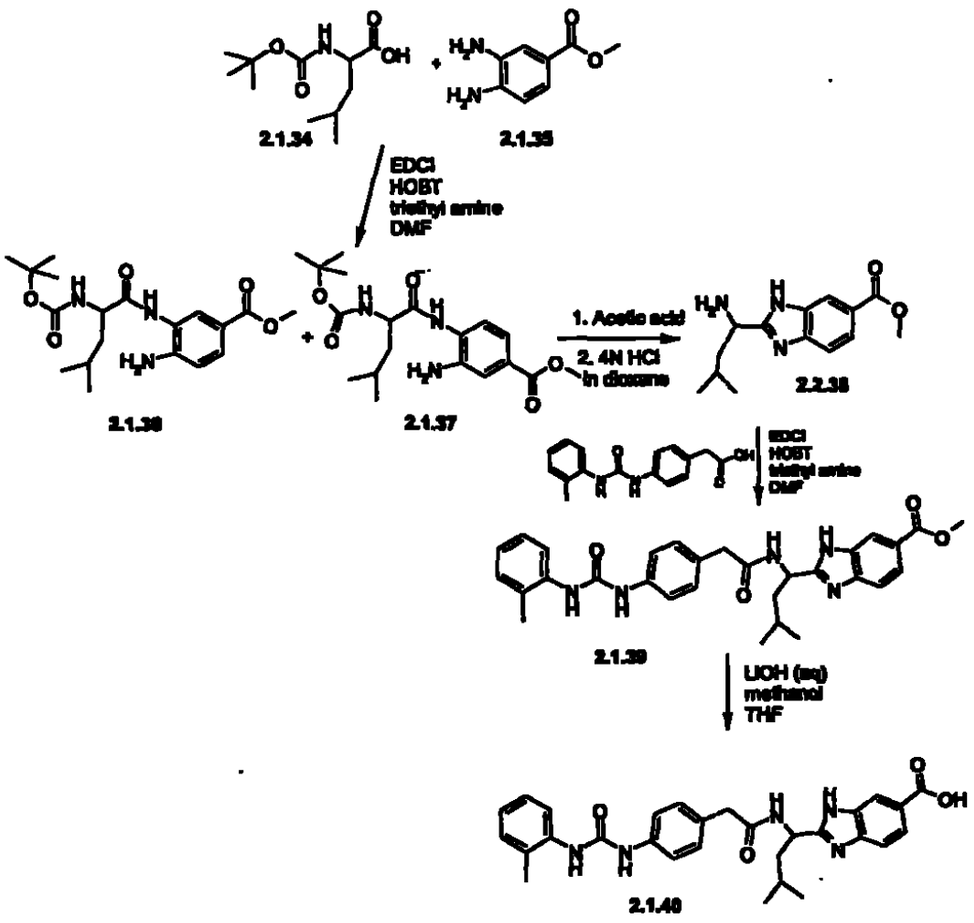
Synthesis Scheme 6 Step B



The synthesis of the amine intermediate 2.0.26 is illustrated in the above reaction scheme. The starting material is a mixture of the *tert*-butyloxycarbamate intermediates 2.0.24 and 2.0.25. Intermediates 2.0.24 and 2.0.25 are reacted with an acid such as hydrochloric acid or acetic acid with or without a suitable solvent such as dioxane. The reaction is conducted at a temperature between 0 and 100° C for 1 to 16 hours. Acetic acid in the absence of additional solvent at 80° for 1.5 hours is preferred. It will be recognized by those skilled in the art that these conditions accomplish both the cyclization to form the desired bicyclic ring system and removal of the *tert*-butyloxycarbonyl group. It will also be recognized by those skilled in the art that the *tert*-butyloxycarbonyl group serves as a protecting group for the amine and that other suitable protecting groups can be employed. It will be further recognized that methods for removal of these protecting groups must be compatible with all the functionality present in intermediate 2.0.26. These methods are well-known in the technical literature of the relevant art. For example, see Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1991.

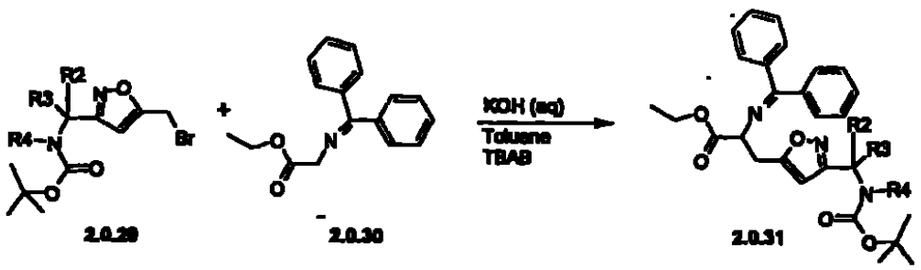
The above-described synthesis is broadly applicable to the compounds of Formula (1.0.0). In order to make said synthesis even more clear, there is set out below Synthesis Scheme 6-α, with reference to a particular compound of the present invention:

Synthesis Scheme 6-α



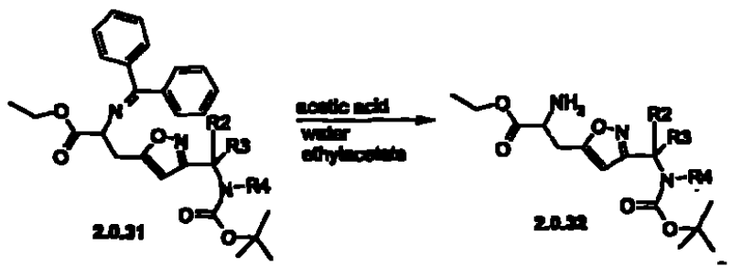
An alternative mode for the synthesis of compounds of the Formula (1.0.0) is illustrated in Synthesis Scheme 7 Steps A through C. These steps describe an alternative route to the B component used in the coupling reaction as decribes in Synthesis Scheme 2 Step B.

Synthesis Scheme 7 Step A



The preparation of bromide intermediate 2.0.29 was described in Synthesis Scheme 1 Step A. The intermediate bromide 2.0.29 was reacted with the commercially available imine 2.0.30 in a suitable solvent such as toluene, methylene chloride or DMF with a base such as cesium carbonate, cesium hydroxide or potassium hydroxide in the presence of an additive such as tertabutyl ammonium bromide, tetrabutyl ammonium chloride, or tetraphenylammonium bromide. The reaction was performed at a temperature between –78 and 50° C for a period of 1 to 16 hours. The reaction of the bromide intermediate 2.0.29 with the imine 2.0.30 in toluene at ambient temperature in the presence of tetrabutylammonium bromide for 1 hour was preferred.

Synthesis Scheme 7 Step B



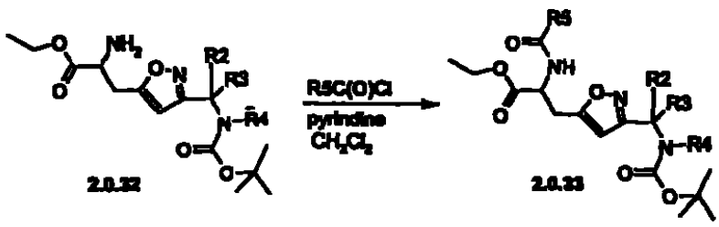
The synthesis of the amine intermediate 2.0.32 is illustrated in the above reaction scheme. The imine intermediate 2.0.31 can be transformed to the amine 2.0.32 by a variety of methods well known to those skilled in the art and described in the literature. For examples, Wolfe, John P.; Ahman, Jens; Sadighi, Joseph P.; Singer, Robert A.; Buchwald, Stephen L.; *Tetrahedron Lett.*; 1997, 38(36); 6367-6370; and Corey, E.J.; Xu, Feng.; Noe, Mark C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, *119*, 12414-12415. In the preferred method, intermediate imine 2.0.31 is treated with a mixture of ethyl acetate and hydrochloric acid for three hours at ambient temperature.

6017326D - 1228B9

416

601732680 - 1288899

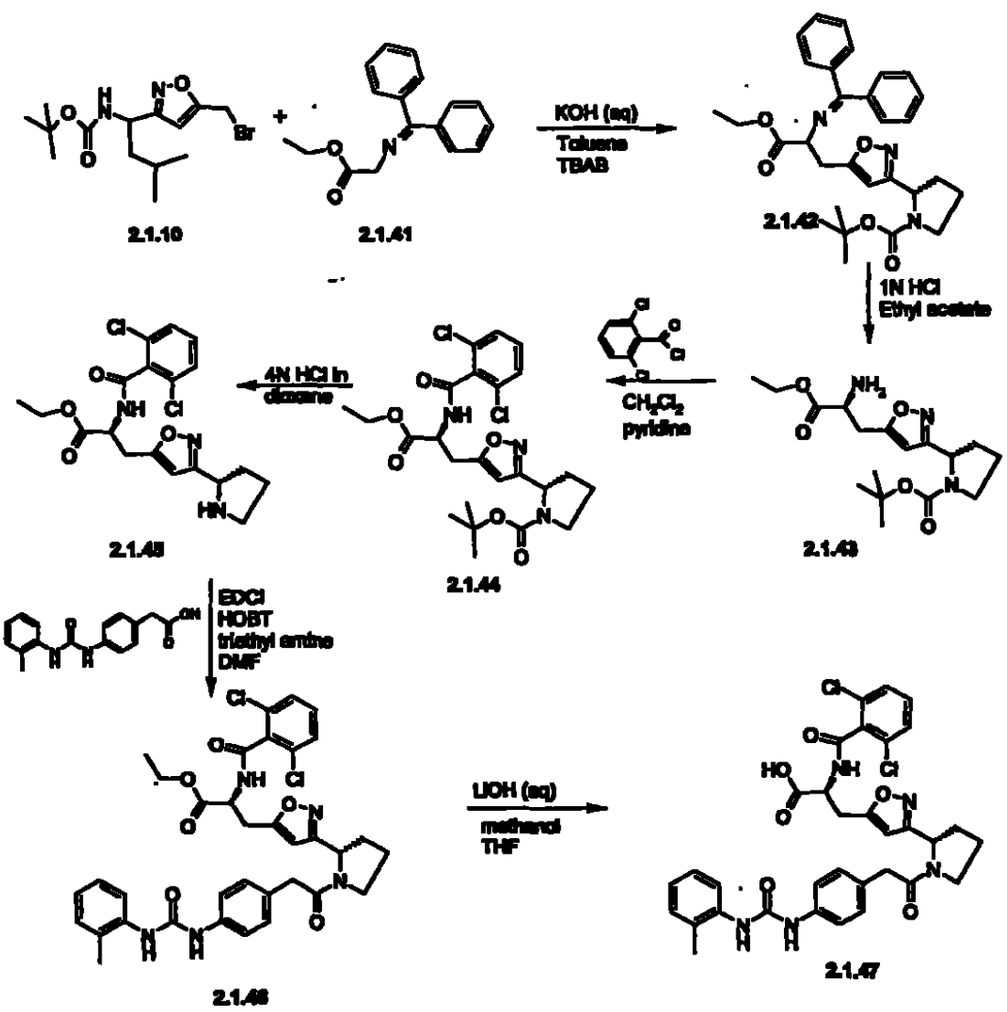
Synthesis Scheme 7 Step C



The synthesis of the amide intermediate 2.0.33 is illustrated in the above reaction scheme. The amine with or without a solvent, such as dichloromethane, chloroform, benzene, water or pyridine is reacted with an acid anhydride or acid chloride with or without the addition of a base such as sodium carbonate, pyridine or diisopropyl ethyl amine. The reaction is performed between 0 and 60° C for a period of 1 to 16 hours. The preferred conditions employ dichloromethane and pyridine at ambient temperature for 16 hours.

The above-described synthesis is broadly applicable to the compounds of Formula (1.0.0). In order to make said synthesis even more clear, there is set out below Synthesis Scheme 7-α,:

Synthesis Scheme 7-α



2.1.10 2.1.41 2.1.42 2.1.43 2.1.44 2.1.45 2.1.46 2.1.47

EXEMPLIFICATION OF PREFERRED EMBODIMENTS

The examples which follow further illustrate the compounds, compositions and methods of treatment of the present invention, but are not intended to thereby limit the scope of the present invention. A number abbreviations are used in the following examples in order to conserve space. Although these abbreviations are well known to the artisan, they are set out immediately below for clarity and convenience of the reader:

BOP benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate

DAST diethylaminosulfur trifluoride

DIEA diisopropylethyl amine

DMF dimethylformamide

EDCI 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

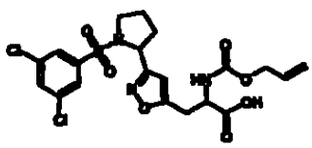
HOBT 1-hydroxybenzotriazole

THF tetrahydrofuran

60173260 - 1228999

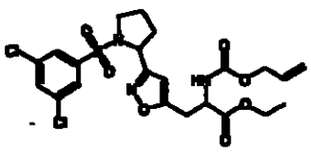
EXAMPLE 1

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-{3-[1-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid



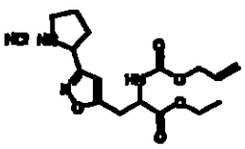
A tetrahydrofuran (1.0 *mL*) and methanol (0.5 *mL*) solution of 2-allyloxycarbonylamino-3-[3-[1-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester (69 mg, 0.108 mmol) was stirred with 2M aqueous lithium hydroxide (0.5 mL) at room temperature for 40 minutes. The reaction was acidified to pH 1 with 1M hydrochloric acid and extracted twice with ethyl acetate. The combined extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a white solid (51mg, 91%). MS (CI) *m/z* 518 (M+1).

B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-{3-[1-(3,5-dichloro-benzenesulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid ethyl ester



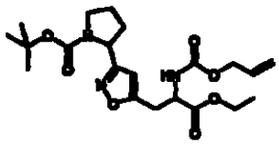
2-Allyloxycarbonylamino-3-(3-pyrrolidin-2-yl-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride(110 mg, 0.294 mmol) and sodium carbonate (93.5 mg, 0.882 mmol) were dissolved in water (1.5 mL) and 3,5-dichlorobenzenesulfonylchloride (86.7 mg, 0.353 mmol) was added. This mixture was stirred overnight. The reaction was extracted twice with dichloromethane. The combined organic portion was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (59 mg, 37%). MS (CI) *m/z* 546.7 (M+1)

C. 2-Allyloxycarbonylamino-3-(3-pyrrolidin-2-yl-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride



2-[5-(2-Allyloxycarbonylamino-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.44 g, 7.86 mmol) was dissolved in 4M hydrochloric acid in dioxane (10 mL) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was then concentrated *in vacuo* and co-evaporated with dichloromethane to give the desired product as a brown waxy solid. MS (CI) *m/z* 509.9 (M+1)

D. 2-[5-(2-Allyloxycarbonylamino-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

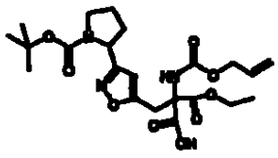


A mixture of 2-allyloxycarbonylamino- 2-[3-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid monoethyl ester and 2-allyloxycarbonylamino-2-[3-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid diethyl ester (10.4 g, 21.5 mmol) was dissolved in dioxane (130 mL) and heated in an oil bath to 125°C for 3 hours. The

430

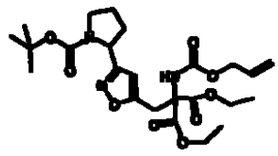
dioxane was then removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated sodium carbonate and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude material was chromatographed on a Biotage Flash 40M column eluting with ethyl acetate/hexanes (1:4) to give the title compound as a clear oil (5.12 g, 56% 2 steps). MS (CI) *m/z* 338.0 (M-99). 2-Allyloxycarbonylamino-2-[3-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid diethyl ester was recovered (2.96 g, 27 %). MS (CI) *m/z* 509.9 (M+1), 409.9 (M-99)

E. 2-Allyloxycarbonylamino-2-[3-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid monoethyl ester



Sodium hydroxide, 1M, (21.5 mL, 21.5 mmol) was added in portions over 30 minutes to a dioxane (22 mL) solution of 2-allyloxycarbonylamino-2-[3-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid diethyl ester (10.95 g, 21.5 mmol). After stirring overnight, the reaction had not gone to completion. An additional 0.2 equivalents of 1M sodium hydroxide (4.2 mL, 4.2 mmol) was added and stirring continued for 3 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL) and 1M sulfuric acid (23 mL) was added dropwise at 0°C. The aqueous portion was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic portions were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a the title compound. The crude product was used directly in the next step without separation of the unreacted diester. MS (CI) *m/z* 382.2 (M-99).

F. 2-Allyloxycarbonylamino-2-[3-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid diethyl ester



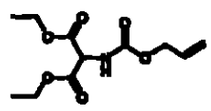
A dimethyl formamide (260 mL) solution of 2-(5-Bromomethyl-isoxazol-3-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (7.29 g, 56 mmol) and 2-allyloxycarbonylamino-malonic acid diethyl ester (8.25 g, 32 mmol) was cooled to 0°C and cesium carbonate (25.41 g, 78 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 hours.

60173260 .122699

431

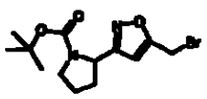
The reaction mixture was then poured into diethyl ether (2 L) and washed with water (5 x 200 mL) and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude residue was chromatographed on silica gel eluting with ethyl acetate:hexane (3:7) to afford the title compound as a clear colorless oil (10.95 g; 83%). MS (CI) *m/z* 260.1 (M-99).

G. 2-Allyloxycarbonylamino-malonic acid diethyl ester



A methylene chloride (1.0 L) solution of diethylamino malonate hydrochloride (47.0 g, 226 mmol) was cooled to 0°C and pyridine (45 mL, 564 mmol) was added. Previously insoluble solid dissolved upon addition of the pyridine. Allyl chloroformate (20 mL, 188 mmol) was slowly added dropwise to maintain the temperature of the reaction below 5°C. After the addition was complete, the reaction was stirred at 0°C for 15 minutes. The reaction was washed with 1M hydrochloric acid (6 x 100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a white solid (46.78 g, 80%). The crude product was used without further purification. MS (CI) *m/z* 260.1 (M+1)

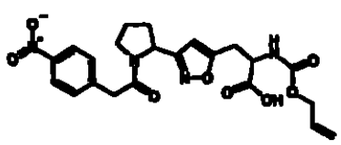
H. 2-(5-Bromomethyl-isoxazol-3-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



The title compound was prepared in the manner described for examples 7H and 7I, utilizing 2-(hydroxyimino-methyl)-pyrrolidine-1- carbamic acid *tert*-butyl ester in step 7I.

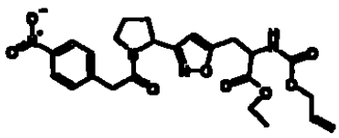
EXAMPLE 2

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-{3-[1-[(4-nitro-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid



The hydrolysis of 2-allyloxycarbonylamino-3-{3-[1-[(4-nitro-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid ethyl ester was carried out according to the same protocol as in Example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 472.6 (M+1), 471.7 (M-1).

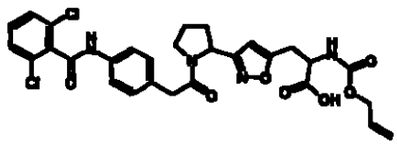
B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-{3-[1-[(4-nitro-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid ethyl ester



A dimethyl formamide (82 mL) solution of 4-nitrophenylacetic acid (1.81 g, 8.67 mmol) in dimethyl formamide (82 mL) was stirred with 4-hydroxybenzotriazole monohydrate (1.40 g, 10.4 mmol) for 10 minutes. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimde hydrochloride (1.86 g, 9.72 mmol) was added and the mixture was stirred until all 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimde hydrochloride had dissolved. To this solution, 2-allyloxycarbonylamino-3-(3-pyrrolidin-2-yl-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride from Example 1C (3.16 g, 8.25 mmol) was added and the mixture stirred 30 minutes followed by addition of triethyl amine (1.26 mL, 9.04 mmol). After the reaction had stirred at room temperature over night it was poured into water and extracted with ethyl acetate three times. The combined extracts were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate, water (2x) and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and concentrated. The resulting residue was chromatographed on a Biotage Flash 40S column eluting with ethyl acetate/hexanes (5:1) to yield the title compound as a yellow oil (874 mg, 15%). MS (CI) *m/z* 501.3 (M+1). Additionally, starting material 2-allyloxycarbonylamino-3-(3-pyrrolidin-2-yl-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester was recovered (2.15 g, 75%). MS (CI) *m/z* 338.1 (M+1)

EXAMPLE 3

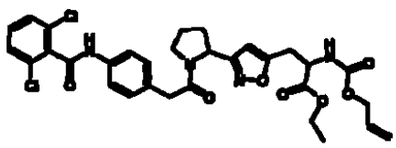
A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-[[4-(2,6-dichloro-benzoylamino)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



60173260 - 122699

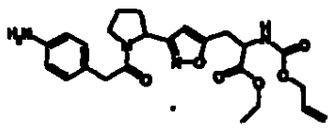
The hydrolysis of 2-allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-[[4-(2,6-dichloro-benzoylamino)-phenyl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester was carried out according to the same protocol as in example 1A to afford the title compound (77 mg, 75%). MS (CI) *m/z* 616.7 (M+1), 612.5 (M-1).

B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-[[4-(2,6-dichloro-benzoylamino)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



A dichloromethane (1 mL) solution 2-allyloxycarbonylamino-3-(3-[1-[(4-amino-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester (80 mg, 0.170 mmol) was cooled to 0°C and 2,6-dichlorobenzoylchloride (39 mg, 0.187 mmol) was added. The mixture was stirred for 15 minutes then pyridine (28 µL, 0.34 mmol)was added. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water, 1M sodium hydroxide and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and concentrated to give the title compound (84 mg, 78%). MS (CI) *m/z* 635.3 (M+1), 632.5 (M-1)

C. 2-Allyloxycarbonylamino-3-(3-[1-[(4-amino-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester



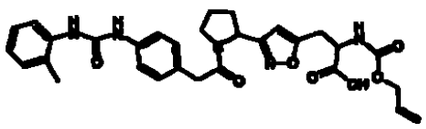
A solution of 2-allyloxycarbonylamino-3-(3-[1-[(4-nitro-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester (2B) (585 mg, 1.13 mmol) and iron(0) powder (384 mg, 6.88 mmol) in ethanol/water (6 mL, 1:1) was heated to reflux. Hydrochloric acid, 1M, (0.29 mL, 0.29 mmol) was added drop wise and the reaction was heated at reflux for 45 minutes. It was then neutralized with 1M sodium hydroxide and filtered through celite. The filtrate was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude residue was chromatographed on

434

a Biotage Flash 40S column eluting with ethyl acetate/hexanes (6:1) to provide the title compound as a yellow oil (240 mg, 51%). MS (CI) *m/z* 471.0 (M+1)

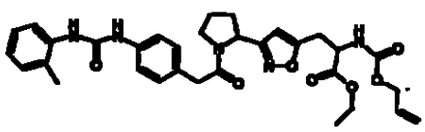
EXAMPLE 4

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-[[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



The hydrolysis of 2-allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-[[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester was carried out according to the same protocol as in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 576.0 (M+1), 573.9 (M-1)

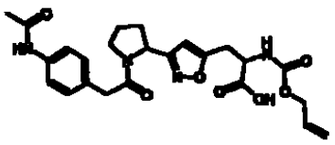
B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-[[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared in the manner described in example 2B using [4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetic acid MS (CI) *m/z* 604.0 (M+1).

EXAMPLE 5

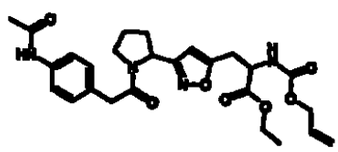
A. 3-(3-(1-[(4-Acetylamino-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl)-2-allyloxycarbonylamino-propionic acid



The hydrolysis of 3-(3-(1-[(4-acetylamino-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl)-2-allyloxycarbonylamino-propionic acid ethyl ester was carried out according to the same protocol as in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 486.3 (M+1), 483.0 (M-1)

60173260.122699

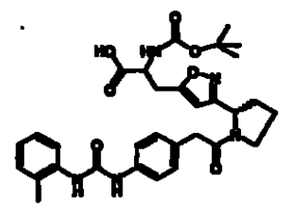
B. 3-(3-{1-[(4-Acetylamino-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-isoxazol-5-yl)-2-allyloxycarbonylamino-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared in the manner described in Example 3B using acetyl chloride in place of 2,6-dichlorobenzoylchloride. MS (CI) *m/z* 513.0 (M+1).

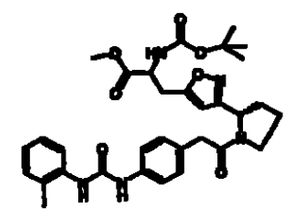
EXAMPLE 6

A. 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



The hydrolysis of 2-tert-butoxycarbonylamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid methyl ester was carried out according to the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 590.2 (M-1), 492.2 (M-99)

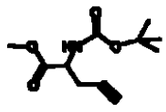
B. 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid methyl ester



A solution of 1-(4-{2-[2-(hydroxyimino-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-phenyl)-3-o-tolyl-urea (300 mg, 0.789 mmol), 2-tert-butoxycarbonylamino-pent-4-ynoic acid methyl ester (359 mg, 1.182 mmol, crude mixture) and triethyl amine (12.9 µL) in dichloromethane (2 mL)

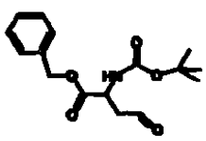
was stirred 5 minutes. A sodium hypochlorite solution (5.25%, 2 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. The aqueous portion was extracted 4 times with dichloromethane. The combined organic portions were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Chromatography of the crude mixture on a Biotage Flash 40S column eluting with ethyl acetate/hexane 1:5 gave the title compound (66 mg, 14%). MS (CI) *m/z* 604.5 (M-1), 505.9 (M-99)

C. 2-tert-Butoxycarbonylamino-pent-4-ynoic acid methyl ester



Potassium carbonate (1.687 g, 12.2 mmol) was added to an anhydrous methanol (91.5 mL) solution of 2-tert-butoxycarbonylamino-4-oxo-butyric acid benzyl ester (1.875 g, 6.10 mmol) and the reaction stirred 10 minutes. (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonic acid dimethyl ester (1.407 g, 7.32 mmol) was added and the reaction was stirred at room temp temperature 1 hour. The reaction was poured into diethyl ether and washed 4 times with 5% sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated (1.05 g, crude product mixture). The crude product was used directly in the next step. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39 – 5.31 (m, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.59 and 1.44 (2 singlets, rotamers, 3H).

D. 2-tert-Butoxycarbonylamino-4-oxo-butyric acid benzyl ester



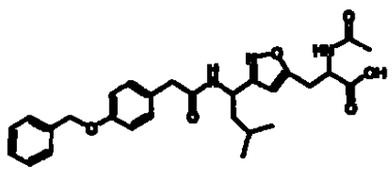
A dimethyl sulfoxide (10 mL) solution of 2-tert-butoxycarbonylamino-4-hydroxy-butyric acid benzyl ester (13.58 g, 43.9 mmol) and triethyl amine (18.35 mL, 131.7 mmol) was cooled to 0°C. Pyridine sulfur trioxide (21.0 g, 131.7 mmol) in dimethyl sulfoxide (80 mL) was added in a steady stream. The cooling bath was removed and the reaction stirred 1.5 hours. The reaction was poured into130 mL ice water and extracted with diethyl ether (2 x 180 mL and100 mL). The combined organic portion was washed sequentially with saturated sodium bicarbonate, water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was chromatographed on silica gel (900 mL) eluting with ethyl acetate/hexanes (1:4), to give the title compound as a clear, colorless oil (9.20 g, 70 %). MS (CI) *m/z* 208.0 (M-99).

437

601732680 .12

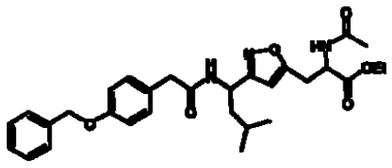
EXAMPLE 7

A. 2-Acetylamino-4-{3-{1-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-acetylamino]- 3-methyl-butyl}- isoxazol-5-yl)-propionic acid



A 1:2 methanol/tetrahydrofuran (9 mL) solution of 2-acetylamino-4-(3-{1-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyl}-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester (92 mg, 0.17 mmol) was combined with 2M aqueous lithium hydroxide(3 mL) at room temperature stirred for 3 hours. After the reaction was acidified to pH=1 with 1N hydrochloric acid, the aqueous portion was extracted with ethyl acetate (2x50 mL). The combined organic portions were dried over sodium sulfate, and concentrated to give 2-acetylamino-4-(3-{1-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-butyl}-isoxazol-5-yl)-propionic acid as a white crystalline solid (83 mg, 95%). MS (CI) *m/z* 508.1 (M+1), 506.1 (M-1).

B. 2-Acetylamino- 4-{3-{1-[2-(4-benzyloxy-phenyl)- acetylamino]-3-methyl-butyl}- isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester

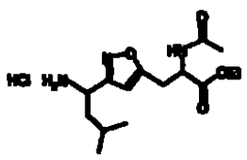


A solution of (4-benzyloxy-phenyl)-acetic acid (125 mg, 0.29 mmol, 1.00 equivalents) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (48 mg, 0.36 mmol, 1.23 equivalents) in dimethyl formamide (5 mL) was stirred at room temperature for 15 minutes. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (64 mg, 0.33 mmol, 1.15 equivalents) was added and the reaction was stirred for 15 minutes. 2-Acetylamino- 3-[3-(1-amino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]- propionic acid ethyl ester hydrochloride (100 mg, 0.29 mmol, 1.00 equivalents) was added and the reaction was stirred for 25 minutes Triethylamine (43 µl, 0.31 mmol, 1.07 equivalents) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight then diluted with ethyl acetate (30 mL) and extracted with 1N hydrochloric acid (2x30 mL), saturated

438

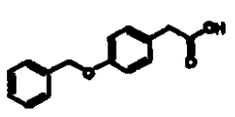
sodium bicarbonate (2x30 mL) and brine (30 mL). The organic portion was dried over sodium sulfate and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was chromatographed on a 40S Biotage column (ethyl acetate) to give the title compound as a clear colorless oil (94 mg, 61%). MS (CI) *m/z* 536.2 (M+1).

C. 2-Acetylamino- 3-[3-(1-amino-3-methyl-butyl)- isoxazol-5-yl]- propionic acid ethyl ester hydrochloride



2-Acetylamino- 3- [3-(1-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl -butyl)- isoxazol-5-yl]- propionic acid ethyl ester (7F) (5.95 g, 14.5 mmol) was stirred in 4N hydrochloric acid in dioxane (25 mL) at room temperature overnight. The product was concentrated and dried under high vacuum to give the title compound as a white solid (5.38 g, 100%). MS (CI) *m/z* 312.2 (M+1 for the free base).

D. (4-Benzyloxy-phenyl)-acetic acid

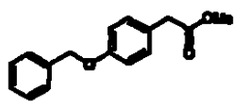


A 1:2 methanol/tetrahydrofuran (60 mL) solution of (4-benzyloxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (1.35 g, 5.27 mmol) was combined with 2M aqueous lithium hydroxide (20 mL) at room temperature and the reaction was stirred overnight. The reaction was acidified to pH 1 with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (2x50 mL). The organic portions were dried over sodium sulfate and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound as a white crystalline solid (1.25 g, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.96-6.99 (d, 2H), 7.22-7.25 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H).

E. (4-Benzyloxy-phenyl)-acetic acid methyl ester

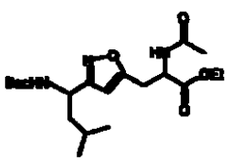
60173260 - 121199

439



Cesium carbonate (5.35 g, 16.4 mmol, 3.00 equivalents) was added to a solution of methyl 4-hydroxyphenylacetate (1.00 g, 6.02 mmol, 1.10 equivalents) and benzyl bromide (0.65 mL, 5.47 mmol, 1.00 equivalents) in dichloromethane (40 mL) at 0°C . The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred vigorously overnight. The reaction was extracted with 1N hydrochloric acid (2x100 mL) and brine (100 mL). The organic portion was dried over sodium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resulting oily solid was chromatographed on a 40S Biotage column (20% ethyl acetate/Hexanes) to give the title ester as a clear colorless oil (1.35 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.91-6.94 (d, 2H), 7.17-7.19 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H).

F. 2-Acetylamino-3- [3- (1-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl -butyl)- isoxazol-5-yl]- propionic acid ethyl ester

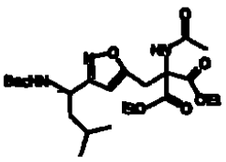


Sodium hydroxide,1N, (20.5 mL, 20.5 mmol, 1.10 equivalents) was added to a dioxane solution of 2-acetylamino-2-[3-(1-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid diethyl ester (8.99 g, 18.6 mmol, 1.0 equivalents) at room temperature over 30 minutes and the reaction was stirred overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate (200 mL) and acidified to pH=1-1.5 with 1 N hydrochloric acid. The organic portion was washed with brine (200 mL) and dried over sodium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* to give 8.58 g of a 1:1 mixture (by ^{1}H NMR) of 2-Acetylamino-2-[3-(1-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid monoethyl ester [MS (CI) *m/z* 356.3 (M-99)] and the decarboxylated title compound [MS (CI) *m/z* 412.3 (M+1), 312.2 (M-99), 410.3(M-1)].

The mixture was refluxed in dioxane (150 mL) overnight and concentrated to yield an orange oil that was chromatographed using a Biotage column (40M, 50% ethyl acetate/hexanes) to give the title compound as a thick orange solid (6.72 g, 88%). MS (CI) *m/z* 412.3 (M+1), 312.2 (M-99).

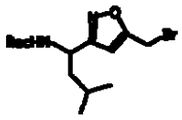
G. 2-Acetylamino-2- [3-(1-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)- isoxazol-5-ylmethyl]- malonic acid diethyl ester

60173260 - 122699



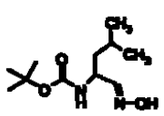
Cesium carbonate (18.28 g, 56.1 mmol, 3.0 equivalents)was added to a dimethyl formamide (300 mL) solution of [1-(5-bromomethyl-isoxazol-3-yl)-3-methyl-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester (6.48 g, 18.7 mmol, 1.00 equivalents) and diethylacetamidomalonate (4.86 g, 22.4 mmol, 1.20 equivalents) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction was poured into diethyl ether (200 mL) and extracted with water (5 X 200 mL) and brine (200 mL). The organic portion was dried over sodium sulfate and the solvent was removed *in vacuo* to give the title compound as a viscous oil (8.99 g, 99.4%). MS (CI) *m/z* 484.0 (M+1), 384.1 (M-99).

H. [1-(5-Bromomethyl-isoxazol-3-yl)-3-methyl-butyl]-carbamic acid t-butyl ester



N-Chlorosuccinimide (5.80 g, 43.4 mmol, 1.00 equivalents), [1-(hydroxylmino-methyl)-3-methyl-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester (10.00 g, 43.4 mmol, 1.00 equivalents) and pyridine (0.70 mL) were stirred in chloroform (70 mL) at room temperature for 1 hour. Propargyl bromide (4.83 mL, 54.3 mmol, 1.25 equivalents) was added and the reaction was heated to 45°C. Triethylamine (6.35 mL, 45.6 mmol, 1.05 equivalents) was added dropwise over 20 minutes at 45°C. The reaction was stirred for an additional 1 hour, then it was diluted with water (200 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with saturated sodium bicarbonate (2 x 200 mL) and brine (200 mL). The organic portion was dried over sodium sulfate. Evaporation of the solvent gave a brown residue that was chromatographed by flash chromatography on silica gel to give the title compound as a white solid (6.48 g, 43%). MS (CI) *m/z* 247.0 (M-99)

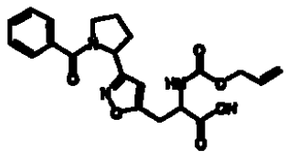
I. 1-(Hydroxylmino-methyl)-3-methyl-butyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester



A mixture of (1-formyl-3-methyl-butyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (2.13 g), hydroxylamine hydrochloride (0.71 g, 10.2 mmol) and NaOAc (2 g, 24.4 mmol) in MeOH (20 mL) and water (20 mL) was stirred vigorously. After 24 h the mixture was diluted with water (60 mL) and extracted with EtOAc (50 mL x 3). The combined organics were washed with water and brine; dried over $MgSO_4$; filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by Flash 40 chromatography using a silica gel column and eluting with 15-25% EtOAc/hexane gave 1.5 g of the title compound as a white solid. MP 156-157° C.

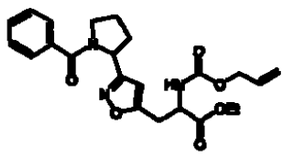
EXAMPLE 8

A. 2-Allyloxycarbonylamino- 3-[3-(1-benzoyl-pyrrolidin-2-yl)- isoxazol-5-yl]- propionic acid



The hydrolysis of 8B was carried out according to the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 414.2 (M+1), 412.2 (M-1).

B. 2-Allyloxycarbonylamino- 3-[3-(1-benzoyl-pyrrolidin-2-yl)- isoxazol-5-yl]- propionic acid ethyl ester



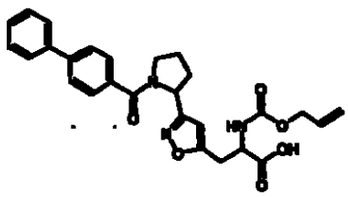
Benzoyl chloride (21 µl, 0.18 mmol, 1.0 equivalents) was added in one portion to a solution of 2-allyloxycarbonylamino-3-(3-pyrrolidin-2-yl-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride (1C) (74 mg, 0.20 mmol, 1.1 equivalents) in pyridine (29 µl, 0.36 mmol, 2.0 equivalents) and dichloromethane (2 mL) at 0°C. The reaction was stirred at room temperature for 4 hours then diluted with ethyl acetate (30 mL). The reaction was extracted with 1N hydrochloric acid (30 mL) and brine (30 mL). The organic portion was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the title compound (66 mg, 84%). MS (CI) *m/z* 442.3 (M+1).

EXAMPLE 9

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-carbonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid

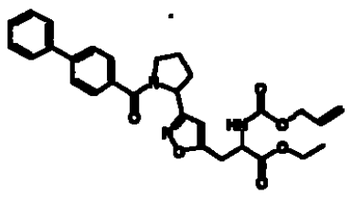
WO 01/72260 PCT/US01/09899

442



The hydrolysis of 9B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound MS (CI) *m/z* 490.0 (M+1), 487.8 (M-1).

B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-carbonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester

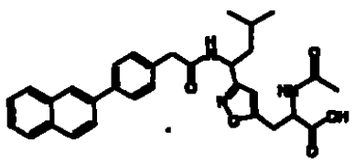


Prepared using the same method described in example 8B. MS (CI) *m/z* 518.0 (M+1).

WO 01/73260 PCT/US01/09289

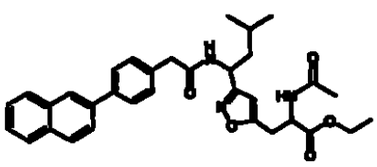
EXAMPLE 10

A. 2-Acetylamino-3-(3-[3-methyl-1-[2-(4-naphthalen-2-yl-phenyl)-acetylamino]-butyl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid



The hydrolysis of 10B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound MS (CI) *m/z* 528.0 (M+1), 525.8 (M-1).

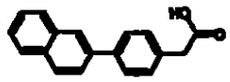
B. 2-Acetylamino-3-(3-[3-methyl-1-[2-(4-naphthalen-2-yl-phenyl)-acetylamino]-butyl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid



443

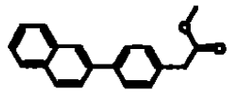
Prepared from (4-Naphthalen-2-yl-phenyl)-acetic acid in the manner described for example 7B.

C. (4-Naphthalen-2-yl-phenyl)-acetic acid



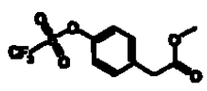
Lithium hydroxide, 2M, (3.0 mL) was added to a 2:1 tetrahydrofuran:methanol (9.0 mL) solution of (4-Naphthalen-2-yl-phenyl)-acetic acid methyl ester (270 mg, 0.977 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was acidified to pH=1 with 1M hydrochloric acid and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic portions were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a white solid (233mg, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.39 (m, 11H), 3.72 (s, 2H)

D. (4-Naphthalen-2-yl-phenyl)-acetic acid methyl ester



Tetrakis triphenylphosphine palladium (65 mg, 7.4 mol%) was added to a dimethoxy ethane (5.4 mL) solution of (4-Trifluoromethanesulfonyloxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (447 mg, 1.5 mmol), 2-naphthaleneboronic acid (288 mg, 1.67 mmol) and cesium fluoride (505 mg, 3.33 mmol). The reaction was flushed with nitrogen and heated in an oil bath to 100°C while stirring for 3 hours. The reaction was then diluted with ethyl acetate and extracted with water, 1M sodium hydroxide, water and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was chromatographed on a Biotage Flash 40S column eluting with 5% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as a clear oil (273 mg, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.38 (m, 11H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (2H)

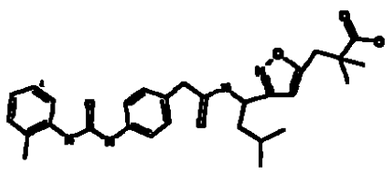
E. (4-Trifluoromethanesulfonyloxy-phenyl)-acetic acid methyl ester



Trifluoromethane sulfonic anhydride (32.2 mmol) was added dropwise over 5 minutes to a -40°C pyridine (70 mL) solution of (4-hydroxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (5.35 g, 32.2 mmol). The reaction was stirred at -40°C for 10 minutes and then at 0°C for 2 hours. The reaction was diluted with diethyl ether and washed with water and 2N hydrochloric acid. The organic portion was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude residue was chromatographed on a Biotage Flash 40M column eluting with ethyl acetate/hexanes (1:4) to provide the title compound as a clear, colorless oil, which crystallized upon standing 9.27 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.34 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 3.70 (3H), 3.64 (2H).

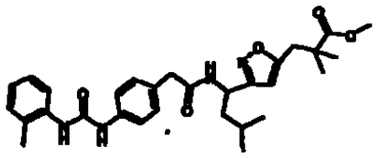
EXAMPLE 11

A. 2,2-Dimethyl-3-[3-(3-methyl-1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



The hydrolysis of 11B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound MS (CI) *m/z*: 521.2 (M+1), 519.1 (M-1)

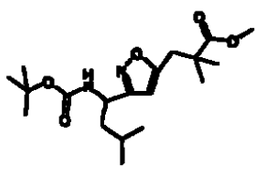
B. 2,2-Dimethyl-3-[3-(3-methyl-1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid methyl ester



Prepared from 3-[3-(1-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2,2-dimethyl-propionic acid methyl ester in two steps by following the procedure outlined in examples 1C and 2B. MS (CI) *m/z*: 535.1 (M+1), 535.1 (M-1)

C. 3-[3-(1-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2,2-dimethyl-propionic acid methyl ester

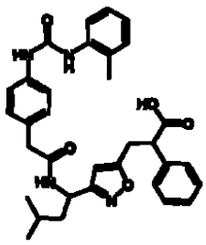
445



Prepared from [1-(hydroxylmino-methyl)-3-methyl-butyl]-carbamic acid tert-butyl ester (7I) and 2,2-dimethyl-pent-4-ynoic acid methyl ester according to the procedure outlined in example 6A. MS (CI) *m/z*: 313.2 (M-tBu), 269.3 (M-99)

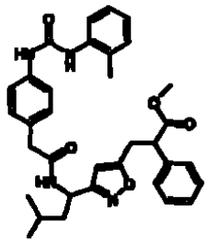
EXAMPLE 12

A. 3-[3-(3-Methyl-1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-phenyl-propionic acid



The hydrolysis of 12B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound.

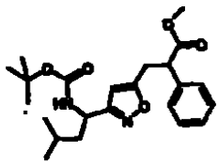
B. 3-[3-(3-Methyl-1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-phenyl-propionic acid methyl ester



The title compound was prepared from 3-[3-(1-tert-butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-phenyl-propionic acid methyl ester in the manner described in example 11B.

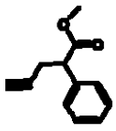
C. 3-[3-(1-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-phenyl-propionic acid methyl ester

WO 01/73260 PCT/US01/09899



The title compound was prepared from 2-phenyl-pent-4-ynoic acid methyl ester in the manner described in example 6A.

D. 2-Phenyl-pent-4-ynoic acid methyl ester

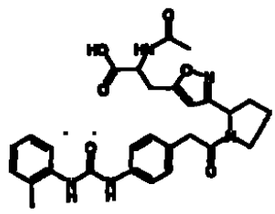


Diisopropyl ethyl amine (5.9 mL, 42 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL). Butyllithium, 2.5 M in hexanes, (16.8 mL, 42 mmol) was added slowly at A solution of phenyl acetic acid (2.72g, 20 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added slowly via a dropping funnel over 20 minutes. The reaction was stirred for 25 minutes. Propargyl bromide was added as an 80% weight solution in toluene (2.3 mL, 21.0 mmol). The reaction was stirred for 1.5 hours and 4N hydrochloric acid (15 mL) was added. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL). The organic portion was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in diethyl ether and extracted with water (3X) and 1N hydrochloric acid (3X). The organic portion was dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resulting yellow solid (1.7 g) was dissolved in methanol (50 mL) and cooled to 0°C. Acetylchloride (2 mL) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature. After the reaction stirred for 18 hours, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in diethyl ether. The solution was extracted with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel with 10% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as an oil (0.58 g, 15%)

Example 13

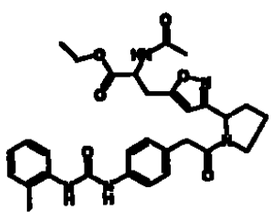
A. 2-Acetylamino-3-[3-(1-[[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

447



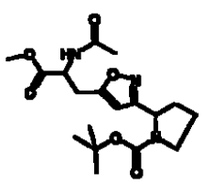
The hydrolysis of 13B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 534.2 (M+1), 532.4 (M-1).

B. 2-Acetylamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared from 2-[5-(2-acetylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as described in example 11B. MS (CI) *m/z* 582.1 (M+1).

C. 2-[5-(2-Acetylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

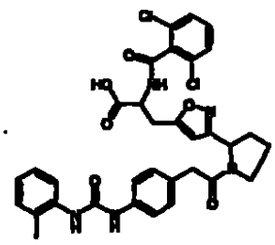


The title compound was prepared from the 2-(hydroxyimino-methyl)-pyrrolidine-1- carbamic acid tert-butyl ester and the 2-acetylamino-pent-4-ynoic acid methyl ester as described in example 9B. MS (CI) *m/z* 296.0 (M-99)

EXAMPLE 14

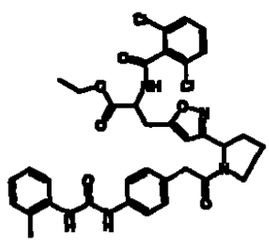
A. 2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

60173260.1



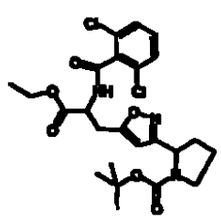
The hydrolysis of 14B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 663.8 (M+1).

B. 2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-(1-[[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared from 2-(5-[2-(2,6-dichloro-benzoylamino)-2-ethoxycarbonyl-ethyl]-isoxazol-3-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in a manner similar to that described in 11B. MS (CI) *m/z* 691.8 (M+1), 689.7 (M-1).

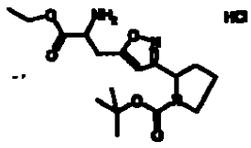
C. 2-[5-[2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-2-ethoxycarbonyl-ethyl]-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



The title compound was prepared from 2-[5-(2-amino-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester hydrocloride and 2,6-dichlorobenzoylchloride in the manner described in example 3B. MS (CI) *m/z* 525.9 (M+1), 425.9 (M-99).

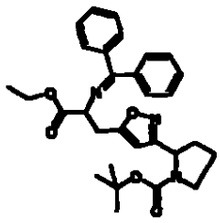
D. 2-[5-(2-Amino-2-ethoxycarbonyl-ethyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester hydrocloride

447



2-[5-[2-(Benzhydrylidene-amino)-2-ethoxycarbonyl-ethyl]-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (700 mg, 1.35 mmol) was stirred in a mixture of ethyl acetate (20 mL) and 1N hydrochloric acid (100 mL) for 3 hours. The reaction was neutralized by the addition of saturated sodium bicarbonate. The aqueous portion was extracted with diethyl ether. The combined organics were dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resulting oil (200 mg) was used directly in example 14C.

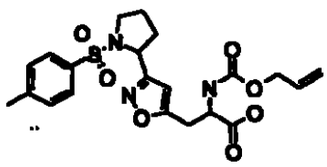
E. 2-[5-[2-(Benzhydrylidene-amino)-2-ethoxycarbonyl-ethyl]-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



2-(5-Bromomethyl-isoxazol-3-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0 g, 3 mmol) and *N*-(diphenylmethylene)glycine glycine ethyl ester (1.0 g, 3.74 mmol) were dissolved in toluene (10 mL). Aqueous potassium hydroxide, 18M, (0.25 mL, 4.5 mmol) and tetrabutylammonium bromide (97 mg, 0.30 mmol) were added. After the reaction was stirred at room temperature for 1 hour, 1N hydrochloric acid was added (4.5 mL). The organic phase was extracted with 1N hydrochloric acid, saturated sodium bicarbonate, and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The residue was chromatographed with 15% ethylacetate in hexanes on a Biotage 40S column to give the title compound (700 mg, 45%). MS (CI) *m/z* 518.0 (M+1).

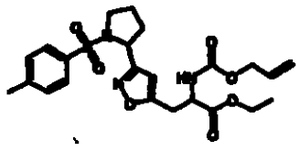
EXAMPLE 15

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[1-(toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid



The hydrolysis of 15B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 484.0 (M+1), 481.9 (M-1).

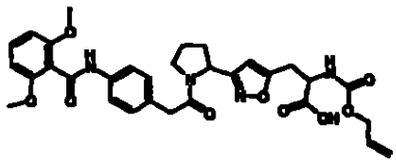
B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[1-(toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared according to the method described in example 1B. MS (CI) *m/z* 492.0 (M+1).

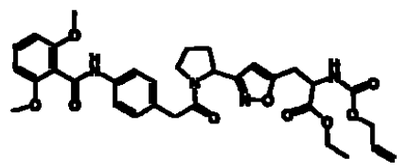
EXAMPLE 16

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dimethoxy-benzoylamino)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



The hydrolysis of 16B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 606.7 (M+1), 605.1 (M-1).

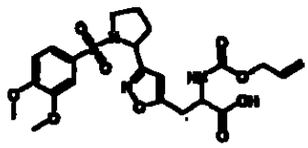
B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dimethoxy-benzoylamino)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared according to the procedure described in example 3B, using 2,6-dimethoxybenzoylchloride in place of 2,6-dichlorobenzoylchloride. MS (CI) *m/z* 635.3 (M+1), 632.5 (M-1)

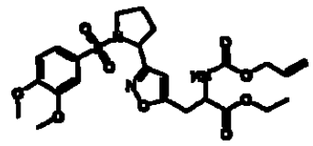
EXAMPLE 17

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[1-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid



The hydrolysis of 17B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 507.6 (M-1).

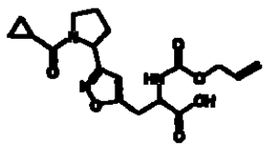
B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[1-(3,4-dimethoxy-benzenesulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared according to the method described in example 1B, using 3,4-dimethoxybenzenesulfonylchloride. MS (CI) *m/z* 537.6 (M+1).

EXAMPLE 18

A. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-cyclopropanecarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

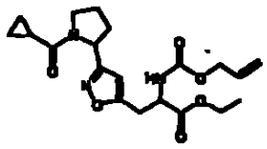


The hydrolysis of 18B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 378.2 (M+1), 376.2 (M-1).

B. 2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-(1-cyclopropanecarbonyl-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester

6017326D - 18/08/99

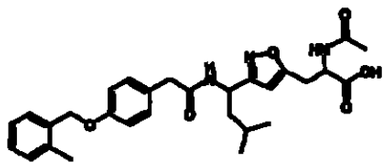
452



The title compound was prepared according to the method described in example 3B using the appropriate reagents. MS (CI) *m/z* 406.1 (M+1).

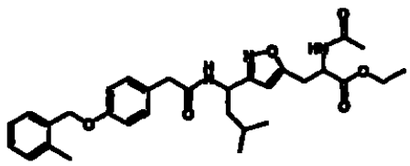
EXAMPLE 19

A. 2-Acetylamino-3-[3-(3-methyl-1-{2-[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetylamino}-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



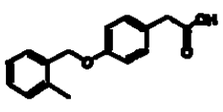
The hydrolysis of 19B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 508.1 (M+1), 506.1 (M-1).

B. 2-Acetylamino-3-[3-(3-methyl-1-{2-[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetylamino}-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid ethyl ester



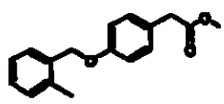
The title compound was prepared according to the method described in example 7B, using [4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetic acid. MS (CI) *m/z* 550.2 (M+1).

B. [4-(2-Methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetic acid



The title compound was prepared according to the method described in example 7D. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.98-7.01 (d, 2H), 7.02-7.30 (m, 5H), 7.42-7.44 (d, 1H).

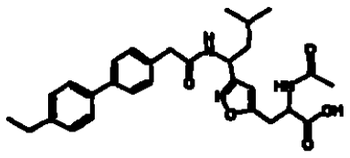
D. [4-(2-Methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetic acid methyl ester



The title compound was prepared according to the method described in example 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.35 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.92-6.94 (d, 2H), 7.18-7.26 (m, 5H), 7.37-7.39 (d, 1H).

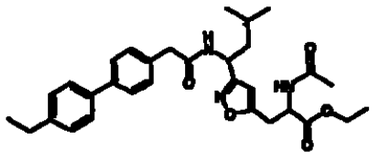
EXAMPLE 20

A. 2-Acetylamino-3-(3-{1-[2-(4'-ethyl-biphenyl-4-yl)-acetylamino]-3-methyl-butyl}-isoxazol-5-yl)-propionic acid



The hydrolysis of 20B was carried out using the protocol in example 1A to afford the title compound. MS (CI) *m/z* 508.1 (M+1), 504.0 (M-1).

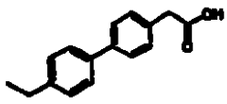
B. 2-Acetylamino-3-(3-{1-[2-(4'-ethyl-biphenyl-4-yl)-acetylamino]-3-methyl-butyl}-isoxazol-5-yl)-propionic acid ethyl ester



The title compound was prepared according to the method described in example 7B, using (4'-ethyl-biphenyl-4-yl)-acetic acid. MS (CI) *m/z* 534.2 (M+1).

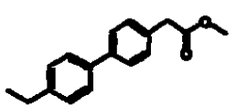
C. (4'-Ethyl-biphenyl-4-yl)-acetic acid

454



The title compound was prepared according to the method described in example 10B MS (CI) *m/z* 239.0 (M-1).

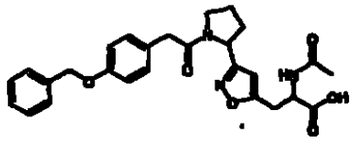
D. (4'-Ethyl-biphenyl-4-yl)-acetic acid methyl ester



The title compound was prepared according to the method described in example 10C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.78 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.37 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

EXAMPLE 21

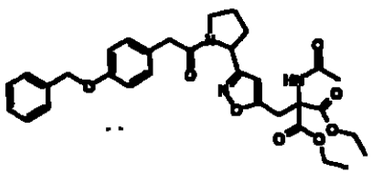
A. 2-Acetylamino-3-{3-[1-[(4-benzyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid



The title compound was prepared from 2-acetylamino-2-{3-[1-[(4-benzyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-ylmethyl}-malonic acid diethyl ester using the method of example 1D. MS (CI) *m/z* 492.2 (M+1), 490.3 (M-1)

B. 2-Acetylamino-2-{3-[1-[(4-benzyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-ylmethyl}-malonic acid diethyl ester

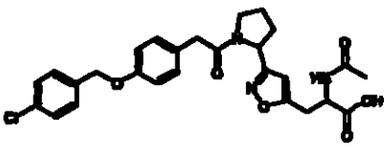
6017326D . 1289 99



MS (CI) *m/z* 602.0 (M+1)

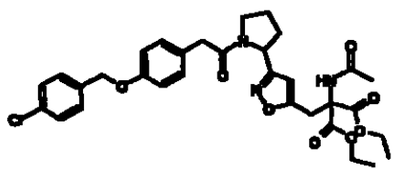
EXAMPLE 22

A. 2-Acetylamino-3-[3-(1-[[4-(4-chloro-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



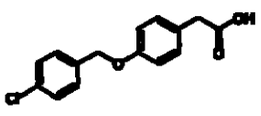
The title compound was prepared from 22B according to the method described in example 21A. MS (CI) *m/z* 526.2 (M+1), 524.2 (M-1).

B. 2-Acetylamino-3-[3-(1-[[4-(4-chloro-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-malonic acid diethyl ester



The title compound was prepared according to the method described in example 21B, using [4-(4-chloro-benzyloxy)-phenyl]-acetic acid. MS (CI) *m/z* 628.0 (M+1).

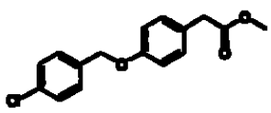
C. [4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-acetic acid



The title compound was prepared according to the method described in example 7D. ^{1}H NMR (400 MHz, dimethyl sulfoxide) δ 3.44 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.11-7.14 (m,

2H), 7.42 (s, 4H), 12.20 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, dimethyl sulfoxide) δ 68.9, 115.2, 128.1, 129.1, 130.1 (2 overlapping peaks), 131.1, 133.0, 136.9, 157.5, 173.6.

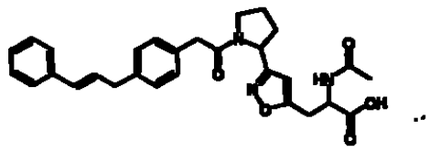
D. [4-(4-Chloro-benzyloxy)-phenyl]-acetic acid methyl ester



The title compound was prepared according to the method described in example 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.55 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.88-6.90 (d, 2H), 7.17-7.19 (d, 2H), 7.34 (s, 4H).

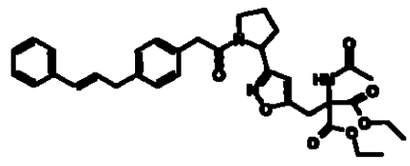
EXAMPLE 23

A. 2-Acetylamino-3-[3-(1-[[4-(3-phenyl-allyl)-phenyl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



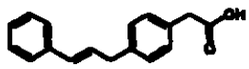
The title compound was prepared from 23B according to the method described in example 22A. MS (CI) *m/z* 602.2 (M+1), 500.2 (M-1)

B. 2-Acetylamino-3-[3-(1-[[4-(3-phenyl-allyl)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl)-malonic acid diethyl ester



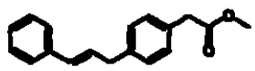
The title compound was prepared from [4-(3-phenyl-allyl)-phenyl]-acetic acid according to the method described in example 22B. MS (CI) *m/z* 602.0 (M+1).

C. [4-(3-Phenyl-allyl)-phenyl]-acetic acid



The title compound was prepared from [4-(3-phenyl-allyl)-phenyl]-acetic acid according to the method described in example 19B. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.51 (d, 2H, J = 7 Hz), 3.82 (s, 2H), 6.28-6.46 (m, 2H), 7.18-7.37 (m, 9H).

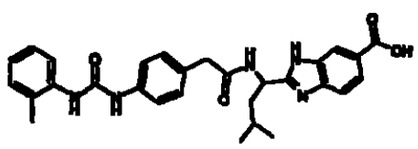
D. [4-(3-Phenyl-allyl)-phenyl]-acetic acid



(4-Trifluoromethanesulfonyloxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (500 mg, 1.88 mmol, 1.00 equivalents), palladium (II) chloride (15 mg, 5 mol%), *bis*-diphenylphosphinoethane (50 mg, 5 mol%), bis(pinacolato)diboron (469 mg, 1.85 mmol, 1.10 equivalents), and potassium acetate (495 mg, 5.04 mmol, 3.00 equivalents) were heated in dimethyl formamide (10 mL) at 80°C for 3 hours. The black reaction mixture was cooled to room temperature. Palladium (II) chloride (15 mg, 5 mol%), *bis*-diphenylphosphinoethane (50 mg, 5 mol%), cinnamyl bromide (660 mg, 3.35 mmol, 2.00 equivalents), sodium carbonate (890 mg, 8.40 mmol, 5.00 equivalents), and water (4 mL) were added. The reaction mixture was heated to 80°C overnight. The reaction was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (50 mL). This mixture was extracted with saturated sodium bicarbonate (2x50 mL), water (2x50 mL) and brine (50 mL). The organic portion was dried over sodium sulfate. Evaporation of the solvent gave a black oily residue that was chromatographed on Biotage (5% ethyl acetate/hexanes) to give a 9:1 mixture of the title compound and acetic acid 3-phenyl-allyl ester (200 mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.52 (dd, 2H, J = 7, 1.2 Hz), 3.60 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.24-6.38 (m, 1H), 6.43-6.47 (d, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H). This material was used in example 23C without further purification.

EXAMPLE 24

A. 2-(3-Methyl-1-[2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-butyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

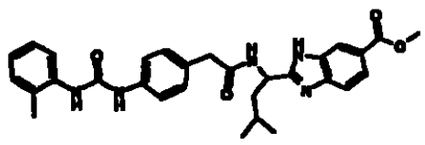


60/221,092

458

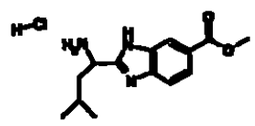
The title compound was prepared from 24B according to the method described in example 1A. MS (CI) *m/z* 514.1 (M+1), 512.2 (M-1)

B. 2-(3-Methyl-1-(2-(4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-butyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester



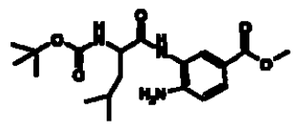
The title compound was prepared from 24C according to the method described in example 2B. MS (CI) *m/z* 528.0 (M+1), 526.2 (M-1)

C. 2-(1-Amino-3-methyl-butyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester hydrochloride



A solution of 4-Amino-3-(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-pentanoylamino)-benzoic acid methyl ester (690 mg, 1.82 mmol) in acetic acid (9 mL) was heated to 70°C with stirring for 1.5 hours. The acetic acid was removed *in vacuo* and the crude mixture was dissolved up in 4M hydrochloric acid in dioxane (9 mL) and stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS (CI) *m/z* 262.0 (M+1), 260.1 (M-1)

E. 4-Amino-3-(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-pentanoylamino)-benzoic acid methyl ester



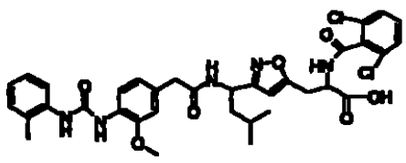
Hydroxybenzotriazole monohydrate (760 mg, 5.62 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimde hydrochloride (973 mg, 5.07 mmol) were added to a dimethyl formamide (30 mL) solution of N-tert-butoxycarbonyl-L-leucine (1.06 g, 4.57 mmol). The mixture was stirred

until all 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimde hydrochloride had dissolved. Methyl 3,4-diaminobenzoate (759 mg, 4.57 mmol) in dimethyl formamide (10 mL) and triethyl amine (0.68 mL, 4.89 mmol) were added sequentially. The reaction was stirred at room temperature over night and poured into water. This mixture was extracted with ethyl acetate three times. The organic portion was extracted with a saturated solution of sodium bicarbonate, water (2x) and brine. The organic portion was dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resulting residue was chromatographed on a Biotage Flash 40S column eluting with ethyl acetate/hexanes (2:3) which yielded the title compound (690 mg, 40 %). MS (CI) *m/z* 380.0 (M+1), 378.2 (M-1).

60173260 - 12/08/99

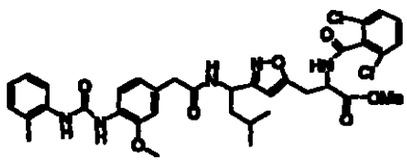
EXAMPLE 25

A. 2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



A mixture of 25B (56 mg, 0.13 mmol) in *tert*-butanol (1 mL) and 1N sodium hydroxide (0.27 mL) was stirred at reflux. After 30 minutes the mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was dissolved in water and washed with ethyl acetate. The aqueous layer was acidified to pH 1 with 1N HCl and extracted into ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give an off-white solid. MP 102-4°C; MS (*m/z*) 710.3 and 713.3 (M+1).

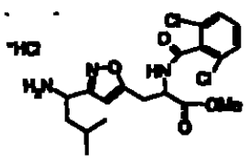
B. 2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid methyl ester



The title compound was prepared in the manner described in example 2B using 3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenylacetic acid and 3-[3-(1-amino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-(2,6-dichloro-benzoylamino)-propionic acid methyl ester hydrochloride. 51% yield; white solid. MS (*m/z*) 724.2 and 726.2 (M+1).

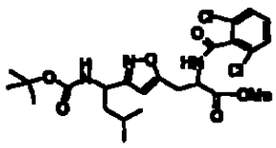
460

C. 3-[3-(1-Amino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-(2,6-dichloro-benzoylamino)-propionic acid methyl ester hydrochloride



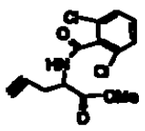
The title compound was prepared from 25D in the same manner as example 1C. MS (*m/z*) 428.3 and 430.3 (M+1).

D. 3-[3-(1-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-2-(2,6-dichloro-benzoylamino)-propionic acid methyl ester



The title compound was prepared from 25E and 7I in the same manner as example 7H. MS (*m/z*) 526.2 and 528.0 (M-1).

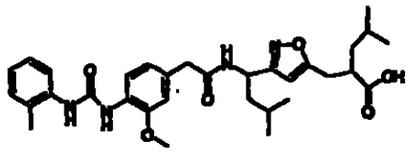
E. 2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-pent-4-ynoic acid methyl ester



The title compound was prepared from 2-amino-pent-4-ynoic acid methyl ester and 2,5-dichlorobenzoyl chloride in the same manner as example 3B. MS (*m/z*) 300.2 and 302.2 (M+1).

Example 26

A. 2-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-4-methyl-pentanoic acid



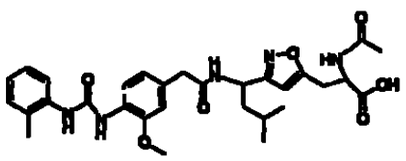
The title compound was prepared in the same manner as Example 25, steps A-D, using 4-methyl-2-propargyl pentanoic acid methyl ester in step D. MS (*m/z*) 577.3 (M-1).

60173260.1

191

Example 27

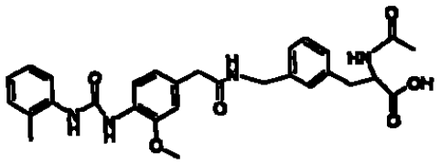
A. 2-acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid



The title compound was prepared in the same manner as Example 7A and B, using 3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenylacetic acid in part B. White solid; MP 123-5°C; MS (*m/z*) 578.1 (M-1).

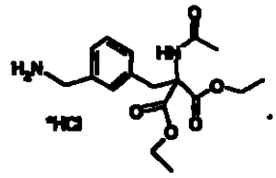
Example 28

A. 2-Acetylamino-3-{3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl} -amino)-methyl]-phenyl}-propionic acid



The title compound was prepared in the same manner as example 25, steps A and B, using 28B in step 25B. MS (*m/z*) 633 (M+1).

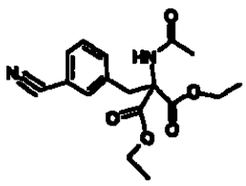
B. 2-Acetylamino-2-[(3-aminomethyl-phenyl)-methyl]-malonic acid diethyl ester



A mixture of 28C (1.15 g, 3.5 mmol), 10% Pd on carbon (0.15 g) and concentrated HCl (0.3 mL) in ethanol (50 mL) was placed on a Parr shaker apparatus under 45 p.s.i. hydrogen for 6 hours. The mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give 1.2 g of the title compound as a white solid. MS (*m/z*) 337.3 (M+1).

C. 2-Acetylamino-2-[(3-cyanophenyl)-methyl]-malonic acid diethyl ester

WO 01/73260 • 12 • 09



The title compound was prepared from *alpha*-bromo-*meta*-tolunitrile in the same manner as example 7G. MS (*m/z*) 333 (M+1).

EXAMPLE 29

Binding of Biotinylated CS-1 to Isolated VLA-4

The VLA-4/bCS-1 receptor ligand binding assay described herein tests the ability of a compound to specifically inhibit VLA-4 dependent binding.

A. Preparation of VLA-4 coated plates

VLA-4 coated plates were prepared the day before the assay was carried out. The VLA-4-expressing stock was isolated from Jurkat cells according to the protocol of Makarem *et al., J. Biol. Chem.*, 269, 4005-4011 (1994) and was diluted in 50 mM $NaHCO_3$ (pH 8.5) to a final concentration of 0.4 mg/ml. Aliquots of 100 ml of this stock solution were then added to each well of a 96 well Microfluor "B" U-bottom plate (Dynatech No. 0010107205) and incubated overnight at 4°C. The coating solution was removed by aspiration and the wells were quenched for 0.5 hour with PBS-plus 1 mM MnCl containing 1% non-fat dry milk (200 ml/well, 37°C). The dry milk was removed by aspiration immediately before addition of the biotinylated CS-1.

WO 95/15973 PCT/US94/13699

B. Binding of biotinylated CS-1 to isolated VLA-4

The biotinylated CS-1 peptide (bCS-1) was prepared. This peptide was diluted with PBS plus 1 mM MnCl containing 0.1% non-fat dry milk (PBSB) to a final concentration of 5 mg/ml. Aliquots of 200 ml are added to the wells of a 96 well polypropylene transfer plate containing compounds (32, 10, 3.2 ,1, 0.32 and 0.1 mM), vehicle or antibodies (0.5 mg/ml) in PBSB containing 0.1% DMSO for 60 min (37°C). The plate is washed three times with 200 ml/well of PBSB to remove unbound bCS-1. Following this, 100 ml of a 1:5000 dilution of streptavidin poly-HRP in PBSB was added to each well for 60 min (37°C). Unbound streptavidin poly-HRP was removed by aspiration and the plate was washed three times with PBSB (200 ml/well). Following the final wash, 100 ml of TMB substrate was added to each well to react with the bound streptavidin poly-HRP and the OD of each well on the plate was determined on the Emax plate reader (650). The results were based on the mean of duplicate determinations.

EXAMPLE 30

VLA-4 Dependent THP1 Cell Binding to Baculovirus sVCAM

The THP1 baculovirus sVCAM cell binding assay tests the ability of a compound to inhibit VLA-4 dependent binding to sVCAM.

A. Preparation of sVCAM coated plates

The baculovirus sVCAM coated plates were prepared the day before the experiment was carried out. The baculovirus sVCAM stock from PanVera was diluted in 50 mM $NaHCO_3$ (pH 8.6) to a final concentration of 5 mg/ml. Aliquots of 50 ml of this stock solution were then added to each well of a 96 well Microfluor "B" U bottom plate (Dynatech No. 0010107205) and incubated overnight (4°C). The coating solution was removed by aspiration and the wells were quenched for 1 hour with PBS containing 5% non-fat dry milk (150 ml/well, 4°C). The dry milk is removed by shock dumping immediately before addition of the biotinylated CS-1.

B. Labeling and binding of THP1 cells

THP1 cells were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) and grown in RPMI 1640 media containing 10% 1mM $MnCl_2$ for 20 min (37°C). Following $MnCl_2$ activation, the cells were spun down (approximately 500 g for 5 min) and resuspended twice in serum free basal media (EBM, 37°C). The cells in serum free media ($2x10^6$/ml) were then incubated with 5 mM Calcein AM for 30 min at 37°C. Following labeling, all cells are spun down (approximately 500 g for 5 min) and resuspended twice in RPMI 1640 containing 10% FBS to cleave any free calcein AM. The cells were then resuspended twice

6017260 · 122699

464

in DPBS (+1 mM $CaCl_2$ and 1 mM $MgCl_2$) containing 1 mg/ml BSA (DPBSB) and diluted to 667,000 cells/ml. Aliquots of 200 ml were added to the wells of a 96 well polypropylene transfer plate containing test compounds (10, 5, 1 and 0.1 mM), vehicle or antibodies (0.5 mg/ml) in DPBSB containing 0.1% DMSO for 30 min (37°C). The next 150 ml (100,000 cells) were removed from each well and transferred into appropriate wells of a quenched baculovirus sVCAM coated plate for 45 min (37°C). Unbound cells were removed by aspiration and the plate was washed three times with DPBSB (100 ml/well). Following the final wash, 100 ml of DPBSB was added to each well and the plate was read on a Cytofluor II fluorescent plate reader. Three readings were taken per well at an excitation of 480 and emission of 530. The results were based on the mean of duplicate determinations. The average background fluorescence of blank wells was subtracted from each sample to give a corrected fluorescence intensity value for each sample.

6017326D.122899

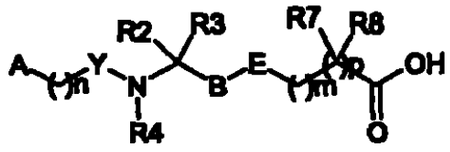
165

601736260 "12788699

WHAT IS CLAIMED IS:

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula (1.0.0):

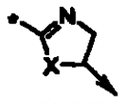


(1.0.0)

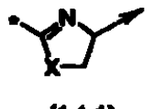
and pharmaceutically acceptable salts and other prodrug derivatives thereof, wherein:

-A is (C_1-C_8) alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl as defined herein; where said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl is optionally substituted with 0 to 3 R^9; or is a member selected from the group consisting of the following radicals: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_rO$-A^2-, A^1-$O(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, where A^1 and A^2 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocyclyl; where said aryl, alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocyclyl group is substituted with 0 to 3 R^9;

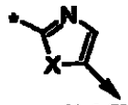
-B is a member independently selected from the group consisting of the following:



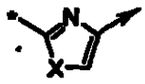
(1.1.0)



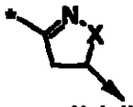
(1.1.1)



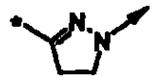
(1.1.2)



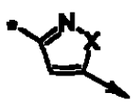
(1.1.3)



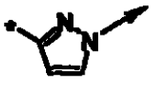
(1.1.4)



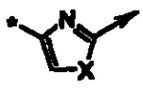
(1.1.5)



(1.1.6)

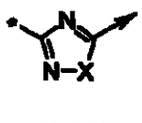


(1.1.7)

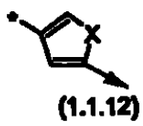


(1.1.8)

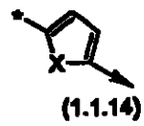

(1.1.9)

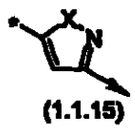

(1.1.10)

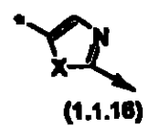

(1.1.11)

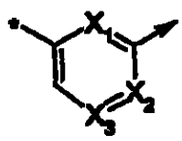

(1.1.12)

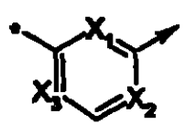

(1.1.13)

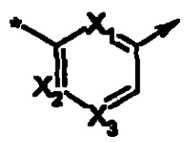

(1.1.14)

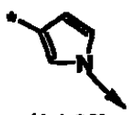

(1.1.15)

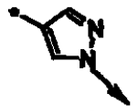

(1.1.16)

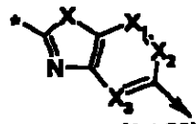

(1.1.17)


(1.1.18)


(1.1.19)


(1.1.20)


(1.1.21)


(1.1.22)

--where the symbol " * " indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.22) to the moiety "$CR^3R^{3'}$" in Formula (1.0.0); and the symbol " --> " indicates the point of attachment of the moiety represented by each partial Formula (1.1.0) through (1.1.22) to the moiety "E" in Formula (1.0.0); Each of Formula (1.1.0) through (1.1.22), with the exception of formulas (1.1.10) and (1.1.22), may be optionally substituted with R^9;

-E is a single bond; -O-; $-NR^{10}$-; -CH=CH-; -CC-; $-S(=O)_q$-; $-CR^{11}R^{12}NR^{10}$-;or $-CR^{11}R^{12}$-;

-X is -O-; -C(=O)-; $-S(=O)_q$- ; or $-NR^{10}$-;

-X^1, X^2 and X^3 are each independently selected from the group consisting of CH, CR^9 or N;

-Y is a single bond; -C(=O)-; -C(=S)-; or $-S(=O)_2$-;

-k is an integer independently selected from 0, 1 and 2;

-m is an integer independently selected from 0 and 1;

-n is an integer independently selected from 0, 1and 2;

997
60173260 - 122999

-p is an integer independently selected from 0 and 1, provided that p must be selected as 1 where B is selected as partial formula (1.1.0) through (1.1.11);

-q is an integer independently selected from 0,1 and 2;

-r is an integer independently selected from 0, 1 and 2;

-R^2 and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen; (C_1-C_8) alkyl substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_2-C_8) alkenyl substituted with 0 to 3 R^{13}; a (C_6-C_{14}) carbocyclic ring system substituted with 0 to 3 R^{13}; a heterocyclyl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_1-C_8) alkyl-OR^8 substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_1-C_8) alkyl-SR^8 substituted with 0 to 3 R^{13}; (C_1-C_8) alkyl-SO_2R^8 substituted with 0 to 3 R^{13}; a heteroaryl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{13}; an aryl ring as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{13};

- provided that -

R^2 and R^3 are each defined as above; or they are taken together as defined below; or one of them is taken together with R^4 as defined below, in which case the other has the meaning of hydrogen or methyl;

-R^2 and R^3 are taken together to form either a cycloalkyl or heterocyclyl ring substituted with 0 to 3 R^{13}; or

-R^2 or R^3 is taken together with R^4 and the carbon and nitrogen atoms to which they are respectively attached to form a heteroaryl or heterocyclyl group as defined herein, substituted with 0 to 3 R^{13};

-R^4 is hydrogen; or (C_1-C_8) alkyl optionally substituted with R^{13}; or R^4 may be taken together with either R^2 or R^3 to form a carbocyclic or heterocyclic ring;

-R^5 and R^6 are independently hydrogen; (C_1-C_8) alkyl; (C_2-C_8) alkenyl; (C_2-C_8) alkynyl; CF_3; aryl; cycloalkyl; heteroaryl; or heterocyclyl;

-R^7 is (C_1-C_8) alkyl; $(CH_2)_sOR^5$; $(CH_2)_sNR^5C(=O)R^6$; $(CH_2)_sNR^5C(=O)OR^6$; $(CH_2)_sNR^5SO_2R^6$; $(CH_2)_sNR^5R^6$; F; CF_3; OCF_3; aryl, substituted with 0 to 3 R^9; heterocyclyl, substituted with 0 to 3 R^9; heteroaryl, substituted with 0 to 3 R^9; cycloalkyl, substituted with 0 to 3 R^9; or R^7 may be taken together with R^8 to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring; or R^7 may be taken together with R^{11} to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring;

-R^8 is hydrogen; F; (C_1-C_8) alkyl or (C_1-C_8) alkoxy;

-R^9 is halogen; (C_1-C_8) alkyl; (C_1-C_8) alkoxy; (C_3-C_8) cycloalkyl; (C_3-C_8) cycloalkoxy; cyano; $(CH_2)_sOH$; $C(=O)R^5$; $(CH_2)_sC(O)NR^5R^6$; $(CH_2)_sNR^5R^6$; $(CH_2)_sNR^5SO_2R^6$; CF_3; OCF_3;

60172260 - 122696

$SO_2NR^6R^6$; $(CH_2)_mC(=O)OR^6$; when R^9 is attached to a saturated carbon atom R^9 may be =O or =S; when R^9 is attached to a sulphur atom R^9 may be =O;

$-R^{10}$ is hydrogen; $C(=O)R^6$; $C(=O)OR^6$; (C_1-C_8) alkyl; aryl; heterocyclyl; heteroaryl; cycloalkyl; or SO_2R^6;

$-R^{11}$ and R^{12} are independently hydrogen; (C_1-C_8) alkyl; hydroxy; cyano; (C_1-C_8) alkoxy; $NR^6C(=O)R^6$; $NR^6SO_2R^6$; NR^6R^6; CF_3; F; aryl; heterocyclyl; heteroaryl; cycloalkyl; cycloalkoxy; or R^{11} may be taken together with R^{12} to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring;

-and-

$-R^{13}$ is independently selected from the group consisting of halogen; CF_3; (C_1-C_8) alkyl; aryl; heteroaryl; heterocyclyl; hydroxy; cyano; (C_1-C_8) alkoxy; (C_3-C_8) cycloalkyl; (C_3-C_8) cycloalkoxy; (C_2-C_8) alkynyl; (C_2-C_8) alkenyl; $-NR^6R^6$; $-C(=O)NR^6R^6$; SO_2R^6; $C(=O)R^6$; $NR^6SO_2R^6$; $NR^6C(=O)R^6$; $C(=O)NR^6SO_2R^6$; $NR^6C(=O)OR^6$; and $SO_2NR^6R^6$.

2. A compound according to Claim 1 wherein when A is heteroaryl it is a member selected from the group consisting of furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, pyranyl, perathiazinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[*b*]furanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzo[*b*]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 4H-quinolizinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, and pyrazolo[1,5-c]triazinyl.

3. A compound according to Claim 2 wherein A is furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, indolyl, benzo[*b*]furanyl, benzimidazolyl, or quinolinyl.

4. A compound according to Claim 3 wherein A is pyridyl.

5. A compound according to Claim 1 wherein when A is heterocyclyl it is a member selected from the group consisting of oxiranyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, tetrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, benzodioxolane, and 1,3-benzodioxol-5-yl.

6. A compound according to Claim 5 wherein A is pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, or morpholinyl.

7. A compound according to Claim 1 wherein A is a radical selected from the group consisting of radicals:

A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_nO$-A^2-, A^1-$O(CH_2)_n$-

WO 01/32650 PCT/US00/29969

A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, where A^1 and A^2 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocyclyl; where said aryl, alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocyclyl group is substituted with 0 to 3 R^9.

8. A compound according to Claim 7 wherein A^1 and A^2 are both aryl or heteroaryl.

9. A compound according to Claim 8 wherein said aryl is phenyl and said heteroaryl is pyridyl, each of which is independently substituted by 0 or 1 substituent R^9 which is a member selected from the group consisting of F; Cl; F_3C-; methyl; methoxy; hydroxy; *iso*-propyl; cyclopropyloxy; and cyclopentyl.

10. A compound according to Claim 9 wherein n is the integer 1 resulting in a methylene bridge.

11. A compound according to Claim 10 wherein said component A and said methylene bridge attached thereto comprise a member selected from the group consisting of 4-hydroxyphenyl-; 3-methoxy-4-(N'-phenylurea)-phenylmethyl-; 4-(N'-phenylurea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-methylphenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-methoxyphenyl)urea)-phenylmethyl-; 3-methoxy-4-(N'-(2-methylphenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 6-methoxy-5-(N'(2-methylphenyl)urea-2-pyridylmethyl-; 4-(N'-(3-methyl-2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 3-methoxy-4-(N'-(3-methyl-2-pyridyl)urea-phenylmethyl-; 3-methoxy-4-(N'-(2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-fluorophenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-chlorophenyl)urea)-phenylmethyl-; 4-(N'-(2-chlorophenyl)urea)-3-methoxyphenylmethyl-; 4-(N'-(4-*iso*-propylphenyl)urea)-phenylmethyl-; 6-methoxy-5-(N'-(o-toluyl)urea-2-pyridylmethyl-; 4-(N'-(3-cyclopropyloxy-2-pyridyl)urea)-phenylmethyl-; and 4-(N'-(o-toluyl)urea)-pyrid-5-ylmethyl-.

12. A compound according to Claim 9 wherein Y is -C(=O)-.

13. A compound according to Claim 12 wherein for the component of Formula (1.0.0) which is $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 is hydrogen, R^2 is hydrogen, and R^3 is hydrogen.

14. A compound according to Claim 12 wherein for the component of Formula (1.0.0) which is $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 is hydrogen, R^2 is hydrogen, and R^3 is *iso*-butyl.

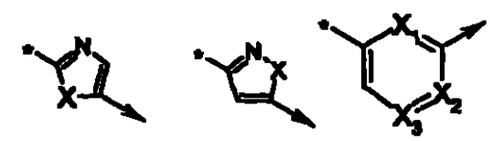
15. A compound according to Claim 12 wherein for the component of Formula (1.0.0) which is $-NR^4CR^2CR^3-$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen.

16. A compound according to Claim 12 wherein for the component of Formula (1.0.0) which is $-NR^4CR^2CR^3-$, R^2 is hydrogen, R^3 is hydrogen and R^4 is methyl.

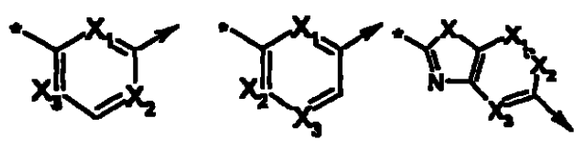
6017326D.1228899

17. A compound according to Claim 12 wherein for the component of Formula (1.0.0) which is $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 is taken together with R^2 or R^3 to form pyrrolidinyl, whereby R^4 is methylene or ethylene, one of R^2 or R^3 is hydrogen, and the other of R^2 or R^3 is ethylene or methylene.

18. A compound according to Claim 12 wherein B is a member selected from the group consisting of partial Formulas (1.1.2) (1.1.6), (1.1.17), (1.1.18), (1.1.19), and (1.1.22):



1.1.2 1.1.6 1.1.17



1.1.18 1.1.19 1.1.22

where the symbol " * "and the symbol " → "are as previously defined; X is oxygen, $S(=O)_t$ or nitrogen; and X^1, X^2 and X^3 are each independently selected from the group consisting of -CH-; $-CR^9-$; and -N-.

19. A compound according to Claim 18 where B is partial Formula (1.1.6).

20. A compound according to Claim 19 wherein in partial Formula (1.1.6), X is -O-.

21. A compound according to Claim 18 where B is partial Formula (1.1.22).

22. A compound according to Claim 21 wherein in partial Formula (1.1.22), where X is $-NR^{10}-$ where R^{10} is -H; and X^1, X^2 and X^3 are each -CH-.

23. A compound according to Claim 12 wherein p is 1; m is 0 or 1; and E is $-CR^{11}R^{12}-$.

24. A compound according to Claim 23 where p is 1; m is 0; R^{11} is -H; and R^{12} is -H.

25. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.0):

3-[2-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

WO 01/32650 PCT/US00/29899

60173260 .12/06/99

2-Acetylamino-3-[2-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[2-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[2-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-[2-[[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-thiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(2-(1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(2-(1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-thiazol-5-yl]-propionic acid

3-Acetylamino-3-[2-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-3H-imidazol-4-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[2-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl]-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-propionic acid.

28. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.1):

3-[2-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-(2-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(2-{[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl)-acetyl)-amino]-methyl}-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-thiazol-4-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(2-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(2-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl[-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-(2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-thiazol-4-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-(2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl}-4,5-dihydro-oxazol-4-yl]-propionic acid

27. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.2):

3-[2-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[2-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-oxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(2-{[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(2-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(2-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-oxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-5-yl]-propionic acid

3-Acetylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-3H-imidazol-4-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-5-yl]-propionic acid

28. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.3):

6017350.1 12999

3-[2-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-4-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[2-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-oxazol-4-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[2-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-[2-[[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl]-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[2-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[2-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-4-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-[2-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-4-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[2-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[2-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-oxazol-4-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-4-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[2-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-4-yl]-propionic acid

29. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.4):

3-[3-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

601736260 12288

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-isothiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-[1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-(3-{({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-isothiazol-5-yl)-propionic acid

3-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-propionic acid

30. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.5):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

476

2-Acetylamino-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl)-amino)-ethyl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-[[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl)-acetyl)-amino]-methyl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(3-(1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-[1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionic acid

31. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.8):

3-[3-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-Isoxazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino]-3-methyl-butyl)-Isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-amino)-ethyl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-[[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-isothiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-isoxazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-isoxazol-5-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isothiazol-5-yl}-propionic acid

3-Acetylamino-3-[5-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]- 2H-pyrazol-3-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-5-yl}-propionic acid

32. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.7):

3-[3-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{3-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl}-propionic acid

33. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.8):

3-[4-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{4-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

479

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-[[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(4-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-1H-imidazol-2-yl}-propionic acid

34. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.9):

3-[4-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{4-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-imidazol-1-yl}-propionic acid

001736D0 .1 2899

488

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-[]methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl)-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-(4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-(4-(1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-(1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-imidazol-1-yl)-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[4-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-imidazol-1-yl]-propionic acid

35. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.10):

3-[3-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-amino)-ethyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[([[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

60173260 .1 6688

601732680.1228899

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl)-acetyl)-amino]-methyl}-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(3-(1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-propionic acid

3-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]- 2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-propionic acid.

38. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.11):

3-[3-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[3-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-amino)-ethyl]-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[3-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

482

2-Allyloxycarbonylamino-3-[3-[(([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]triazol-1-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(3-{[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino)-methyl]-[1,2,4]triazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[3-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,2,4]triazol-1-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(3-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-[1,2,4]triazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(3-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-[1,2,4]triazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[3-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-(3-[[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propionic acid

2-Acetylamino-3-(3-[[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]triazol-1-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-(3-{(([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,2,4]triazol-1-yl}-propionic acid

37. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.12):

3-[4-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-furan-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[4-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

6017326D .12/6/99

483

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-[[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl]-acetyl)-amino]-methyl]-furan-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-Methyl-3-(4-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-pyrrol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-[1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl]-furan-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-methyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[4-[([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl)-methyl-amino)-methyl]-furan-2-yl]-propionic acid.

38. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.13):

3-[5-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-thiophen-3-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-furan-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-thiophen-3-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[5-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl)-amino)-ethyl]-1H-pyrrol-3-yl)-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[5-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-3-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(5-[[methyl-((4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl]-acetyl)-amino]-methyl]-furan-3-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionic acid

601736260.1 2289999

2-Formylamino-3-{5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiophen-3-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(5-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-1H-pyrrol-3-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-furan-3-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[5-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiophen-3-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-furan-3-yl}-propionic acid

39. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.14):

3-[5-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-furan-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[5-[1-(methyl-{[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-1H-pyrrol-2-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[5-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(5-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-furan-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiophen-2-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(5-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-1H-pyrrol-2-yl)-propionic acid

001736260.1 CB99

485

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-[1-((4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-furan-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-(1-([3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-thiophen-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-2-methyl-1H-pyrrol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiophen-2-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-furan-2-yl}-propionic acid

40. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.15):

3-[5-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-3-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{5-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-isoxazol-3-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[5-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-3-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(5-{[methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-isoxazol-3-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-isothiazol-3-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(5-(1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-isoxazol-3-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(5-(1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-isoxazol-3-yl)-propionic acid

6017320.1 68289

486

2-Benzenesulfonylamino-3-[5-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-isoxazol-3-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-isoxazol-3-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isothiazol-3-yl}-propionic acid

3-Acetylamino-3-{3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]- 2H-pyrazol-5-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-isoxazol-3-yl}-propionic acid

WO 01/73260 PCT/US01/10289

41. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.16):

3-[5-(1-{2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(1-{2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-{5-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl]-amino)-ethyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[5-(1-{[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Allyloxycarbonylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-{5-[(methyl-{(4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[5-(1-{[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{5-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-{5-[1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-{5-[1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-oxazol-2-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[5-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[5-(3-methyl-1-{[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-oxazol-2-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-{5-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-oxazol-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino 3-[5-({2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-methyl)-1H-imidazol-2-yl]-propionic acid

42. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formulas (1.1.17), (1.1.18) and (1.1.19):

2-Acetylamino-3-{3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-propionic acid

2-Formylamino-3-{6-[1-({3-methoxy-4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyridin-2-yl}-propionic acid

3-{4-[1-({3-Ethyl-4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrimidin-2-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-(1-{[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[3-({2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-methyl)-phenyl]-propionic acid

2-{2-[({[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyridin-4-ylmethyl}-4-methyl-pentanoic acid

3-[2-[(Methyl-[[4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-amino)-methyl]-pyridin-4-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-{4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-[1,3,5]triazin-2-yl}-propionic acid

1-{4-(1-[[6-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-2-ylmethyl]-cyclopropanecarboxylic acid

3-[3-(1-[[6-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-butyric acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-[3-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-phenyl]-propionic acid

488

2-Benzenesulfonylamino-3-[3-({[(2-methoxy-2'-methyl-biphenyl-4-yl)-acetyl]-methyl-amino}-methyl)-phenyl]-propionic acid

43. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.20):

3-[4-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-pyrrol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino}-3-methyl-butyl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[4-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-amino)-ethyl]-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-[[methyl-([4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino}-methyl}-pyrrol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-{4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-Methyl-3-(4-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrrol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrrol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrrol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrrol-1-yl}-propionic acid

2-(2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrrol-1-yl}-propionic acid.

44. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

6017326D • 09/23/99

489

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.21):

3-[4-(1-[2-[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(1-[2-[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetylamino)-3-methyl-butyl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Difluoro-3-[4-[1-(methyl-[[6-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl)-amino)-ethyl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2,2-Dimethyl-3-[4-(1-[[6-(3-phenyl-ureido)-pyridin-3-yl]-acetyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-(Butane-1-sulfonylamino)-3-(4-[]methyl-({4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-piperidin-1-yl}-acetyl)-amino]-methyl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-[4-(1-[[4-(2-methyl-benzyloxy)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Formylamino-3-[4-[1-(biphenyl-4-yl-acetyl)-pyrrolidin-2-yl]-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Methyl-3-(4-{1-[(4-o-tolyloxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-(4-{1-[(4-phenoxymethyl-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-propionic acid

2-Benzenesulfonylamino-3-[4-(1-[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Methanesulfonylamino-3-[4-(3-methyl-1-[[5-(3-o-tolyl-ureido)-pyridin-2-yl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-5-methyl-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-Acetylamino-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid

2-[2,6-Dichloro-benzoylamino)-3-[4-[({[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-pyrazol-1-yl]-propionic acid.

45. A compound according to Claim 1 wherein said compound is:

Compounds which include the moiety of partial Formula (1.1.22):

2-[({[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-benzooxazole-6-carboxylic acid

2-[1-(2-[3-Methoxy-4-[3-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-acetylamino)-3-methyl-butyl]-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

601732B0 .1228959

2-(1-{[4-(3-Pyridin-2-yl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylic acid

2-(1-{[3-Ethoxy-4-(3-pyridin-2-yl-ureido)-phenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2-yl)-benzothiazole-6-carboxylic acid

2-[({[3-Methoxy-4-(3-o-tolyl-ureido)-phenyl]-acetyl}-methyl-amino)-methyl]-benzothiazole-6-carboxylic acid

2-({[(4-Benzyloxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino}-methyl)-oxazolo[5,4-b]pyridine-5-carboxylic acid

3-Methyl-2-{1-[(4-phenoxy-phenyl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid.

46. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (1.0.0) as defined in Claim 1 together with a pharmaceutically acceptable carrier for said compound, wherein the amount of said compound present is effective for preventing, inhibiting, suppressing or reducing cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4.

47. A pharmaceutical composition according to Claim 46 additionally comprising one or more therapeutic agents.

48. A pharmaceutical composition according to Claim 47 wherein said one or more therapeutic agent or agents is or are selected from the group consisting essentially of anti-inflammatory corticosteroids; nonsteroidal anti-inflammatory agents; bronchodilators; anti-asthmatic agents; immunosuppressant agents; immunostimulants; antimetabolites; antipsoriatics; and antidiabetics.

49. A pharmaceutical composition according to Claim 48 wherein said therapeutic agent is a member selected from the group consisting essentially of theophylline, salbutamol, salmeterol, mometasone, fluticasone, azilo, montelukast, sulfasalazine, aminosalicylates; cyclosporin, FK-506, rapamycin, cyclophosphamide, methotrexate, and the interferons.

50. A method of treating or preventing an inflammatory, autoimmune or respiratory diseases by inhibiting cell adhesion and consequent or associated pathogenic processes subsequently mediated by VLA-4, comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (1.0.0) as defined in Claim 1 or a pharmaceutical composition as defined in Claim 46.

51. A method according to Claim 50 wherein said inflammatory, autoimmune or respiratory disease is a member selected from the group consisting essentially of asthma,

6017326D.12289

multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis, host rejection following organ transplantation, atherosclerosis, and other diseases mediated by or associated with VLA-4.

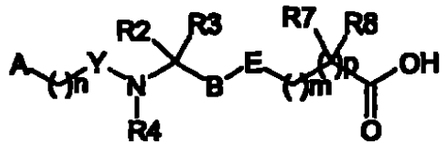
82. A compound that is converted *in vivo* to a compound of claim 1.

5

60173260 "122699

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

There is disclosed a genus of non-peptidyl compounds, wherein said compounds are VLA-4 inhibitors useful in treating inflammatory, autoimmune, and respiratory diseases, and wherein said compounds comprise a compound of Formula (1.0.0):

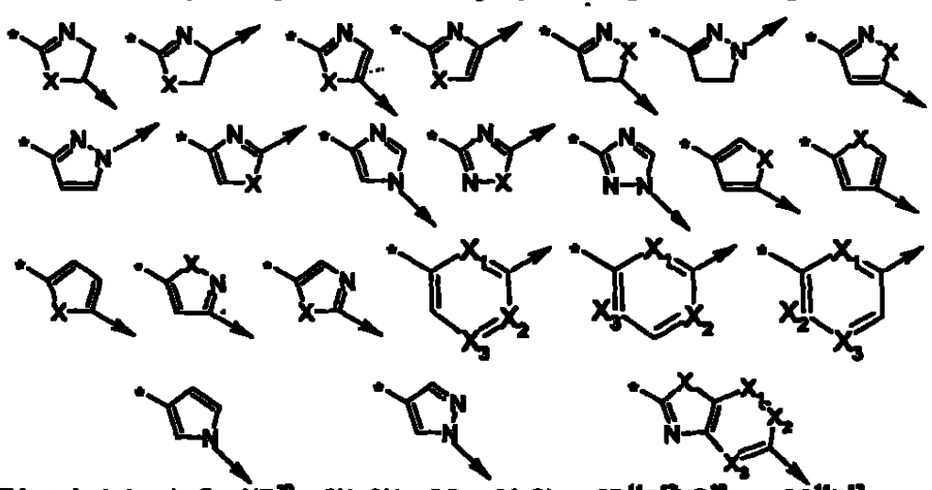


(1.0.0)

and pharmaceutically acceptable salts and other prodrug derivatives thereof, wherein:

A is (C_1-C_8) alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl optionally substituted with 0 to 3 R^6; or is a member selected from the group consisting of the following radicals: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$NH-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$O-A^2-, A^1-O$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, where A^1 and A^2 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, aryl, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocyclyl substituted with 0 to 3 R^6;

B is a member independently selected from the group consisting of the following:



E is a single bond; -O-; $-NR^{10}$-; -CH=CH-; -CC-; $-S(=O)_q$-; $-CR^{11}R^{12}NR^{10}$-;or $-CR^{11}R^{12}$-;

X is -O-; -C(=O)-; $-S(=O)_q$- ; or $-NR^{10}$-; X^1, X^2 and X^3 are each independently selected from the group consisting of CH, CR^6 or N; Y is a single bond; -C(=O)-; -C(=S)-; or $-S(=O)_2$-; R^7 is (C_1-C_8) alkyl; $(CH_2)_rOR^6$; $(CH_2)_rNR^6C(=O)R^6$; $(CH_2)_rNR^6C(=O)OR^6$; $(CH_2)_rNR^6SO_2R^6$; $(CH_2)_rNR^6R^6$; F; CF_3; OCF_3; aryl, substituted with 0 to 3 R^6; heterocyclyl, substituted with 0 to

3 R^9; heteroaryl, substituted with 0 to 3 R^9; cycloalkyl, substituted with 0 to 3 R^9; or R^7 may be taken together with R^8 to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring; or R^7 may be taken together with R^{11} to form a cycloalkyl or heterocyclyl ring; and R^8 is hydrogen; F; (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_6) alkoxy.

5

EP 1732260 A2

INHIBIDORES NO PEPTIDICOS DE LA UNION CELULAR DEPENDIENTE DE VLA-4 UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS, AUTOINMUNES Y RESPIRATORIAS

REFERENCIA A SOLICITUDES DE PATENTE EN TRAMITACION JUNTO CON LA PRESENTE

Se hace referencia en la presente a la solicitud de patente en tramitación con la presente de EE.UU. nº de serie 09/403846 (expediente de agente nº PC10112B), presentada el 26 de octubre de 1999, que es una continuación del documento de EE.UU. nº de serie 09/338832 (expediente de agente nº PC10112A), presentado el 23 de junio de 1999, que es una continuación de la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 60/091180 (expediente de agente nº PC10112) presentada el 30 de junio de 1998, y actualmente abandonada; y se hace referencia también a la correspondiente solicitud internacional PCT/IB99/00973 (expediente de agente nº PC10112A PCT), presentada el 31 de mayo de 1999, y publicada como WO 00/00477 el 6 de enero de 2000.

La presente invención se refiere a compuestos que son de estructura no peptídica y son activos como potentes inhibidores de la unión del antígeno 4 muy tardío (VLA-4, $\alpha_4\beta_1$, CD49d/CD29) a proteínas tales como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), el dominio

HepII/IIICS (región CS-1) de la fibronectina y la osteopontina. Como tales son útiles en la inhibición de la adhesión celular y de los procesos patogénicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden utilizarse en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y repiratorias, especialmente del asma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Uno de los procesos más fundamentales necesarios para la defensa normal del huésped es la circulación regulada de los leucocitos fuera de la vasculatura. Este sistema está diseñado para permitir la recirculación normal de los leucocitos, aunque debido a que posibilita una rápida extravasación de los leucocitos a los sitios de herida, es uno de los mecanismos patogénicos centrales de las enfermedades inflamatorias, respiratorias y autoinmunes en mamíferos. La adhesión celular es un factor clave en este proceso y es particularmente relevante para la presente invención respecto de la unión célula/célula y célula/matriz de células hematopoyéticas que contienen VLA-4.

El VLA-4 es un miembro de una superfamilia de

receptores macromoleculares de superficie celular, llamados integrinas, que son complejos de tipo heterodímero no covalentes constituidos por una subunidad α y una subunidad β (Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, pág. 365, 1990). Se han identificado dieciocho subunidades α diferentes y se han marcado como α_1-α_{10}, α_L, α_M, α_X, α_D, α_{LRI}, α_{IIB}, α_V y α_E; mientras que se han identificado ocho subunidades β diferentes y se han marcado como β_1-β_8. Cada molécula de integrina puede catalogarse dentro de una subfamilia basada en el tipo de sus subunidades α y β.

La integrina $\alpha_4\beta_1$, VLA-4, es una integrina que expresan constitutivamente todos los leucocitos (por ejemplo, monocitos, linfocitos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y macrófagos) excepto los leucocitos polimorfonucleares. La unión de esta integrina a uno de sus ligandos tiene una serie de funciones de adhesión y activación celulares conocidas (Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, pag. 365, 1990; Walsh et al., *Clin. and Exp. Allergy*, 25, pág. 1128, 1995, Huhtala et al., *J. Cell Biol.*, 129, pág. 867, 1995). En particular, es un receptor para la proteína de superficie celular endotelial inducible por citocina, conocida como molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1); para las formas alternativamente cortadas y empalmadas de la proteína de matriz extracelular fibronectina (FN) que

contiene el dominio CS-1 (Ruegg et al., *J. Cell Biol.*, 177, pág. 179, 1991; Wayner et al, *J. Cell Biol.*, 105, pág. 1873, 1987; Kramer et al., *J. Biol. Chem.*, 264, pág. 4684, 1989; Gehlsen et al., *Science*, 24, pág. 1228, 1988) y para la proteína de matriz extracelular osteopontina (Bayless, K.I. et al., *J. Cell Science*, 111, pág. 1165-1174, 1998). Se ha establecido la importancia de las interacciones de adhesión celular de VLA-4 mediante el uso de antagonistas de anticuerpos monoclonales (mAb) específicos de la subunidad α de VLA-4, que han demostrado que los inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 previenen o inhiben numerosas dolencias patológicas inflamatorias, respiratorias y autoinmunes (Chisholm, et al., *Eur. J. Immunol.*, 23, pág. 682, 1993; Lobb et al., *J. Clin. Invest.*, 94, pág. 1722, 1994; Richards et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 15, pág. 172, 1996; Soiluhanninen et al., *J. Neuroimmunol.*, 72, pág. 95, 1997; Sagara et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 112, pág. 287, 1997; Fryer et al., *J. Clin. Invest.*, 99, pág. 2036, 1997). Además, se ha observado la confirmación de que estos procesos patológicos pueden inhibirse con agentes diferentes de los anticuerpos en modelos animales que seguían el tratamiento con un péptido CS-1 sintético o un inhibidor peptídico de VLA-4 de molécula pequeña (Ferguson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88, pág. 8072, 1991; Wahl

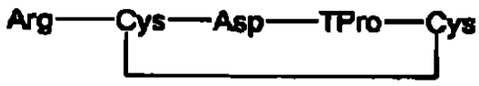
et al., *J. Clin. Invest.*, 94, pág. 655, 1994; Molossi et al., *J. Clin. Invest.*, 95, pág. 2601, 1995; Abraham et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156, pág. 696, 1997; Jackson et al., *J. Med. Chem.*, 40, pág. 3359, 1997).

3.0 DESCRIPCION DEL ESTADO DE LA TECNICA

Ya se ha indicado anteriormente la investigación de los antagonistas de mAb y antagonistas peptídicos de VLA-4 en la técnica. Al definir el sitio de unión para $\alpha_4\beta_1$, se ha observado que las células linfoides pueden unirse a dos sitios diferentes en la fibronectina (Bernardi et al., *J. Cell Biol.*, 105, pág. 489, 1987). Un componente de esta actividad de unión celular se ha identificado previamente como el tripéptido Arg-Gly-Asp (RGD), que se une a la integrina $\alpha_5\beta_1$ (VLA5). Posteriormente, se determinó la secuencia de aminoácidos mínima requerida para unirse y antagonizar la actividad del VLA-4 en leucocitos en el sitio alternativamente cortado y empalmado en la fibronectina (Humphries et al., *J. Biol. Chem.*, 266, pág. 6886, 1987; García-Pardo et al., *J. Immunol.*, 144, pág. 3361, 1990; Komoriya et al., *J. Biol. Chem.*, 266, pág. 15075, 1991). Se ha descubierto que el dominio de unión de VLA-4 a la región CS-1 de la fibronectina (FN) comprende el octapéptido: Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr, así como dos pentapéptidos que se superponen: Glu-Ile-Leu-Asp-Val

y Leu-Asp-Val-Pro-Ser. Todos estos péptidos inhiben la adhesión celular dependiente de FN, conduciendo a una primera conclusión de que la secuencia mínima de aminoácidos requerida para la inhibición sería Leu-Asp-Val (LDV). De hecho, la secuencia inhibitoria mínima LDV se ha observado que es igualmente eficaz que el fragmento CS-1 de longitud completa en la unión a la forma activada del VLA-4 (Wayner et al., *J. Cell Biol.*, 116, pág. 489, 1992).

Se cree que diversas integrinas se unen a las proteínas de matriz extracelular en el sitio de reconocimiento Arg-Gly-Asp (RGD). Se han preparado péptidos cíclicos basados en RGD que parece que inhiben tanto la unión de $\alpha_4\beta_1$ como la de $\alpha_5\beta_1$ a FN (Nowlin et al., *J. Biol. Chem.*, 268, pág. 20352, 1993, PCT/US91/04862), incluso aunque el reconocimiento primario en FN para $\alpha_4\beta_1$ sea LDV. El péptido cíclico puede representarse mediante la fórmula (0.0.1):



(0.0.1)

en la que TPro indica 4-tioprolina.

Otros inhibidores peptídicos del VLA-4 son aquellos referidos en Arrhenius et al., "CS-1 Peptidomimetics",

documento WO 95/15973, que está cedido a Cytel Corporation y está relacionado con las dos patentes de EE.UU. indicadas a continuación. Un compuesto representativo del tipo descrito es el péptido de fórmula (0.0.2):

N-fenilacetil-Leu-Asp-Phe-NCy^3

(0.0.2)

en la que NCy^3 se selecciona de, entre otros, morfolinamido, tiomorfolinamido, 4-(tiadioxo)piperidinamido y D-2-(carboxamida)pirrolidinamido, piperidinamido y piperidinamido sustituido.

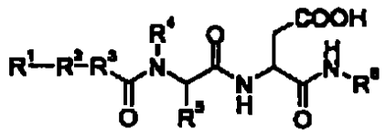
WO 95/15973...US 5821231...US 5936065...Cytel Corporation

Se decriben más trabajos de Arrhenius et al. que implican peptidomiméticos CS-1 cíclicos en el documento WO 96/06108 cedido a Cytel Corporation, que está relacionado con la patente de EE.UU. indicada a continuación.

WO 96/06108.....US 5869448.....Cytel Corporation

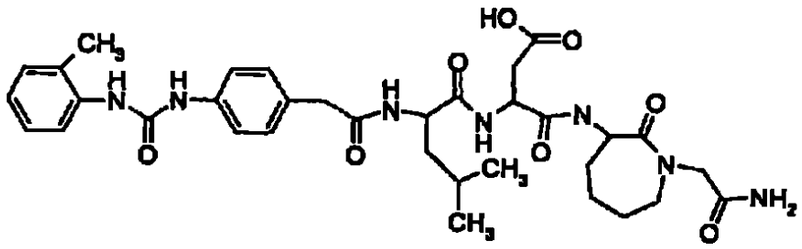
El grupo de Arrhenius ha descubierto también inhibidores no peptídicos de la unión celular dependiente de VLA-4, como se describen en He et al., documento WO 98/42656. Los inhibidores en él descritos son de fórmula

general (0.0.3):



(0.0.3)

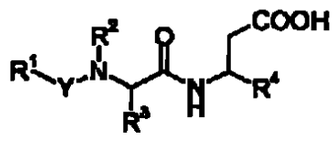
Un inhibidor típico es el representado por la fórmula (0.0.4)



(0.0.4)

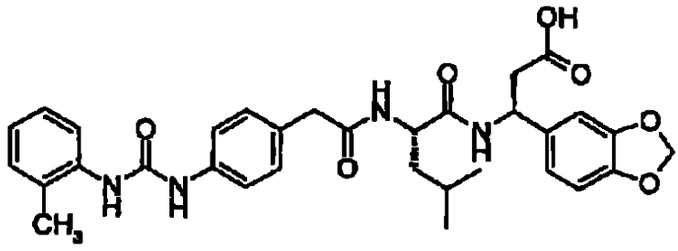
WO 98/42656.....Cytel Corporation

Se ha utilizado el tripéptido Leu-Asp-Val como núcleo de un grupo de inhibidores de adhesión celular dependiente de VLA-4 descritos en Adams et al., documento WO 96/22966, que está cedido a Biogen, Inc. Estos inhibidores pueden representarse por la fórmula (0.0.5):



(0.0.5)

en la que R^1 puede ser 4-(N'-(2-metilfenil)urea) fenilmetilo, Y puede ser C=O, R^2 puede ser H, R^3 puede ser isobutilo, y R^{14} puede ser 1,3-benzodioxol-5-ilo. Un ejemplo de un inhibidor típico de este tipo es el de fórmula (0.0.6):



(0.0.6)

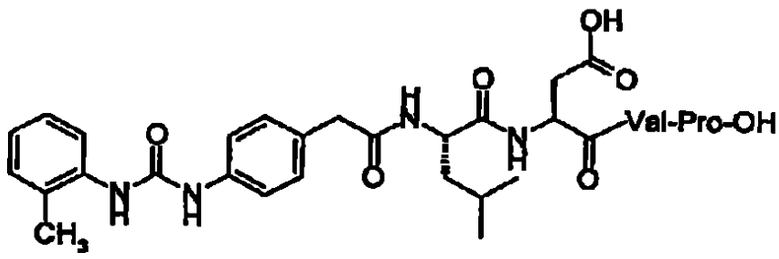
WO 96/22966.....Biogen, Inc.

El grupo de Adams ha descubierto también inhibidores de adhesión celular semipeptídicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, descritos en Lin et al., documento WO 97/03094. Estos inhibidores pueden representarse mediante la fórmula (0.0.7):

$$Z-(Y^1)-(Y^2)-(Y^3)_n-X$$

(0.0.7)

en la que Z puede ser 4-(N'-(2-metilfenil)urea)-fenilacetilo, $(Y^1)-(Y^2)-(Y^3)_n$ representa una serie de aminoácidos que forman una cadena peptídica, y X puede ser OH. Un inhibidor típico de este tipo se muestra en la fórmula (0.0.8)

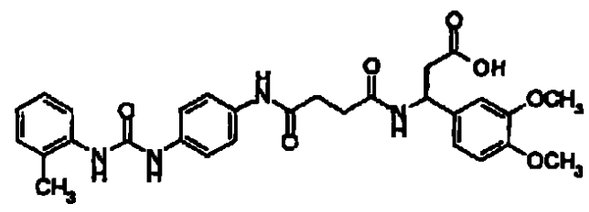


(0.0.8)

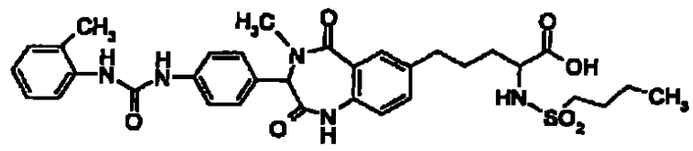
WO 97/03094....Biogen, Inc.

El grupo de Adams ha afirmado también, en Zheng et al., documento WO 98/04247, el descubrimiento de que compuestos inhibidores de la integrina ya existentes IIb/IIIa pueden convertirse en compuestos inhibidores del VLA-4, y que los compuestos inhibidores IIb/IIIa pueden preparse por combinación de una estructura de integrina de VLA-4 única con un determinante de la especificidad de IIb/IIIa. Estos inhibidores de la adhesión celular pueden considerarse que comprenden un compuesto de fórmula: A-B, comprendiendo A un determinante de especificidad de VLA-4 que no proporciona actividad inhibidora de integrina

IIb/IIIa significativa, y B es una estructura de integrina derivada de un inhibidor de IIb/IIIa. Se describe también un modelo farmacofórico tridimensional del compuesto con actividad VLA-4. Son representativos de los inhibidores así derivados los compuestos de fórmulas (0.0.9) y (0.0.10):



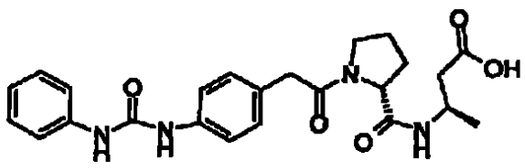
(0.0.9)



(0.0.10)

WO 98/04247.....Biogen, Inc.

Véase también Singh et al., documento WO 98/04913, que se refiere a un modelo farmacofórico tridimensional de un compuesto con actividad inhibidora de VLA-4, que comprende características definidas en una tabla de tolerancias y las tres coordenadas dimensionales x, y y z. El siguiente compuesto, representativo de los referidos, puede representarse por la fórmula (0.0.11):

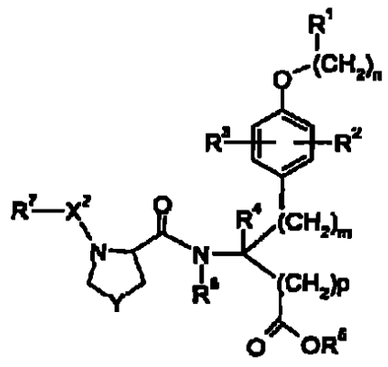


(0.0.11)

WO98/04913.

....Biogen, Inc.

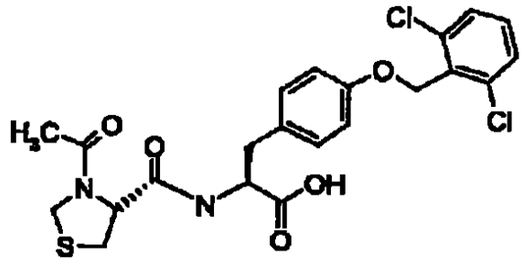
Otro tipo de inhibidor de la adhesión celular dependiente de VLA-4 es el descrito en Head et al., "Anti-inflammatory Tyrosine Derivatives", documento WO 98/54207, que puede representarse por la fórmula (0.0.12):



(0.0.12)

en la que R^1 es un grupo alquilo o aromático opcionalmente sustituido, X^2 es -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH- o $-S(=O)_2-$, y R^7 es un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido. Un compuesto típico de este tipo de inhibidores puede

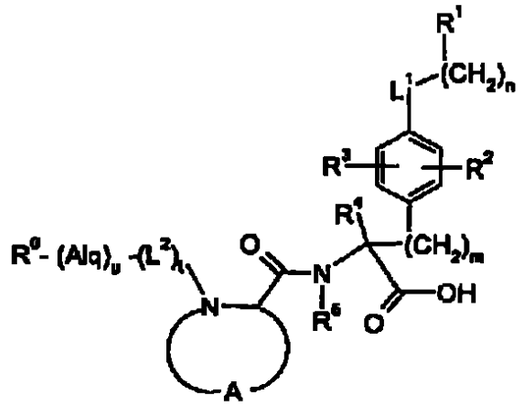
representarse por la fórmula (0.0.13):



(0.0.13)

WO 98/54207.....Celltech Therapeutics Ltd.

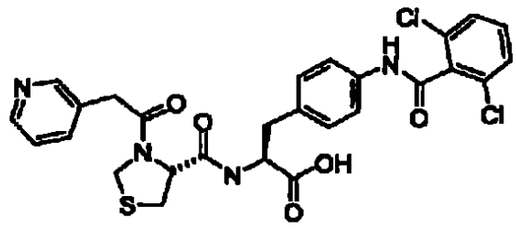
El grupo de Head ha descubierto también un grupo relacionado de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, descrito en Head et al., "Phenylalanine Derivatives Useful As Pharmaceutical Agents", documento WO 99/37618, que son de fórmula general (0.0.14):



(0.0.14)

en la que L^1 es un átomo o grupo de engarce, A es una

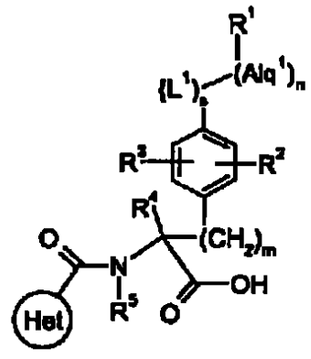
cadena $-[C(R^7)(R^8)]_p-Y-[C(R^9)(R^{10})]_q-$, y L^2 es un grupo de engarce seleccionado de $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)_2$ o $-C(=O)N(R^{11})-$. Un ejemplo de este tipo de inhibidores es el compuesto de fórmula (0.0.15):



(0.0.15)

WO 99/35163....Celltech Therapeutics, Ltd.

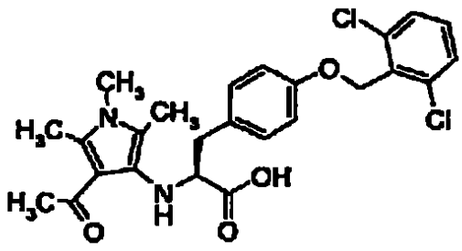
Otro grupo estrechamente relacionado de inhibidores de VLA-4 descubiertos por el grupo de Head se describe en Head et al., "Novel Phenylalanine Derivatives Useful as Integrin Antagonists", documento WO 99/37618, que se caracteriza por la fórmula general (0.0.16):



(0.0.16)

Un ejemplo representativo de estos compuestos

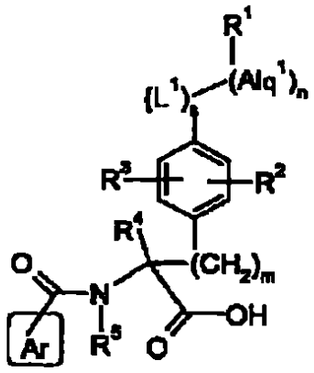
inhibidores es el de fórmula (0.0.17):



(0.0.17)

WO 99/37618.....Celltech Therapeutics, Ltd.

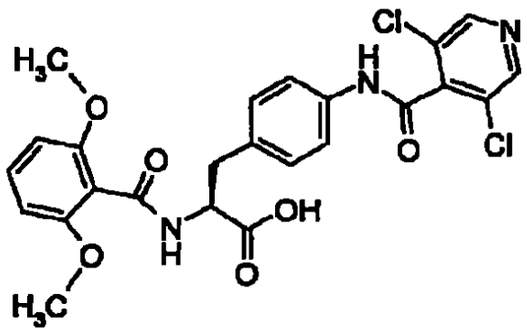
Otro grupo más de compuestos relacionados descubiertos por el grupo de Head que son inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 se describe en Head et al., "Phenylalanine Derivatives As Inhibitors of Alpha4 Integrins", documento 99/43642, y puede caracterizarse por la fórmula general (0.0.18):



(0.0.18)

Los inhibidores del tipo descrito se ilustran mediante

la fórmula (0.0.19):



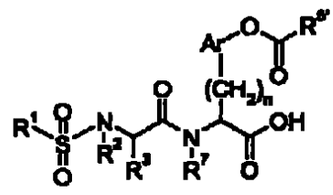
(0.0.19)

WO 99/43642....Celltech Therapeutics, Ltd.

También se ha realizado un trabajo anterior en el descubrimiento de la adhesión celular dependiente de VLA-4 por parte de Plesii y Thorsett y sus colaboradores, por ejemplo, como se decribe en Thorsett et al., "Inhibitors of Leukocyte Adhesion", documento WO 96/01544, cedido a Athena Neurosciences, Inc. Estos inhibidores comprenden inhibidores que bloquean la adhesión celular mediada por VLA-4 y se utilizan para tratar una serie de enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades cerebrales inflamatorias.

También se han descubierto inhibidores no peptídicos, es decir, moléculas pequeñas inhibidoras de VLA-4 por parte del grupo de Pleiss y Thorsett, por ejemplo como se describe en Thorsett "Carbamoyloxy Compounds Which Inhibit

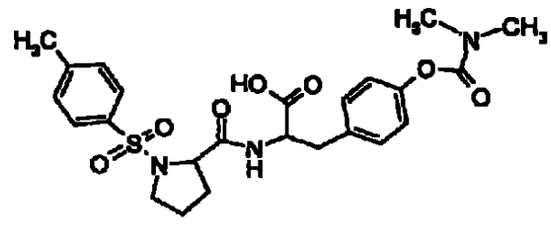
Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06390, cedido a Athena Neurosciences, Inc. Los inhibidores de este tipo pueden representarse por la fórmula general (0.0.20):



(0.0.20)

en la que R^1 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos; R^2 se define de forma similar a R^1 y puede combinarse con éste y el resto $-S(=O)_2-$ para formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R^3 se define de forma similar a R^1 y se toma opcionalmente con el átomo de nitrógeno unido a R^2 y el átomo de carbono unido a R^3 para formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido; R^7 es -H o alquilo, Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y $R^{5'}$ es $-O-Z-NR^8R^{8'}$ o $-O-Z-R^{12}$, en el que Z es $-C(=O)-$ o $-S(=O)_2$, R^8 y $R^{8'}$ son -H o alquilo, cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^8 y $R^{8'}$ pueden unirse para formar un heterociclo opcionalmente sustituido, y R^{12} es un heterociclo opcionalmente sustituido.

Un ejemplo representativo de los inhibidores de VLA-4 anteriormente descritos es el compuesto de fórmula (0.0.21):



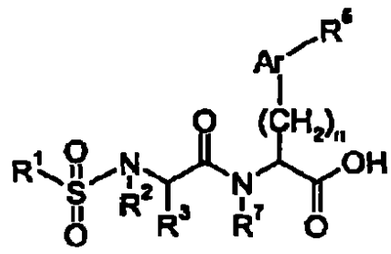
(0.0.21)

WO 99/06390....Athena Neurosciences, Inc.

En Yednock y Pleiss, "Alpha-9 Integrin Antagonists and Anti-inflammatory Compositions thereof", documento WO 99/06391 cedido a Athena Neurosciences, se describe el uso de los compuestos inhibidores del documento WO 99/06390 anteriormente citado en procedimientos de tratamiento de dolencias que implican la unión de α-9 integrina, particularmente la adhesión de macrófagos o neutrófilos. Las dolencias que se indican como susceptibles de tratamiento incluyen hiperrespuesta y oclusión de las vías respiratorias, que aparecen junto con asma crónica, proliferación celular de músculo liso en aterosclerosis, oclusión vascular a continuación de angioplastia, fibrosis y cicatrización glomerular como resultado de enfermedad renal, estenosis aórtica, hipertrofia de las membranas sinoviales en artritis reumatoide e inflamación y

cicatrización que aparecen con la progresión de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn.

El grupo de Thorsett y Pleiss ha descubierto un grupo de inhibidores de VLA-4 que se describe en Thorsett et al. "Substituted Phenylalanine Type Compounds Which Inhibit Leukocye Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06431 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation, que puede representarse por la fórmula general (0.0.22):

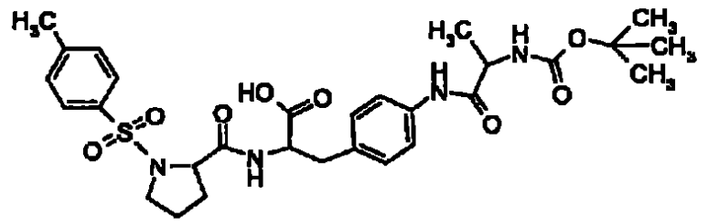


(0.0.22)

en la que R^1, R^2, R^3, R^7 y Ar tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente respecto del documento WO 99/06390; y R^5 es un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo constituido por -NHC(=O)R, alcoxiarilo, arilo, heteroarilo, -NRR', alcoxi-NRR', alquenilo, alquinilo, ariloxi, heteroariloxi, alcoxiheterociclilo, O-heterociclilo, tetrazolilo, $-NRS(=O)_2$-alquilo, alquenilsulfonilamino,

alquinilsulfonilamino, alcoxi, amidina, -C(=O)NRR', -NRC(=O)R', -S(=O)$_2$-arilo, S(=O)$_2$-heteroarilo, -NRC(=O)NRR', -NRC(=O)OR', aminocarbonil-(N-formilheterociclilo) y alquil-(C=O)NH-heterociclilo.

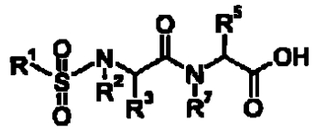
Un compuesto que ilustra el tipo de inhibidores de VLA-4 descrito es el de fórmula (0.0.23):



(0.0.23)

WO 99/06431.....Athena Neurosciences, Inc.

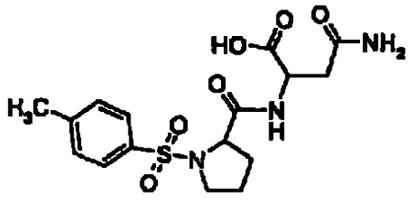
Se describe un grupo de compuestos inhibidores relacionado que ha sido descubierto también por el grupo de Thorsett y Pleiss en Thorsett et al., "Dipeptide and Related Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06432 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.24):



(0.0.24)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390 y WO 99/06431, y R^5 es -ALQ-X o =CH-Y, estando definidos X e Y para significar una amplia variedad de grupos, todos ellos opcionalmente sustituidos.

Un ejemplo de este tipo de inhibidor de VLA-4 es el compuesto de fórmula (0.0.25):

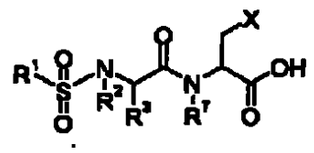


(0.0.25)

WO 99/06432....Athena Neurosciences, Inc.

Otro grupo de compuestos inhibidores de VLA-4 relacionado que ha sido descubierto también por el grupo de Thorsett y Pleiss se describe en Dappen et al, "Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06433, cedido a Athena

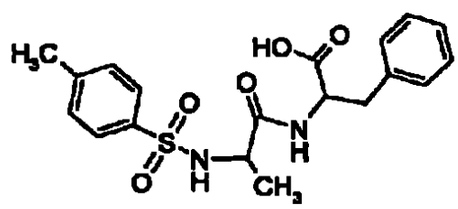
Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.26):



(0.0.26)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431 y WO 99/06432; y X es -H, -OH, acilamino, -C(=O)OH y alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, ariloxiarilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, carboxiarilo, carboxiheteroarilo, carboxiheterociclilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

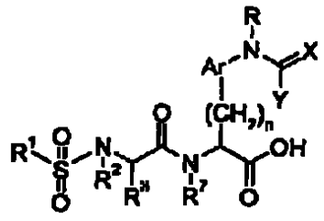
El tipo de inhibidor de VLA-4 descrito en el párrafo inmediatamente anterior puede representarse por el compuesto de fórmula (0.0.27):



(0.0.27)

WO 99/06433....Athena Neurosciences, Inc.

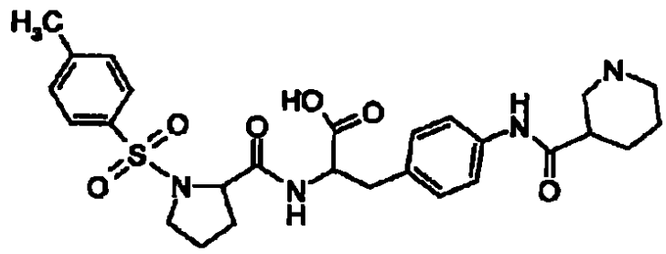
Otro grupo más de compuestos inhibidores de VLA-4 relacionados que ha sido descubierto por el grupo de Thorsett y Pleiss se describe en Ashwell et al., "4-Amino-Phenylalanine Type Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06434 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a Americam Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.28):



(0.0.28)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432 y WO 99/06433; y R es -H, alquilo o arilo; X es O, S o NR; e Y es NRR' o heterociclo, y todos ellos estan opcionalmente sustituidos con una amplia variedad de grupos.

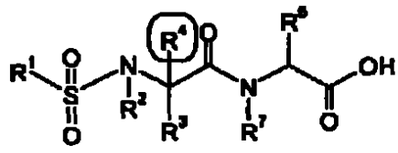
Este otro tipo de inhibidor de VLA-4 puede ilustrarse mediante el compuesto de fórmula (0.0.29)



(0.0.29)

WO 99/06434.....Athena Neurosciences, Inc.

Otro grupo de inhibidores de VLA-4 estructuralmente relacionados con los grupos de inhibidores de VLA-4 descritos anteriormente, que ha sido descubierto por el grupo de Thorsett y Pleiss, se describe en Thorsett et al., "Dipeptide Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06435 cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.30).

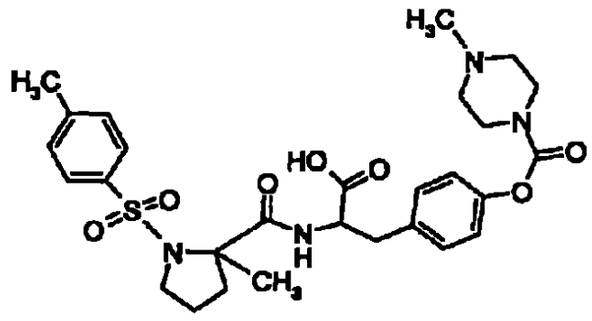


(0.0.30)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO

99/06433 y WO 99/06434; R^3 tiene sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto del documento WO 99/06432; y R^4 es -H, y alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^1 y R^2 pueden tomarse conjuntamente, o R^2 y R^3 pueden tomarse conjuntamente, o R^3 y R^4 pueden tomarse conjuntamente para formar grupos cicloalquilo o heterociclilo.

Este tipo de inhibidor de VLA-4 puede ilustrarse mediante el compuesto de fórmula (0.0.31):

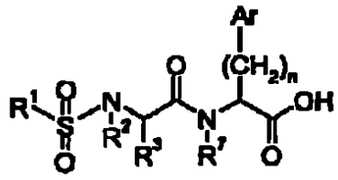


(0.0.31)

WO 99/06435.....Athena Neurosciences, Inc.

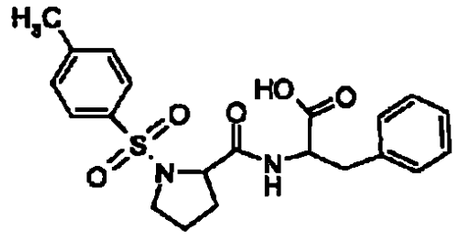
Otro grupo estructuralmente relacionado más de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, que ha sido descubierto por el grupo de Thorsett y Pleiss, se describe en Thorsett et al. "Benzyl Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento

WO 99/06436, cedido a Athena Neurosciences, Inc. y a American Home Products Corporation. Los compuestos inhibidores de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.32):



(0.0.32)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen sustancialmente el mismo significado que el descrito anteriormente con respecto de los documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO 99/06433 y WO 99/06434, y Ar es arilo o heteroarilo. Este tipo de inhibidor de VLA-4 puede ilustrarse mediante el compuesto de fórmula (0.0.33) :

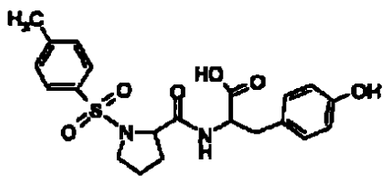


(0.0.33).

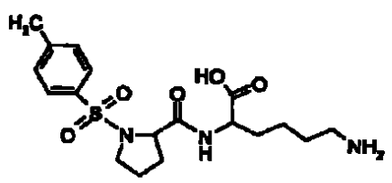
WO 99/06436.....Athena Neurosciences, Inc.

Existe otra descripción de compuestos relacionados estructuralmente con los descritos anteriormente en los

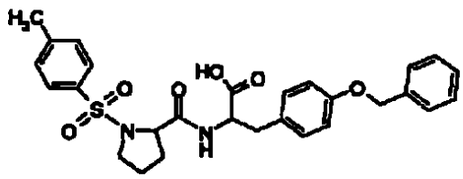
documentos WO 99/06390, WO 99/06431, WO 99/06432, WO 99/06433, WO 99/06434, WO 99/06435 y WO 99/06436, pero que se distinguen de ellos por múltiples salvedades, que se describen en Thorsett et al., "Sulfonylated Dipeptide Compounds Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4", documento WO 99/06437. Tres de dichos compuestos inhibidores son aquellos de fórmulas (0.0.34) a (0.0.36).



(0.0.34)



(0.0.35)

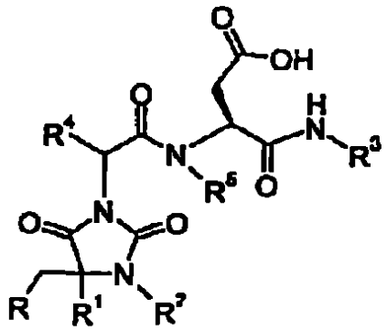


(0.0.36)

WO 99/06437....Athena Neurosciences, Inc.

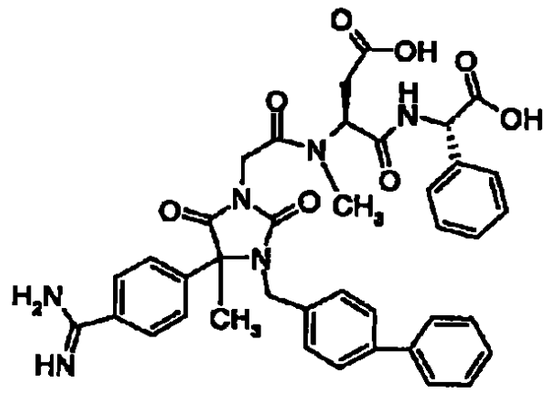
El grupo de Stilz y Wehner ha descubierto una clase diferente de compuestos que poseen actividad inhibitoria con respecto a la adhesión celular mediada por VLA-4. Estos compuestos inhibidores se describen, por ejemplo, en Stilz et al., "5-Ring Heterocycles As Inhibitors of Leukocyte Adhesion and As VLA-4 Antagonists", documento EP 842943

cedido a Hoechst AG, que puede caracterizarse por la fórmula general (0.0.37):



(0.0.37)

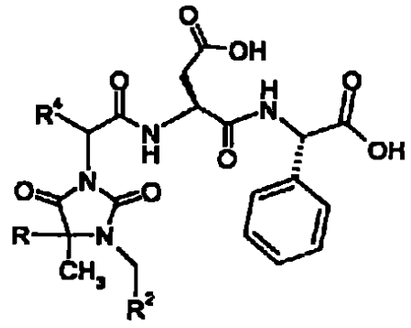
en la que R es 4-amidofenilo, 4-guanidinofenilo, 4-aminometilfenilo, 3-aminopropilo o 3-guanidinopropilo; R^1 es metilo o bencilo; R^2 es -H, metilo, etilo, bencilo opcionalmente sustituido o naftilmetilo; R^3 es un mono-, di- o tripéptido; R^4 es -H, metilo o butilo; y R^5 es -H, alquilo, cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido. Un compuesto representativo que entra dentro del alcance de la clase anteriormente citada de inhibidores de VLA-4 es el de fórmula (0.0.38):



(0.0.38)

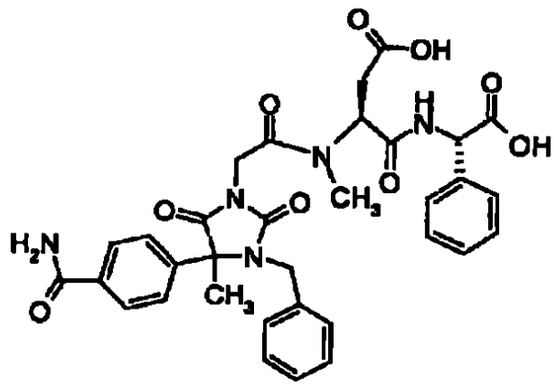
EP 842943.....Hoechst AG

El grupo de Stilz y Wehner ha descubierto también compuestos inhibidores que son estructuralmente parecidos a los descritos en el documento anteriormente citado EP 842943, y que se describen en Stilz et al. "Heterocycles As Inhibitors of Leukocyte Adhesion and As Antagonists of VLA-4", documento EP 842944. Estos compuestos pueden caracterizarse por la fórmula general (0.0.39):



(0.0.39)

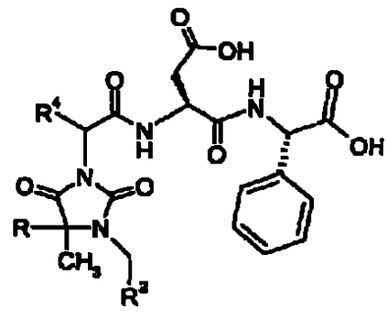
en la que R^4 es metilo o 4-R^3-fenilo, y R^3 es 4,5-dihidroimidazol-2-ilo o -C(=O)NH_2; R^2 es fenilo, piridilo o naftilo opcionalmente sustituido; y R^4 es -H, etilo, n-butilo o isobutilo. Un ejemplo representativo de este tipo de compuesto inhibidor es el de fórmula (0.0.40):



(0.0.40)

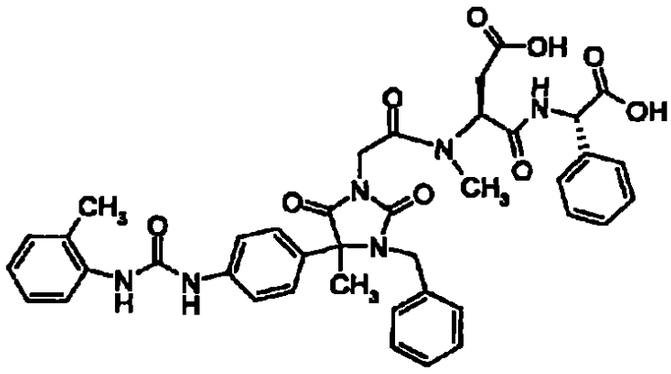
EP 842944.....Hoechst AG.

Otros compuestos inhibidores estructuralmente parecidos a aquellos del documento anteriormente descrito EP 842944, se describen en Stilz et al., EP 842945, que pueden caracterizarse por la fórmula general (0.0.41):



(0.0.41)

en la que R es 4-R^2-fenilo, y R^2 es -CN, -NO_2, -$NH_2C(=O)NH$ opcionalmente sustituido o -$NH_2C(=O)NHCH_2$; y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo representativo de este tipo de compuesto inhibidor es el del fórmula (0.0.42):

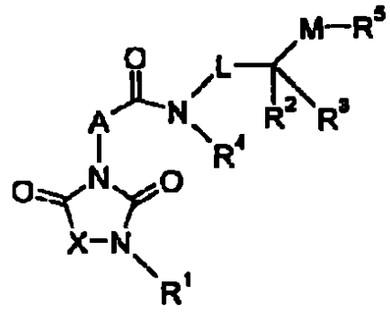


(0.0.42)

EP 842945.....Hoechst AG.

El grupo de Stilz y Wehner ha descubierto también inhibidores de la adhesión celular dependientes de VLA-4

qué se describen en Wehner et al., "Imidazolidine Derivatives with VLA-4 Antagonist Activity Useful for the Treatment of Diseases Mediated by Leukocyte Adhesion", documento EP 903353, cedido a Hoechst Marion Roussel Deutschland GmBH. Los compuestos de este tipo se caracterizan por la fórmula general (0.0.43):

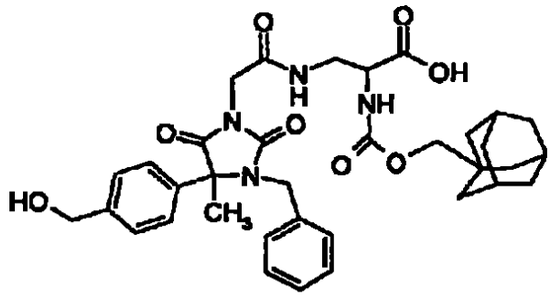


(0.0.43)

en la que A es un alquileno, alquenileno, fenileno, -fenilalquileno o alquilenfenilo- opcionalmente sustituido; L y M son un enlace o $-CH_2-$; X es $-CH(R^7)-$ o $-C(=CHR^7)-$ opcionalmente sustituido, siendo R^7 un alquilo, fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, indazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido; R^1 es -H, cicloalquilo, alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^6$ o $-SO_2R^6$, siendo R^6 un -H, cicloalquilo, alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; R^2 es $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$ o $-C(=O)OH$; R^3 es -H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo; y R^5 es $-C(=O)OH$, tetrazolilo,

$-SO_3H$ o $-SO_2NH_2$.

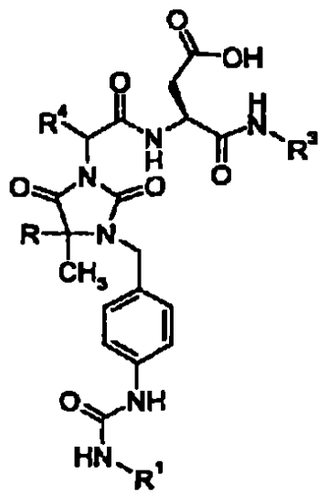
Un inhibidor de VLA-4 típico que entra dentro de la clase de compuestos anteriormente descrita se ilustra mediante la fórmula (0.0.44):



(0.0.44).

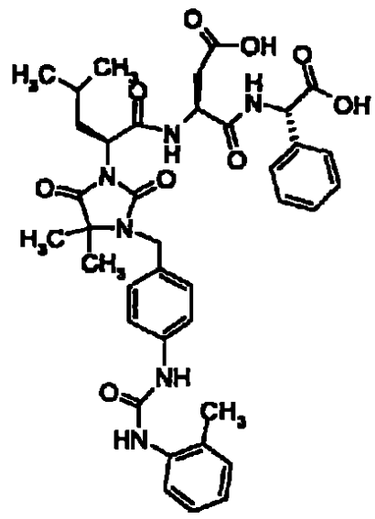
EP 903353.....Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH

Otro grupo de compuestos inhibidores estrechamente relacionados con la estructura de los anteriormente descritos, ha sido descubierto por el grupo de Stilz y Wehner y se describe en Wehner et al, "Substituted Imidazolidine Derivatives with VLA-4 Antagonist Activity", documento EP 918059. El citado grupo puede ilustrarse mediante la fórmula general (0.0.45):



(0.0.45)

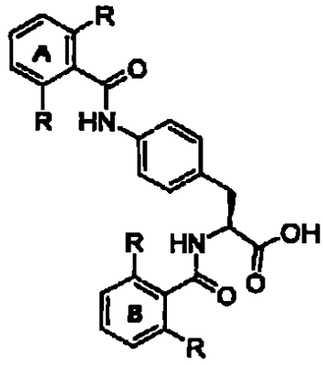
en la que R es metilo o fenilo, R^1 es terc-butilo, propilo, isopropilo, bencilo, ciclohexilo o fenilo opcionalmente sustituido, R^3 es adamantilo, $-CH(CH_3)CH_2C(C=O)OH$, $-CH(fenil)CH_2C(=O)OH$ o $-CH(fenil)CH_2C(=O)OH$ opcionalmente sustituido; y R^4 es -H o isobutilo. Un ejemplo de un compuesto que ilustra esta clase de inhibidores de VLA-4 es el de fórmula (0.0.46):



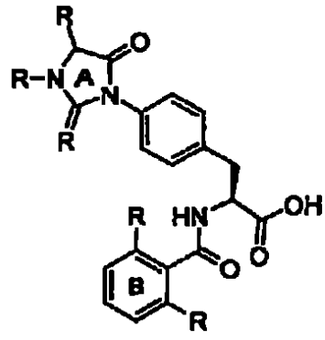
(0.0.46)

EP 918059....Hoechst Marion Roussel Deutschland GmBH.

Otra clase más de inhibidores de VLA-4 ha sido descubierta por el grupo de Chen, por ejemplo como se describe en Chen et al, "Novel B-Aroulphenylalanine Derivatives As Integrin Antagonists", documento WO 99/10312 cedido a F. Hoffman-La Roche AG. Esta clase de inhibidores puede ilustrarse mediante las fórmulas generales (0.0.47) y (0.0.48):

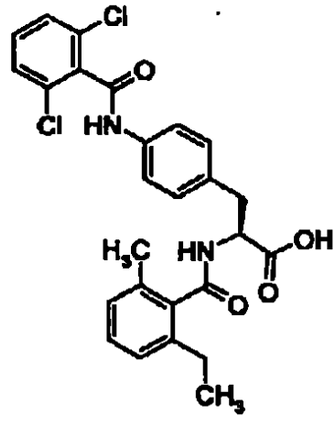


(0.0.47)



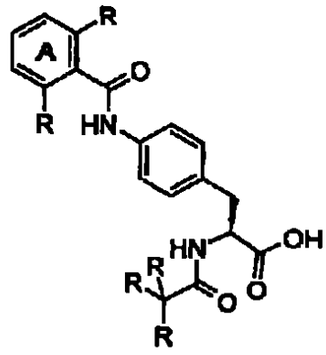
(0.0.48)

existiendo dos subclases de compuestos basados en diferentes anillos A como se muestra anteriormente. Además, los anillos A y B pueden reemplazarse por diversos heterociclos, aunque se prefiere un anillo B ortosustituido. Un ejemplo representativo de compuesto que entra dentro de esta clase de inhibidores es el de fórmula (0.0.49):

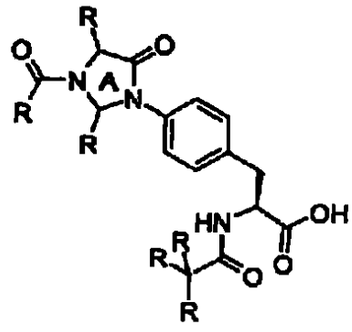


(0.0.49)

Un grupo estrechamente relacionado de inhibidores descubierto por el grupo de Chen se describe en Chen et al., documento WO 99/10313 cedido a F. Hoffman-La Roche AG, que puede ilustrarse mediante las fórmula generales (0.0.50) y (0.051):

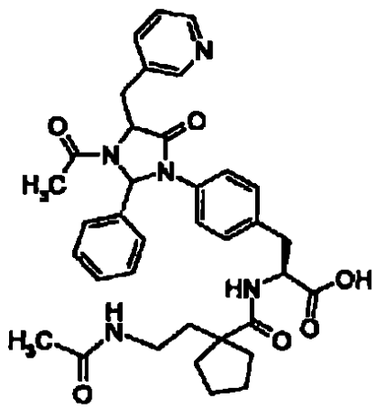


(0.0.50)



(0.0.51)

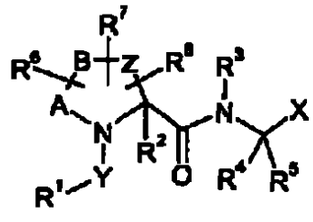
existiendo dos subclases de compuestos como se describen anteriormente en el caso de las fórmulas (0.0.47) y (0.0.48). Además, los tres grupos R unidos al engarce amida se combinan para formar un centro cuaternario. Un compuesto típico representativo de los inhibidores de VLA-4 de esta clase es el de fórmula (0.0.52):



(0.0.52)

WO 99/10313.....F. Hoffman-La Roche AG.

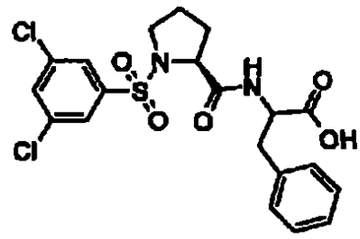
Otra clase más de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 es la descubierta por Hagmann y colaboradores, como se decribe en Durette y Hagmann, "Heterocyclic Amide Compounds as Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 98/53814, que se concedió a Merck & Co, Inc. Esta clase de compuestos puede ilustrarse mediante la fórmula general (0.0.53):



(0.0.53)

en la que X es -C(=O)OH o isóstero de ácido, Y es -C(=O) o $-S(=O)_2$; de R^1 a R^8 se seleccionan de una amplia variedad

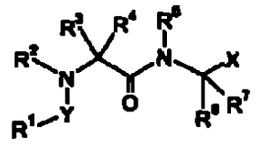
de sustituyentes bien conocidos; y A, B y Z se seleccionan de modo que proporcionan heterociclos de diferentes tipos y tamaños de anillo. Un ejemplo de un compuesto inhibidor que es representativo de esta clase es el de fórmula (0.0.54):



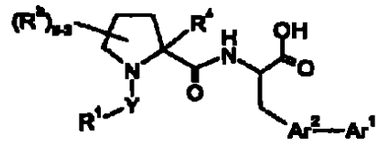
(0.0.54)

WO 99/53814....Merck & Co., Inc.

Otra clase de compuestos inhibidores estructuralmente relacionados descubiertos por el grupo de Hagmann se describe en Durette et al. "Biarylalkanoic Acids As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 98/53817 cedido a Merck & Co., que puede ilustrarse mediante las fórmulas generales (0.0.55) y (0.0.56):



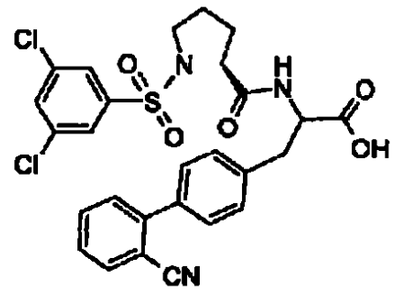
(0.0.55)



(0.0.56)

en las que X, Y y de R^1 a R^7 tienen sustancialmente el mismo

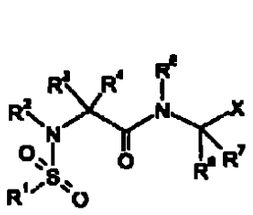
significado que el definido anteriormente para la fórmula (0.0.53), excepto porque R^2 y R^3 pueden tomarse conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N; y R^b es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo representativo de compuesto que entra dentro del alcance de esta clase de inhibidores de VLA-4 es el de fórmula (0.0.57):



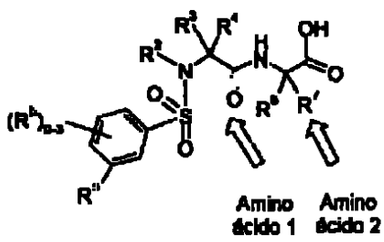
(0.0.57)

WO 98/53817.....Merck & Co., Inc.

Otra clase de compuestos inhibidores descubierta por el grupo de Hagmann, y relacionados estrechamente en cuanto a su estructura a los descritos inmediatamente antes, se describe en Durette et al,. "Sulfonamides As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 98/53818 cedido a Merck & Co., Inc. Estos compuestos pueden ilustrarse mediante las fórmulas generales (0.0.57) y (0.0.58):

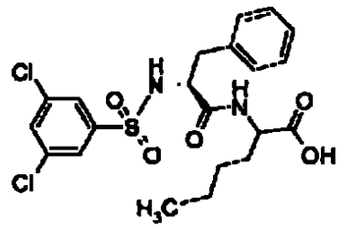


(0.0.57)



(0.0.58)

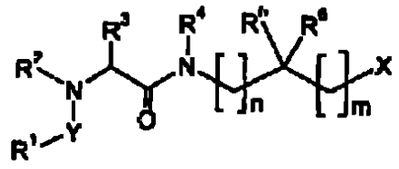
en las que R^b y de R^1 a R^7 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Un compuesto inhibidor representativo que entra dentro de la clase anteriormente descrita es el de fórmula (0.0.59):



(0.0.59)

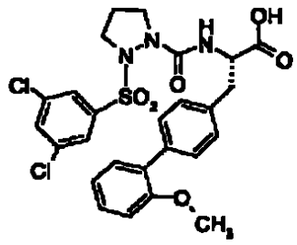
WO98/53818.....Merck & Co., Inc.

Otra clase más de compuestos inhibidores de VLA-4 estructuralmente relacionados con los descritos anteriormente ha sido descubierta por el grupo de Hagmann y se describe en Delaszlo, "Azapeptide Acids As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 99/20272. Esta clase de inhibidores puede ilustrarse mediante la fórmula general (0.0.60):

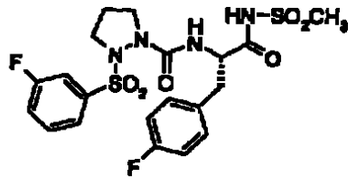


(0.0.60).

en la que m y n son de 0 a 2, y X, Y y de R^1 a R^6 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Los compuestos inhibidores representativos que entran dentro de la clase anteriormente descrita son aquellos de fórmulas (0.0.61) y (0.0.62):



(0.0.61)

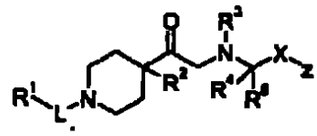


(0.0.62)

WO 99/20272.....Merck & Co., Inc.

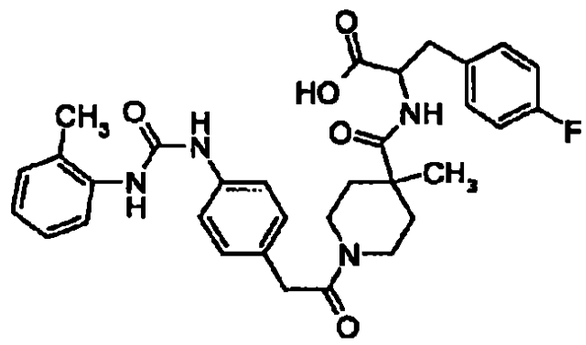
Otra clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 descubierta por el grupo de Hagmann se describe en Delaszlo y Hagmann, "4-Substituted-4-Piperidine Carboxamide Derivatives Useful in the Treatment of Asthma, Inflammation and Multiple Sclerosis", documento WO 99/25685, cedido a Merck & Co., Inc. Los compuestos de esta clase pueden ilustrarse mediante la fórmula general

(0.0.63):



(0.0.63)

en la que X es un enlace o un átomo de carbono sustituido; Z es -C(=O)OH o isóstero de ácido, L es -C(=O)-, $-S(=O)_2-$; y de R^1 a R^5 tienen sustancialmente el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Un compuesto inhibidor típico de VLA-4 de esta clase es el de fórmula (0.0.64):

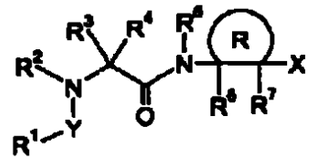


(0.0.64)

WO 99/25685.....Merck & Co., Inc.

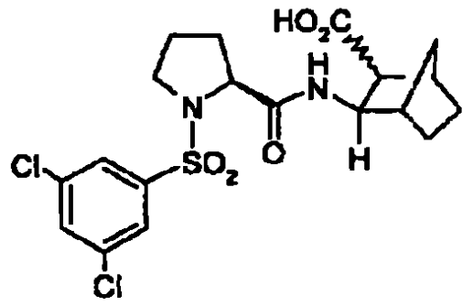
Otra clase de inhibidores de VLA-4 estrechamente relacionada en cuanto a su estructura con los descritos anteriormente se describe en Chang et al. "Cyclic Amino

Acids As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 99/26615 cedido a Merck & Co., Inc. Los compuestos inhibidores de esta clase se ilustran mediante la fórmula general (0.0.65):



(0.0.65)

en la que R indica el tamaño del anillo y X, Y y de R^1 a R^7 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor de esta clase es el de fórmula (0.0.66):

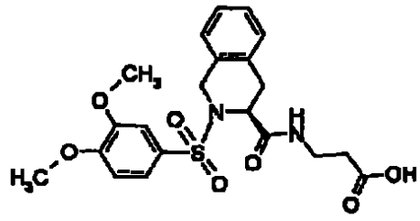


(0.0.66)

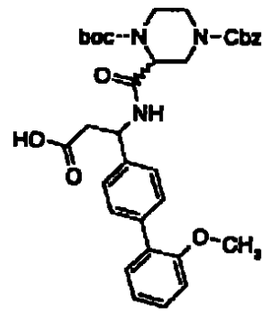
WO 99/26615.....Merck & Co., Inc.

Se ha descubierto una clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 que se diferencia de

los descritos en el documento WO 98/53814 descrito anteriormente sólo con respecto al aminoácido terminal, que es un β-aminoácido. Consiguientemente, puede hacerse referencia a la fórmula general (0.0.53) anterior. Estos β-aminoácidos se describen en Durette et al. "Substituted β-Alanine Derivatives As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 99/26921, cedido a Merck & Co., Inc. Los inhibidores típicos de este tipo se ilustran mediante las fórmulas (0.0.67) y (0.0.68):



(0.0.67)

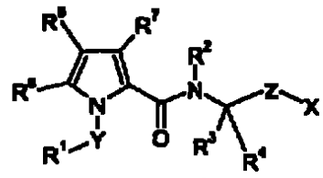


(0.0.68)

WO 99/26921.....Merck & Co., Inc.

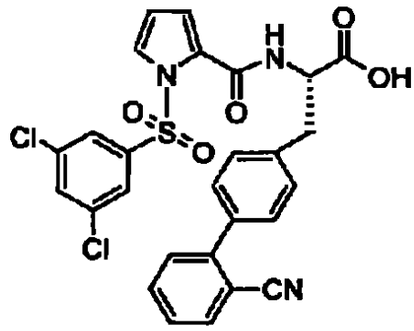
Otra clase más de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4 relacionados estructuralmente con los descritos anteriormente ha sido descubierto por el grupo de Hagmann y se describe en Chang et al. "Substituted Pyrrole Derivates As Cell Adhesion Inhibitors", documento WO 99/26922, cedido a Merck & Co., Inc. Esta clase de inhibidores se ilustra mediante la fórmula general

(0.0.69):



(0.0.69)

en la que Y y de R^1 a R^7 tienen el mismo significado que el definido anteriormente para la fórmulas (0.0.55) y (0.0.56), y X y Z tienen el mismo significado que el definido anteriormente para la fórmula (0.0.63), excepto porque los significados están invertidos debido a que -X-Z- (en 0.0.63) se ha cambiado a -Z-X- en (0.0.69). Un ejemplo de compuesto inhibidor que entra dentro de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.70):

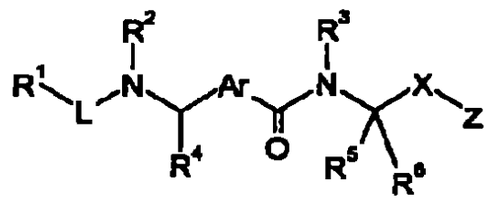


(0.0.70)

WO 99/26922....Merck & Co., Inc.

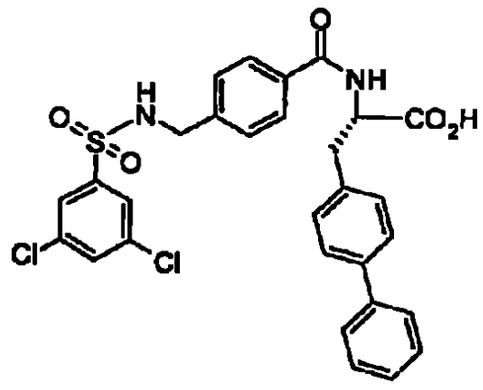
Otra clase de compuestos inhibidores de VLA-4 descubierta por el grupo de Hagman, y estrechamente

relacionada con los anteriores, es la descrita en Delaszlo y Hagmann, "Para-Aminomethylaryl Carboxamide Derivatives", documento WO 99/26923, cedido a Merck & Co., Inc., y que puede representarse mediante la fórmula general (0.0.71):



(0.0.71)

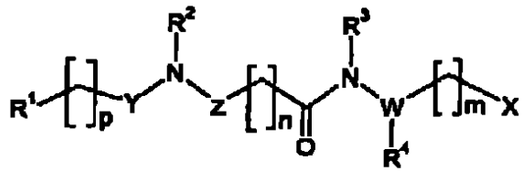
en la que L, X, Z y de R^1 a R^6 tienen sustancialmente el mismo significado que el definido anteriormente para las fórmulas (0.0.55) y (0.0.56). Ar es un resto arilo o heteroarilo 1,4 sustituido. Un compuesto típico que entra dentro del alcance de esta clase de inhibidores de VLA-4 se ilustra mediante la fórmula (0.0.72):



(0.0.72)

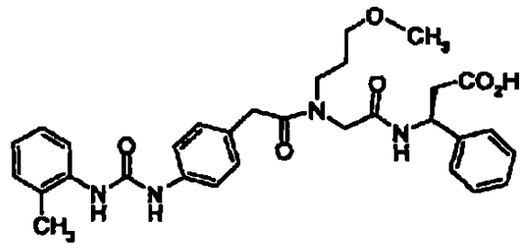
WO 99/26923....Merck & Co., Inc.

Un grupo diferente ha descubierto una nueva clase de antagonistas de VLA-4 que se describe en Wattanasin y Von Matt, "VLA-4 Antagonists", documento WO 99/37605, cedido a Novartis. Los compuestos inhibidores de esta nueva clase pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.73):



(0.0.73)

en la que Y es -C(=O)-, $-S(=O)_2-$ o $-P(=O)_2-$; Z es $-(CH_2)_n-$, -CHR- o -NR-; W es -CH- o -N-; X es -C(=O)OH o isostéro de ácido; y de R^1 a R^4 son una amplia variedad de sustituyentes habituales. Un ejemplo representativo de inhibidor de VLA-4 de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.74):

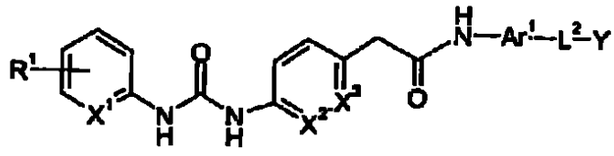


(0.0.74)

WO 99/37605....Novartis.

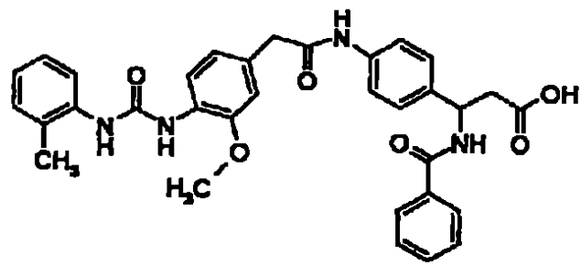
Otro grupo diferente ha descubierto otra nueva clase

de compuestos que inhiben la adhesión celular dependiente de VLA-4, que se describe en Astles et al, "Substituted Anilides and Their Use in the Treatment of Various Disease States including inflammation, arthritis and atherosclerosis", documento WO 99/23063, cedido a Rhone-Poulenc Rorer Ltd. Esta clase de inhibidores de VLA-4 puede representarse mediante la fórmula general (0.0.75):



(0.0.75).

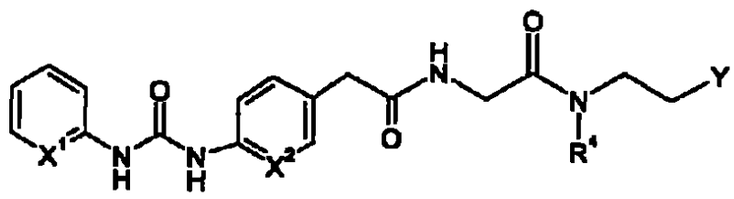
en la que X^1, X^2 y X^3 son -N- o -CR-; Ar^1 es arilo o heteroarilo; L^2 es una unión alquileno opcionalmente sustituida; Y es carboxi, un bioisóstero de ácido o -C(=O)NRR; y R^1 es -H, halo, -OH, alquilo inferior o alcoxi inferior. Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor que entra dentro de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.76):



(0.0.76)

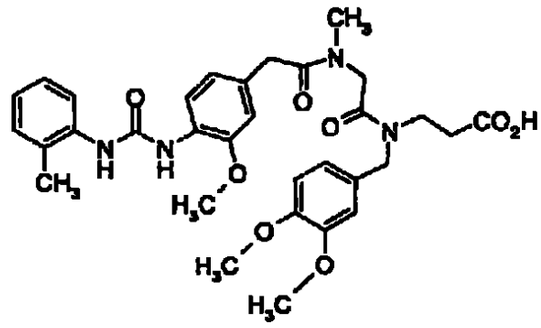
WO 99/23063....Rhone Poulenc Rorer Ltd.

Otra clase de inhibidores de VLA-4, que está estrechamente relacionada en cuanto a su estructura con los descritos inmediatamente antes, se describe en Artles et al. "Biaryl β-Alanine Derivatives Useful As VLA-4 Antagonists", documento WO 99/33789, cedido a Rhone-Poulenc Rorer Ltd. Los miembros de esta clase de inhibidores pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.77):



(0.0.77)

en la que X^1, X^2 e Y tienen el mismo significado que el definido anteriormente para la fórmula (0.0.75). R^4 es arilo o heteroarilo o alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor dentro de esta clase se ilustra mediante la fórmula (0.0.78):



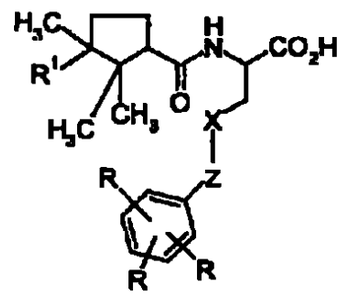
(0.0.78)

WO 99/33789.....Rhone Poulenc Rorer Ltd.

Otro grupo diferente ha descubierto también una nueva clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, que se describe en Lobl et al. "Cyclic Peptide Inhibitors of β_1 and β_2 Integrin-Mediated Adhesion", documento WO 96/40781, cedido a Tanabe Seiyaku Co., Ltd. Los inhibidores son péptidos cíclicos que contienen un ácido libre.

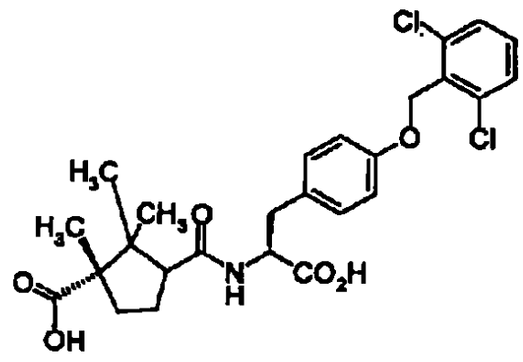
WO 96/40781.....Tanabe Siyaku Co., Ltd.

Otra clase de inhibidores de VLA-4 descubiertos por el mismo grupo se describe en Lobl et al, "Inhibitors of $\alpha_1\beta_4$ Mediated Cell Adhesion", documento WO 98/58902, cedido a Tanabe Seiyaku Co., Ltd. y a Pharmacia & Upjohn Company. Los miembros de esta otra clase de inhibidores de VLA-4 pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.79):



(0.0.79)

en la que R^1 es ácido o amida; X es fenilo y Z es amida o éter metilénico. Un ejemplo representativo de un compuesto inhibidor de esta clase es el de fórmula (0.0.80):

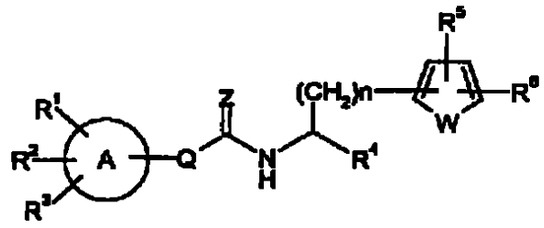


(0.0.80)

WO 98/58902.....Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

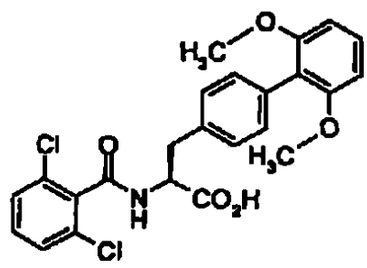
Otra clase de inhibidores de VLA-4 descubierta por el mismo grupo se describe en Sircar et al., "Inhibitors of α4 Mediated Cell Adhesion", documento WO 99/36396, cedido a Tanabe Seiyaku Co., Ltd. Los miembros de esta clase de inhibidores de VLA-4 pueden caracterizarse por la fórmula

general (0.0.81):



(0.0.81)

en la que de R^1 a R^6, excepto R^4, se seleccionan de una amplia variedad de grupos sustituyentes comunes; R^4 es ácido, isóstero de ácido o amida; A es arilo o heteroarilo; Q es un enlace, -C(=O)- o alquileno sustituido; n es de 0 a 2; y W es -O-, -S-, -CH=CH- o -N=CH-. Un miembro representativo de esta clase de inhibidores de VLA-4 se ilustra mediante la fórmula (0.0.82):



(0.0.82)

WO 99/36393.....Tanabe Siyaku Co., Ltd.

Otro grupo diferente ha descubierto también una nueva clase de inhibidores de la adhesión celular dependiente de VLA-4, que se describen en Kogan et al., "Process to

Inhibit Binding of the Integrin alpha 4 beta 1 to VCAM-1 or Fibronectin", documento WO 96/00581, cedido a Texas Biotechnology Corporation. Esta clase de antagonistas de VLA-4 comprende péptidos cíclicos de 5 a 13 residuos modelados según una porción del péptido CS1, que contiene también un ácido libre.

WO 96/00581.....Texas Biotechnology Corporation

Otro grupo diferente más ha descubierto también una nueva clase de antagonistas de VLA-4, que se describe en Dutta, "Fibronectine Adhesion Inhibitors", documento WO 95/20216 cedido a Zeneca Limited. Esta clase de inhibidores de VLA-4 comprende péptidos cíclicos que contienen un ácido libre.

WO 96/00581.....Zeneca Limited.

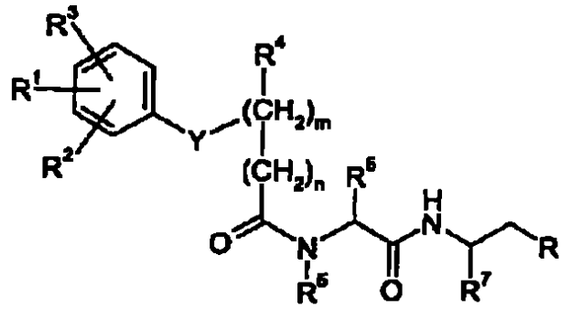
Se describe una clase relacionada de antagonistas de VLA-4 descubierta por el mismo grupo en Dutta, "Cyclic Tetrapeptide Dimers Useful As Fibronectin Inhibitors", documento WO 97/02289, cedido a Zeneca Limited. Esta clase de antagonistas de VLA-4 comprende péptidos diméricos cíclicos en los que un péptido 1 y un péptido 2, que representan independientemente un tetrapéptido, se yuxtaponen en orientación paralela o antiparalela por medio de dos restos ligantes L1 y L2,

WO 97/02289 Zeneca Limited

Otra clase relacionada de antagonistas de VLA-4 descubierta por el mismo grupo se describe en Dutta, "Cyclic Octapeptide Derivatives That Are Integrin Antagonists", documento WO 97/49731, cedido a Zeneca Limited. Esta clase de antagonistas de VLA-4 comprende una serie de octapéptidos cíclicos que contienen un ácido libre.

WO 97/49731.....Zeneca Limited

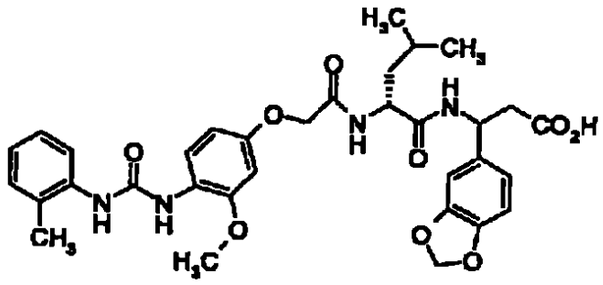
El mismo grupo ha descubierto también una clase no peptídica de antagonistas de VLA-4 que se describe en Brittain y Johnstone, "Chemical Compounds", documento WO 99/24398, cedido a Zeneca Limited. Los miembros de esta clase pueden representarse mediante la fórmula general (0.0.83).



(0.0.83)

en la que Y es -O-, -S-, o $-S(=O)_2-$; R^1 es urea; R^{II} es ácido o isóstero de ácido; y m es 0 ó 1 y cuando m es 0, entonces n es de 1 a 4, y cuando m es 1, entonces n es 0. Un miembro

representativo de esta clase de antagonistas de VLA-4 se ilustra mediante la fórmula (0.0.84):



(0.0.84)

WO 99/24398.....Zeneca Limited

Ninguna de las referencias discutidas anteriormente describe o sugiere los compuestos de la presente invención.

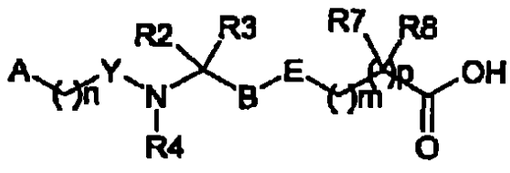
A pesar de los avances en la técnica anteriormente descritos con respecto de los inhibidores de la adhesión celular mediada por VLA-4, el experto en la técnica reconocerá rápidamente que los inhibidores peptídicos tienden a una baja absorción y un baja solubilidad y están sometidos al metabolismo in vivo (tanto sistémica como localmente cuando se administran directamente en el pulmón), reduciendo su oportunidad de afectar apreciablemente el curso de una enfermedad inflamatoria, respiratoria o autoinmune.

Aquellos de los antagonistas de VLA-4 anteriormente descritos que son no peptídicos, es decir, que pueden considerarse como moléculas pequeñas, pueden por lo tanto

evitar las tendencias de los agentes peptídicos como se discutió anteriormente. Sin embargo, para los antagonistas de VLA-4 de molécula pequeña conocidos en la técnica, como se describieron con detalle anteriormente, no se ha establecido todavía que posean niveles suficientemente altos de la potencia deseada con bajos niveles de efectos secundarios aceptables, junto con unos perfiles farmacocinéticos y de adsorción adecuadamente manejables, tales como los que posibilitarían que tales compuestos se conviertieran en agentes terapéuticos adecuados para uso en el tratamiento de las enfermedades y dolencias discutidas en la presente. Consiguientemente, existe todavía en la técnica la necesidad de agentes terapéuticos no peptídicos o semipeptídicos que puedan tratar o prevenir eficazmente dichas dolencias patológicas.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que inhiben la adhesión celular dependiente de VLA-4 en un mamífero. La presente invención se refiere por ello a un compuesto de fórmula (1.0.0):

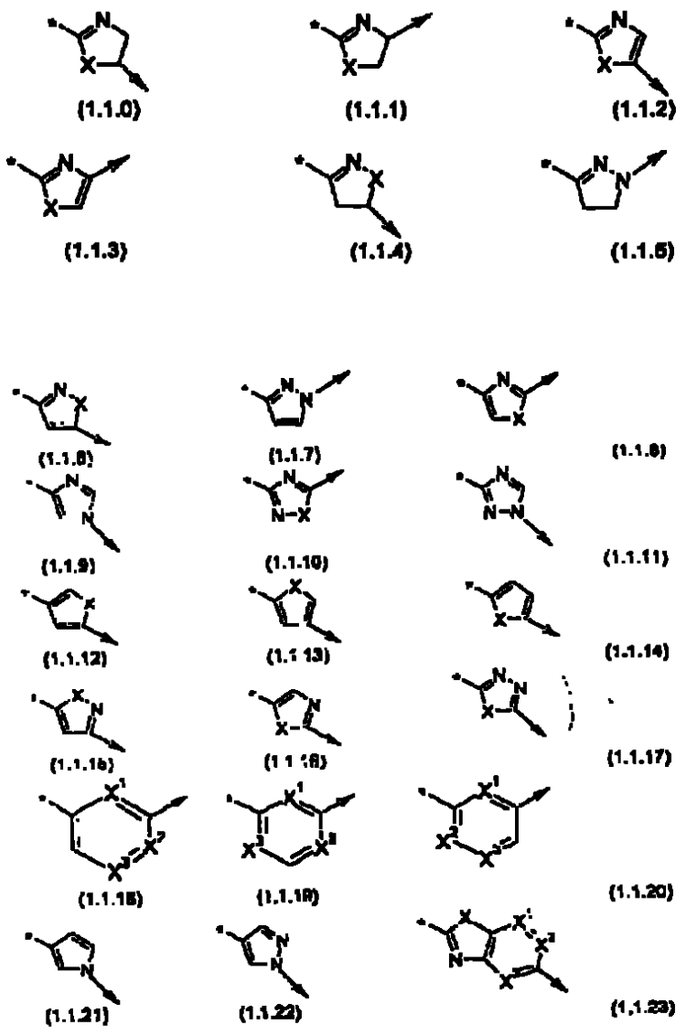


(1.0.0)

y a sales y otros derivados de profármacos de éste farmacéuticamente aceptables, en la que:

-A es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo como el definido anteriormente; estando el citado alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con 0 a 3 R^9; o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-CH(R^1)-O-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$NH-A^2-, A^1-NH$(CH_2)_r$-A^2- y A^1-$(CH_2)_r$-S(=O)$_q$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9;

-B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:



en el que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.23) al resto "CR^2R^3" de la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.23) al resto "E" de la fórmula (1.0.0). Cada una de las fórmulas (1.1.0) a

(1.1.23), con la excepción de las fórmulas (1.1.10), (1.1.17) y (1.1.23), puede estar opcionalmente sustituida con R^9;

-E es un enlace sencillo, -O-, $-NR^{10}-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-S(=O)_q-$, $-CR^{11}R^{12}NR^{10}-$, o $-CR^{11}R^{12}-$;

-X es -O-, -C(=O)-, $-S(=O)_q-$ o $-NR^{10}-$;

$-X^1$, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por CH, CR^9 o N;

-Y es un enlace sencillo, -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(=O)_2-$;

-k es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-m es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1;

-n es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-p es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1, con la condición de que p debe seleccionarse como

1 cuando B se selecciona como la fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.11);

-q es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-r es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-R^1 es alquilo (C_1-C_3) sustituido con 0 ó 1 grupos F, CF_3, OCF_3 o ciano;

-R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquenilo (C_2-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14}) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heterocíclico como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-OR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SO_2R^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heteroarilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo arilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13};

-con la condición de que-

R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, o se toman conjuntamente como se define a continuación, o uno de ellos se toma conjuntamente con R^4 como se define a continuación, en cuyo caso el otro tiene el significado de hidrógeno o metilo;

-R^2 y R^3 se toman conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{13}, o

-R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4 y los átomos de carbono y nitrógeno a los que están respectivamente unidos para formar un grupo heteroarilo o hetericiclilo, como se define en la presente, sustituido con 0 a 3 R^{13};

-R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con R^{13}, o R^4 puede tomarse conjuntamente con R^2 o R^3 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

-R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CF_3, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, estando el citado alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{13};

-R^7 es alquilo (C_1-C_6), $(CH_2)_kOR^5$, $(CH_2)_kC(=O)R^5$,

$(CH_2)_kC(=O)NR^6R^5$, $(CH_2)_kNR^6C(=O)R^5$, $(CH_2)_kNR^6C(=O)OR^5$, $(CH_2)_kNR^6SO_2R^5$, $(CH_2)_kNR^6R^5$, F, CF_3, OCF_3, arilo sustituido con 0 a 3 R^9, heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9, heteroarilo sustituido con 0 a 3 R^9, cicloalquilo sustituido con 0 a 3 R^9, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^8 para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^{11} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

-R^8 es hidrógeno, F, CN, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6);

-R^9 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), ciano, $(CH_2)_kOH$, $C(=O)R^5$, $(CH_2)_kC(O)NR^5R^6$, $(CH_2)_kNR^5R^6$, $(CH_2)_kNR^5SO_2R^6$, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^5R^6$, $(CH_2)_mC(=O)OR^5$; cuando R^9 está unido a un átomo de carbono saturado, R^9 puede ser =O o =S; cuando R^9 está unido a un átomo de azufre, R^9 puede ser =O;

-R^{10} es hidrógeno, $C(=O)R^5$, $C(=O)OR^5$, alquilo (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o SO_2R^5;

-R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), $NR^6C(=O)R^5$, $NR^6SO_2R^5$, NR^6R^5, CF_3, F, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcoxi; o R^{11} puede tomarse conjuntamente con R^{12} para

formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

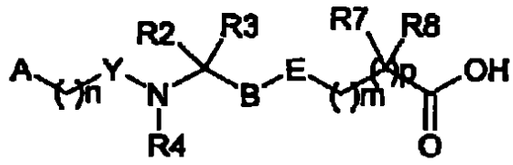
-R^{13} se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), $-NR^6R^5$, $-C(=O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $C(=O)R^5$, $NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)R^6$, $C(=O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)OR^6$ y $SO_2NR^6R^5$.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la presente invención, como se describieron anteriormente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable del(de los) citado(s) compuesto(s), siendo la cantidad presente del(de los) citado(s) compuesto(s) eficaz para prevenir, inhibir, suprimir o reducir la adhesión celular y los procesos patogénicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que, además de contener un compuesto de la presente invención, comprenden uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo constituido esencialmente por corticosteroides antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, agentes antiasmáticos y agentes inmunosupresores.

La presente invención se refiere además a un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, autoinmunes o respiratorias mediante la inhibición de la adhesión celular y de los procesos patológicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4, que comprende administrar a un mamífero necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y respiratorias, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, asma, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo del huésped después de un trasplante de órganos, aterosclerosis y otras enfermedades mediadas por el VLA-4 o asociadas a él.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la adhesión celular y los procesos patogénicos consiguientes mediados por VLA-4. Estos compuestos, que son por ello útiles en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y respiratorias, pueden ilustrarse mediante la fórmula (1.0.0):



(1.0.0)

Para los compuestos de fórmula (1.0.0), el grupo terminal identificado como A tiene el significado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9; o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales A^1-$NHC(=O)NH$-A^2-, A^1-$NHC(=O)O$-A^2-, A^1-$OC(=O)NH$-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-$NHC(=O)$-A^2-, A^1-$C(=O)NH$-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$CH(R^1)$-O-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r NH$-A^2-, A^1-$NH(CH_2)_r$-A^2- y A^1-$(CH_2)_r$-$S(=O)_q$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; estando el citado grupo arilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9.

El término "alquilo" como se utiliza con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria, y tanto si se utiliza por separado como combinado, representa un radical alquilo de cadena lineal

o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono, habitualmente de 1 a 6, pero a menudo de 1 a 4, átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no están limitados a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo.

El término "cicloalquilo" como se utiliza con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, y tanto si se utiliza por separado como combinado, representa un radical alquilo cíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo" como se utiliza con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, se entiende que representa un grupo aromático carbocíclico que es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por fenilo, naftilo, indenilo, indanilo y fluorenilo. Se prefiere, sin embargo, que cuando "A" es "arilo" sea fenilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza con

referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, se entiende que representa un grupo aromático heterocíclico que es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piranilo, paratiazinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4H-quinolizinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y pirazolo[1,5-c]triazinilo.

Sin embargo, se prefiere que cuando "A" es "heteroarilo" sea furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, benzo[b]furanilo, benzoimidazolilo o quinolinilo. Más preferiblemente "A" es piridilo.

Los términos "heterocíclico" y "heterociclilo" como

se utilizan con referencia a "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, se entiende que ambos representan un anillo carbocíclico no aromático de 3 a 10 miembros en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Están presentes preferiblemente dos heteroátomos, y más preferiblemente un heteroátomo, excepto en el caso del nitrógeno, del que pueden estar presentes 4 heteroátomos. El grupo heterociclilo puede comprender uno o dos anillos condensados, y puede incluir además un anillo arilo condensado. En un significado preferido, "heterociclilo" representa un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por oxiranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y benzodioxolano, especialmente 1,3-benzodioxol-5-ilo.

Se prefiere, sin embargo, que cuando "A" es "heterociclilo" sea pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

Cuando "A" se define como un resto seleccionado de los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo definidos anteriormente, el citado resto

puede estar sustituido con 0 a 3 R^9. La elección de "0" indica simplemente que no hay sustituyentes, siendo opcional la sustitución. Cuando se da la sustitución, preferiblemente hay dos sustituyentes, y más preferiblemente hay sólo un sustituyente.

Cuando se utiliza un sustituyente R^9, se seleccionará independientemente del grupo constituido esencialmente por halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), ciano, hidroxi, $C(=O)R^5$, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6, $NR^5SO_2R^6$, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^5R^6$, $C(=O)OR^5$; cuando R^9 está unido a un átomo de carbono saturado, R^9 puede ser =O o =S, cuando R^9 está unido a un átomo de azufre, R^9 puede ser =O; siendo R^5 y R^6 como se definen en la presente. Sin embargo, preferiblemente, existe un solo sustituyente y es F, Cl, OH, metilo, metoxi, ciclohexilo, acetilo, ciclopropiloxi o F_3C-.

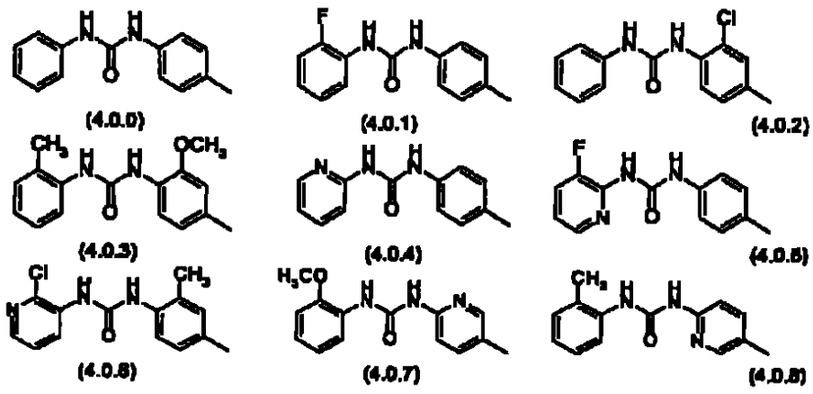
El término "alcoxi" como se utiliza con referencia a los sustituyentes "R^9" sobre el grupo "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, utilizado tanto por separado como combinado, representa un radical éter alquílico, siendo el término "alquilo" como el definido anteriormente. Los ejemplos de éteres alquílicos adecuados incluyen, pero no están

limitados a ellos, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

El término "cicloalcoxi" como se utiliza con referencia a los sustituyentes "R^9" sobre el grupo "A", así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, utilizado tanto por separado como combinado, representa un radical éter cicloalquílico, siendo el término "cicloalquilo" como el definido anteriormente. Los ejemplos de radicales cicloalcoxi adecuados incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

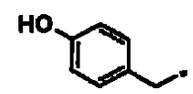
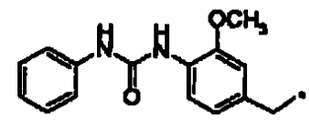
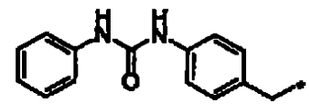
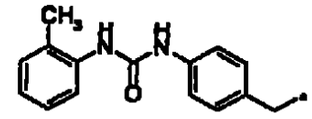
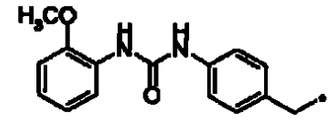
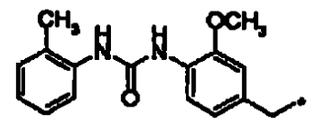
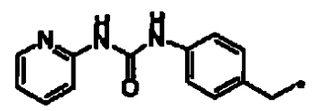
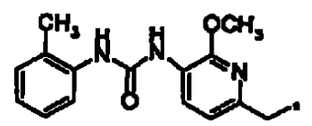
Un significado preferido de "A" es el de un radical divalente que es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$NH-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-CH(R^1)-O-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-NH-A^2-, A^1-NH$(CH_2)_r$-A^2- y A^1-$(CH_2)_r$-$S(=O)_q$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9. El grupo alquilo, cicloalquilo,

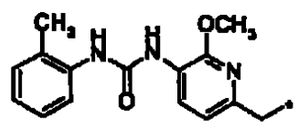
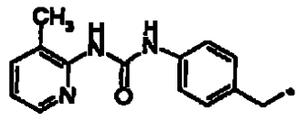
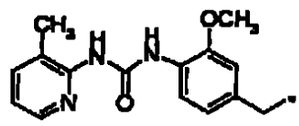
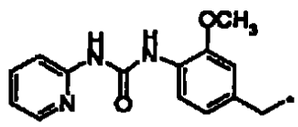
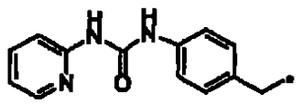
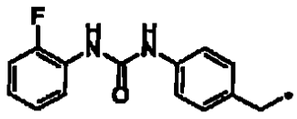
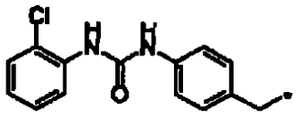
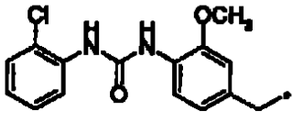
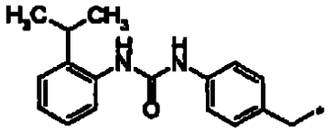
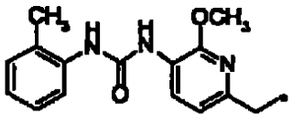
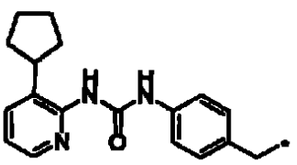
arilo, heteroarilo o heterociclilo que está unido a uno o a ambos lados del radical ureido se selecciona según las definiciones dadas anteriormente, como los 0 a 3 sustituyentes R^9. Se prefiere que un grupo arilo esté unido covalentemente a ambos lados del radical ureido, y es más preferido que este grupo arilo sea fenilo. Lo más preferido es que el citado grupo fenilo tenga un solo sustituyente que es preferiblemente F, Cl, metilo, metoxi o F_3C-. Los ejemplos de significados preferidos de "A" se muestran en las fórmulas parciales (4.0.0) a (4.0.11):

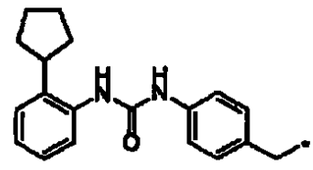
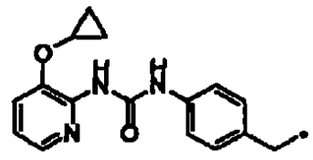
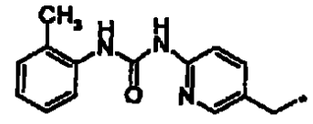
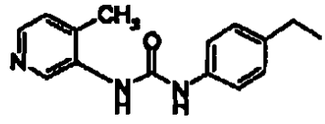
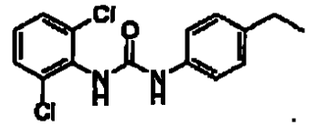
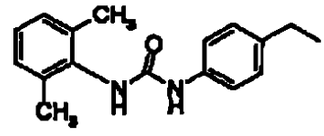


El componente de los compuestos de fórmula (1.0.0) que está inmediatamente adyacente al compuesto "A" es un enlace sencillo o un elemento de formación de puente metileno o etileno en el que n = 0, 1 ó 2, respectivamente. Se

prefiere que n=1 y que haya un puente metileno. Consiguientemente, dentro del contexto de las preferencias anteriormente citadas para el significado del componente "A", y con la adición del puente de metileno, los siguientes términos más preferidos que incluyen el componente "A", pueden representarse mediante las siguientes fórmulas parciales (4.1.0) a (4.1.23):

4-hidroxifenil-		(4.1.0)
3-metoxi-4-(N'-fenilurea)-fenilmetil-		(4.1.1)
4-(N'-fenilurea)fenilmetil-		(4.1.2)
4-[N'-(2-metilfenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.3)
4-[N'-(2-metoxifenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.4)
3-metoxi-4-[N'-(2-metilfenil)-urea]fenilmetil-		(4.1.5)
4-[N'-(2-piridil)urea]fenilmetil-		(4.1.6)
6-metoxi-5-[N'-(2-metilfenil)urea]-2-piridilmetil-		(4.1.7)

6-metoxi-5-[N'-(2-metilfenil)urea]-2-piridilmetil-		(4.1.7)
4-[N'-(3-metil-2-piridil)-urea]fenilmetil-		(4.1.8)
3-metoxi-4-[N'-(3-metil-2-piridil)-urea]fenilmetil-		(4.1.9)
3-metoxi-4-[N'-(2-piridil)urea]fenilmetil-		(4.1.10)
4-[N'-(2-piridil)urea]fenilmetil-		(4.1.11)
4-[N'-(2-fluorofenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.12)
4-[N'-(2-clorofenil)urea]-fenilmetil-		(4.1.13)
4-[N'-(2-clorofenil)urea]--3-metoxifenilmetil-		(4.1.14)
4-[N'-(4-isopropilfenil)urea]fenilmetil-		(4.1.15)
6-metoxi-5-[N'-(o-toluil)urea]-2-piridilmetil-		(4.1.16)
4-[N'-(3-ciclopentil-2-piridil)urea]fenilmetil-		(4.1.17)

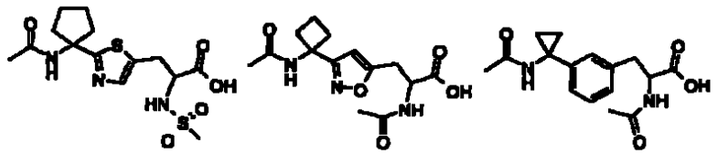
4-[N'-(2-ciclopentil)urea]-fenilmetil-		(4.1.18)
4-[N'-(3-ciclopropiloxi-2-piridil)urea]fenilmetil-		(4.1.19)
4-[N'-(o-tolil)urea]-pirid-5-ilmetil-		(4.1.20)
4-[3-(4-metilpiridin-3-il)ureido]-fenilmetil-		(4.1.21)
4-[3-(2,6-diclorofenil)ureido]-fenilmetil-		(4.1.22)
4-[3-(2,6-dimetilfenil)ureido]-fenilmetil-		(4.1.23)

Se observará además

e en las fórmulas estructurales parciales el puente de metileno preferido está unido también preferiblemente al grupo N,N'-difenilureido en relación para respecto del punto de unión del grupo ureido divalente al grupo fenilo implicado.

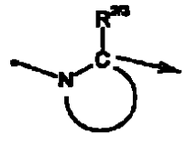
El componente "Y" de fórmula (1.0.0) puede ser -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(=O)_2-$. Sin embargo, en general, lo más preferido es que "Y" sea un resto carbonilo, es decir, que "Y" sea el resto -C(=O)-.

El siguiente componente de los compuestos de fórmula (1.0.0) es $-NR^4CR^2R^3-$. En este componente, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquenilo (C_2-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14}) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heterocíclico como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-OR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SO_2R^5 sustituido con 6 a 3 R^{13}, un anillo heteroarilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo arilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}. R^2 y R^3 pueden tomarse también conjuntamente según una definición opcional de R^2 y R^3, en cuyo caso forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{13}. Por ejemplo, cuando R^2 y R^3 se toman conjuntamente para formar un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentiloespirocíclico, los compuestos resultantes de la presente invención incluirán restos como aquellos de fórmulas parciales (1.2.0) a (1.2.2):



(1.2.0) (1.2.1) (1.2.2)

Otro subgrupo preferido de compuestos de la presente invención es el formado cuando R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4 y los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos respectivamente para formar un grupo heteroarilo o heterociclilo como se define en la presente. El citado grupo heteroarilo o heterociclilo puede a su vez estar sustituido con 0 a 3 R^{13}. Según la condición anteriormente citada, cuando R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4, el otro debe ser hidrógeno o metilo. El subgrupo puede representarse por la fórmula parcial (1.3.0) siguiente:



(1.3.0)

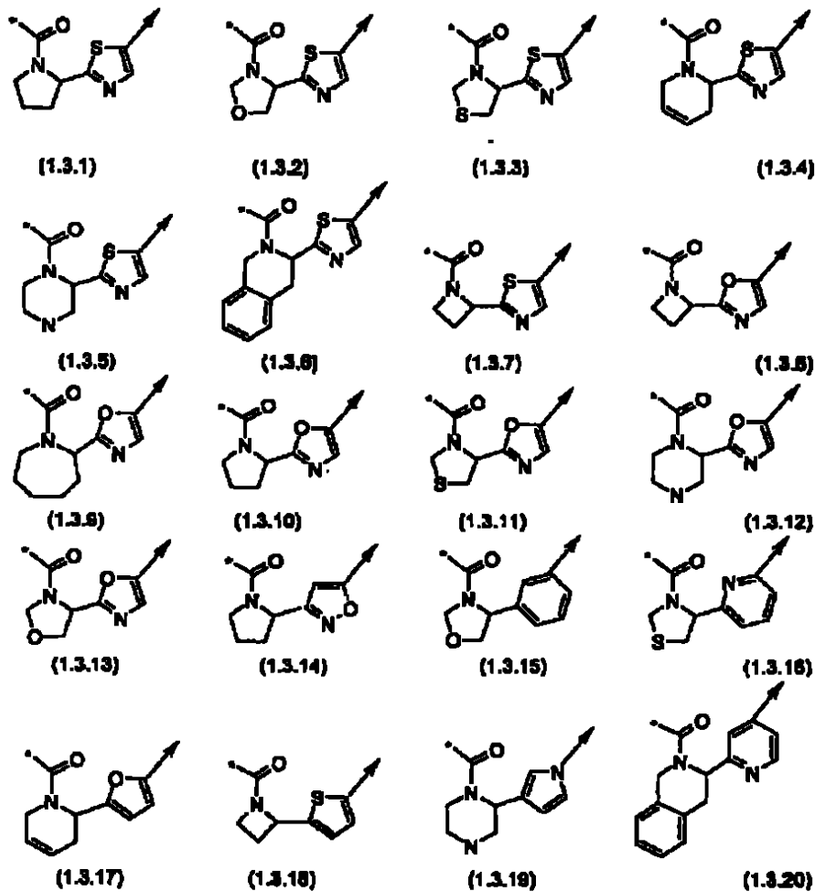
en la que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por la fórmula parcial (1.3.0) al resto "Y" en la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por la fórmula

parcial (1.3.0) a "B" en la fórmula (1.0.0), definido por las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.22). El sustituyente "$R^{2/3}$" indica la presencia del sustituyente R^2 o del sustituyente R^3. Ambos no pueden estar presentes, puesto que uno u otro ha sido ya seleccionado para tomarse conjuntamente con R^4 para formar el grupo heteroarilo o heterociclilo de fórmula parcial (1.3.0), representado a continuación:



Se comprenderá que si R^2 o R^3 está presente, tendrá el significado de hidrógeno, alquilo o metilo.

Consiguientemente, este subgrupo del grupo "-$NR^4CR^2R^3B$-" representado por la fórmula parcial (1.3.0) incluye, pero no está limitado a ellas, las realizaciones que se representan mediante las fórmulas parciales (1.3.1) a (1.3.20):



en las que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.3.1) a (1.3.20) al resto "Y" en la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.3.1) a (1.3.20) al resto "E" en la fórmula (1.0.0).

Con referencia al sustituyente opcional R^{13} que puede estar presente sobre los sustituyentes R^2 y R^3 del componente B, R^{13} no está presente cuando se selecciona "0". Se prefiere que R^{13} no esté presente o que esté presente como un solo sustituyente seleccionado de halógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), un sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14}), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), $-NR^6R^5$, $-C(=O)NR^5R^6$, SO_2R^5-, $C(=O)R^5$, $NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)R^6$, $C(=O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)OR^6$ y SO_2NR^5. Con referencia al sustituyente opcional R^{13}, pero también con referencia al resto de la presente memoria descriptiva, el término "alquinilo", por separado o combinado, representa un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no están limitados a ellos, etinilo (acetilenilo), propinilo, propargilo, butinilo, hexinilo, decinilo y similares.

Con referencia a la definición de R^{13}, el término "alquenilo" por separado o combinado representa un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no están

limitados a ellos, etenilo, E- y Z-propenilo, isopropenilo, E- y Z-butenilo, E- y Z-isobutenilo y E- y Z-pentenilo.

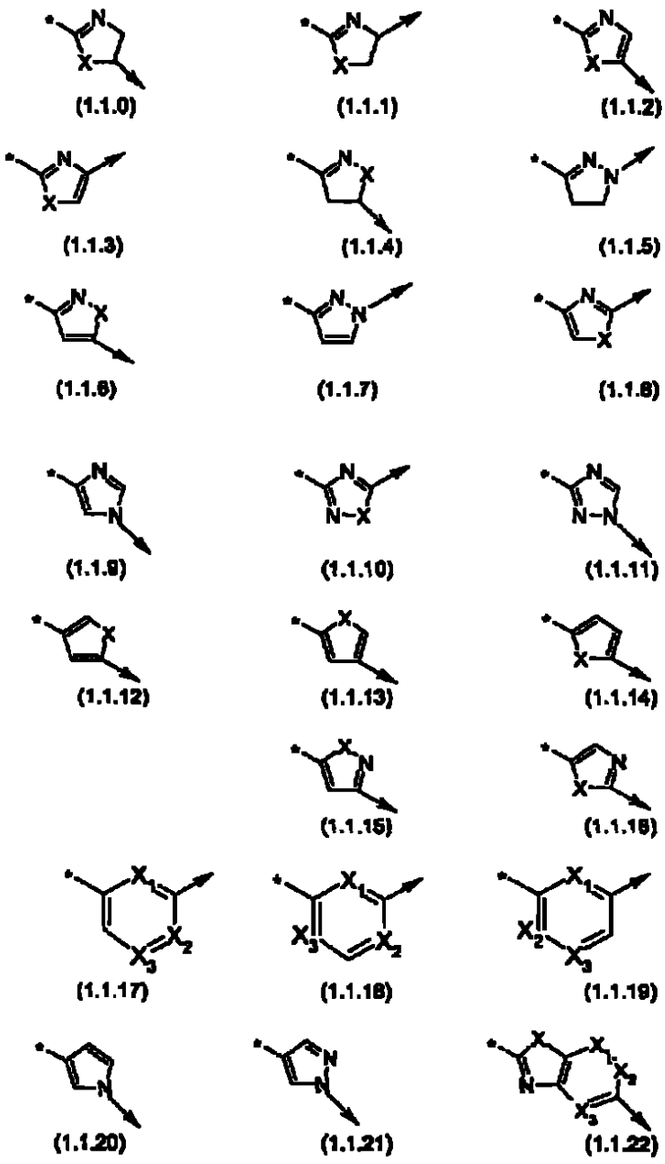
El término "sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14})" como se utiliza con referencia a R^2 y R^3, así como en otros contextos a lo largo de la presente memoria descriptiva, utilizado por separado o combinado, se entiende que representa grupos cicloalquilo y cicloalquenilo constituidos por uno, dos o tres anillos condensados que contienen un total de tres a catorce átomos de carbono. El término "cicloalquilo", a su vez, significa un radical alquilo cíclico que contiene de 3 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "cicloalquenilo", por otro lado, representa un carbociclo cíclico que contiene de 4 a 8, preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquenilo incluyen, pero no están limitados a ellos, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclopentadienilo.

Cuando están presentes dos o tres anillos condensados, uno de los anillos puede ser un sistema de anillo cicloalquilo, mientras que uno de los otros o los otros dos

anillos pueden ser sistemas de anillo cicloalquenilo.

Se prefiere que cuando uno de R^2 y R^3 sea hidrógeno, el otro se seleccione del grupo constituido esencialmente por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo e isobutilo, hidroximetilo, metoximetilo, alilo, propenilo, E- y Z-isobutenilo y E- y Z-pentenilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo, ciclohexenilmetilo, bencilo, benciloximetilo y fenoximetilo, 2-(metiltio)etilo, 3-(hidroxipropiltio)metilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 4-(acetilamino)butilo, 4-(metilsulfonilamino)butilo y 4-(etoxicarbonilamino)butilo.

El siguiente componente, el grupo "B" de los compuestos de fórmula (1.0.0), es una de las partes más importantes de la molécula y es un elemento clave para proporcionar las propiedades biológicas inesperadamente buenas que poseen los compuestos de la presente invención. El grupo "B" comprende un miembro seleccionado del grupo constituido por las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.22):



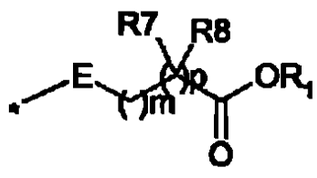
en las que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.22) al resto "CR^2R^3" en la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto

representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.22) al resto "E" en la fórmula (1.0.0).

Todas las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.22) anteriores incluidas se ilustran como fragmentos de la manera anteriormente descrita, estando indicados los puntos de unión en cada extremo de un fragmento particular por los símbolos "*" y "->".

En las fórmulas parciales anteriores que definen el componente B de los compuestos de fórmula (1.0.0), el resto "X" puede ser oxígeno, azufre (q= 0) y azufre al que están unidos dos átomos de oxígeno (q= 2), es decir sulfonilo; o NH (R^{10}= hidrógeno) o nitrógeno que está sustituido (R^{10}= alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo, heteroarilo o arilo). Se prefiere, sin embargo, que "X" sea simplemente oxígeno, azufre o NH.

Unidos al componente B en los compuestos de fórmula (1.0.0) están los elementos estructurales restantes, que pueden representarse mediante la fórmula parcial (1.4.0):



(1.4.0)

Se observará en primer lugar que el resto representado por la fórmula parcial (1.4.0) está unido directamente al componente B en el compuesto general de fórmula (1.0.0). E es un enlace sencillo, oxígeno, $-NR^{10}-$, $-CH=CH-$, o $-CR^{11}R^{12}-$.

Cuando se utiliza un sustituyente R^{10}, se seleccionará independientemente del grupo constituido esencialmente por hidrógeno, $C(=O)R^5$, alquilo (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o SO_2R^5.

Cuando se utilizan los sustituyentes R^{11} y R^{12}, se seleccionarán independientemente del grupo constituido esencialmente por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), NR^6COR^5, $NR^6SO_2R^5$, NR^6R^5, CF_3, F, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalcoxi. R^{11} puede tomarse conjuntamente con R^{12} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo. R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), CF_3, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo.

Los grupos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalcoxi ya se definieron con detalle anteriormente. Dentro del significado de estos grupos, se prefiere que R^{11} y R^{12} se seleccionen independientemente del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, metoxi, ciclopropoxi, ciclopropilo, fenilo, morfolinilo,

piperidinilo y piridilo.

En la partes de los compuestos de la presente invención representadas mediante la fórmula parcial (1.4.0) anterior, el resto E está seguido por un puente metileno opcional: $(-CH_2-)_m$, en el que m es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1.

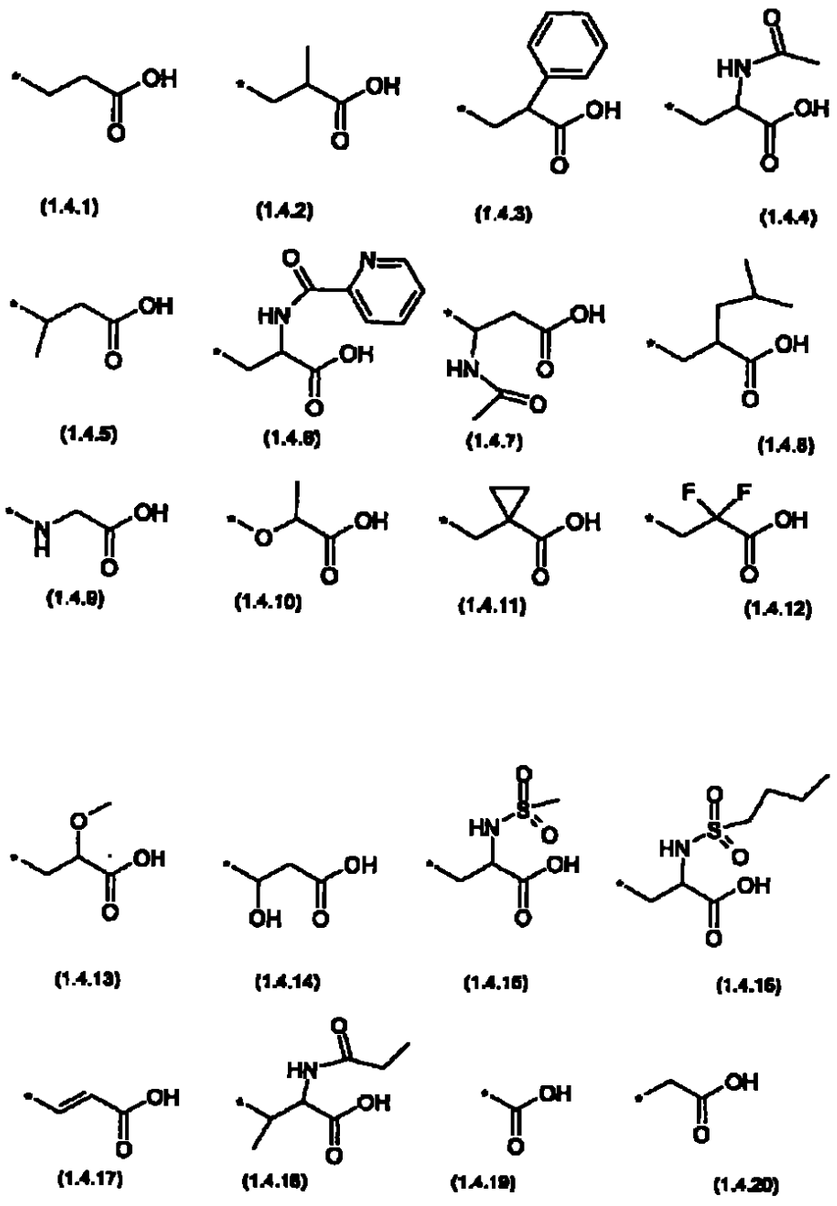
El siguiente componente de la fórmula (1.0.0) se representa por "$-(CR^7R^8)_p-$", en el que "p" se selecciona de los números enteros 0 y 1, con la condición de que "p" debe seleccionarse como 1 cuando "B" se selecciona como las fórmulas parciales (1.1.0) a (1.1.11).

El sustituyente R^7 se selecciona del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), $NHC(=O)R^5$, $NHSO_2R^5$, NR^6R^5, F, CF_3, OCF_3, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo; o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^8 para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo. El sustituyente R^8 se selecciona de hidrógeno, F, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6).

El componente final de la fórmula (1.0.0) es el grupo "$-C(=O)OR$", en el que R es hidrógeno.

El componente representado por la fórmula parcial

(1.4.0) incluye, pero no está limitado a ellas, las realizaciones que se representan por las fórmulas parciales (1.4.1) a (1.4.20):



Se incluyen dentro del alcance de la presente invención los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1.0.0). La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente memoria descriptiva, indica cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (1.0.0). Además, se incluye en el alcance de la presente invención cualquier otro compuesto que, al administrarse a un paciente, sea capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto de fórmula (1.0.0). Dichos compuestos se denominan como profármacos, y están disponibles una serie de procedimientos establecidos para la preparación de dichas formas de profármaco de los compuestos de fórmula (1.0.0).

El término "paciente" como se utiliza anteriormente y a lo largo de la presente memoria descriptiva, representa mamíferos, incluyendo humanos. Y cuando se utiliza el término "célula", representa células de mamífero, incluyendo células humanas, a menos que se especifique lo contrario.

Se incluyen además dentro del alcance de la presente invención los metabolitos o residuos de los compuestos de fórmula (1.0.0) que poseen actividad biológica tal como la

de inhibir la adhesión celular y los procesos patológicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. Después de sintetizarlos, pueden determinarse las actividades inhibidoras y las especificidades para VLA-4 de los compuestos de fórmula (1.0.0) según esta invención, utilizando ensayos in vivo e in vitro que se describen con detalle a continuación.

La actividad biológica deseada de los compuestos de fórmula (1.0.0) puede mejorarse también añadiendo a éstos las funcionalidades apropiadas, que funcionarán potenciando las propiedades biológicas existentes del compuesto, mejorando la selectividad del compuesto por las actividades biológicas existentes, o añadiendo a las actividades biológicas existentes otras actividades biológicas deseables. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado, por ejemplo la sangre, el sistema linfático y el sistema nervioso central, las que aumentan la disponibilidad oral, las que aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, las que alteran el metabolismo y las que alteran la tasa de excreción del compuesto de fórmula (1.0.0).

En vista de las definiciones anteriores y de otras a

lo largo de la presente memoria descriptiva, pueden comprenderse fácilmente otros términos químicos y biológicos utilizados en la presente por los expertos en la técnica. Los términos definidos puede utilizarse por separado o en cualquier combinación de éstos. Las longitudes de cadena preferidas y más preferidas de los radicales que se han especificado en la presente se aplican a todas estas combinaciones.

Prosiguiendo con las descripciones anteriores de ciertas definiciones subgenéricas preferidas y subgenéricas más preferidas de los compuestos de fórmula (1.0.0), se acompaña una enumeración de las especies preferidas y más preferidas para proporcionar una mayor ilustración de la presente invención.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.0):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-

o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-[1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidro-oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-

oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.1):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-

o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.2):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-

il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metiloxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-5-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.3):

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-

tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)-pirrolidin-2-il]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico.

ácido 3-[2-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-3-fluorofenil]-acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[3-fluoro-4-(3-metoxibenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-[(4-benciloxi-3-clorofenil)acetil]-3-metilpirrolidin-2-il}tiazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}-3-metilpirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(2-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]-3-metilpirrolidin-2-il}tiazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(2-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}tiazol-5-il)propiónico, y

ácido 3-(2-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.4):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.5):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-

il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.6):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-

(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(6-benciloxipiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(5-benciloxipiridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-fenilaminopropiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilamino)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-(piridin-3-ilamino)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-(piridin-4-ilamino)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(5-clorotiofen-2-ilmetoxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-3-fluorofenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-fluoro-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(4-metoxibenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-metoxibenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxifenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-clorobenciloxi)-3-metoxifenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-clorobenciloxi)-3-metoxifenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-fluorobenciloxi)-3-metoxifenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-fluorobenciloxi)-3-metoxifenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-fluorobenciloxi)-3-metoxifenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-cloro-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-cloro-4-(3-metoxibenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-cianobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-1{[4-?(4-cianobenciloxi)-fenil]-acetil}-pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-fluorofenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-clorofenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-cianobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)-

acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-p-toliloximetilfenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-m-toliloximetilfenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-o-toliloximetilfenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-fluorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-clorobenciloxi)fenil]-

acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-clorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-metilbenciloxi)fenil)-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(3-{3-metil-1-[2-(4-fenoxifenil)-acetilamino]butil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-benzoíl-pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-metoxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(5-{1-[(4-benciloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-2H-pirazol-3-il)propiónico, y

ácido 3-(3-{1-[3-(2-metilbenciloxi)benzoil]-pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.7):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.8):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-

il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-

tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-1H-imidazol-2-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.9):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilimidazol-

1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.10):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-[1,2,4]triazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.11):

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-

3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]-triazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.12):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-

(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]-propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-

il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.13):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}furan-3-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-3-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-

acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-3-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-3-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.14):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-métil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.15):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-3-

il}propiónico,

ácido. 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-5-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.16):

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-

il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-({2-[4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetilamino}metil)-1H-imidazol-2-il]propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.17):

ácido 3-(5-{1-[(4-benciloxi-3-metoxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-il)propiónico,

ácido 3-[5-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propiónico, y

ácido 3-(5-{1-[(4-benciloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-il)propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.18), (1.1.19) y (1.1.20):

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{6-[1-({[3-metoxi-4-(3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]piridin-2-il}propiónico,

ácido 3-{4-[1-({3-etil-4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]pirimidin-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-({2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}metil)fenil]propiónico,

ácido 2-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetil}metilamino)metil]piridin-4-ilmetil}-4-metil-pentanoico,

ácido 3-{2-[(metil-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetil}amino)metil]piridin-4-il}propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,3,5]triazin-2-il}propiónico,

ácido 1-[4-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)piridin-2-ilmetil]ciclopropano-carboxílico,

ácido 3-[3-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]butírico,

ácido 2-(butano-1-sulfonilamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-

(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil}-propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-({[2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)acetil]metilamino}metil)fenil]propiónico.

ácido 2-(3-{[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]metil}bencil)malónico,

ácido 2-[3-({2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetilamino}metil)bencil]malónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(3-fluorobenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetilamino}metil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)-propiónico,

ácido 3-(3-{[2-(4-benciloxi-3-clorofenil)acetilamino]-metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(3-clorobenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)fenil]-2-(prcpano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-(3-{[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)acetil-amino]metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(4-metilbenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)-2-acetilamino-3-(3-{[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]metil}fenil)propiónico,

ácido 3-[3-({2-(4-benciloxifenil)acetilamino]-

metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 2-(propano-1-sulfonilamino)-3-{3-[(2-m-tolilacetilamino)metil]fenil}propiónico,

ácido 3-(3-{[2-(4-hidroximetilfenil)acetilamino]-metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico, y

ácido 3-[3-(fenilacetilaminometil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.21):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-

(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoilamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-

il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.22):

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-

acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico, y

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

Compuestos que incluyen el resto de fórmula parcial (1.1.23):

ácido 2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}-metilamino)metil]benzo-oxazol-6-carboxílico,

ácido 2-[1-(2-{3-metoxi-4-[3-(3-metilpiridin-2-

il)ureido]fenil}acetilamino)-3-metilbutil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

ácido 2-(1-{[4-(3-piridin-2-ilureido)fenil]acetil}-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico,

ácido 2-(1-{[3-etoxi-4-(3-piridin-2-ilureido)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)benzotiazol-6-carboxílico,

ácido 2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetil}metilamino)metil]benzotiazol-6-carboxílico,

ácido 2-[({[4-benciloxifenil)acetil]metilamino}-metil)oxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico,

ácido 3-metil-2-{1-[(4-fenoxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

Los compuestos anteriormente descritos de la presente invención pueden utilizarse en forma de ácidos, ésteres u otras clases químicas de compuestos a los que los compuestos descritos pertenecen. También se encuentra dentro del alcance de la presente invención utilizar dichos compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, según procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichas sales farmacéuticamente aceptables bien conocidas incluyen, pero no están limitadas a ellas, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, besilato, bisulfato, butirato, citrato,

canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, gluconato, glicerofosfato, hemisucinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, isetionato, lactato, lactobionato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, fosfato de sodio, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiocianato, tiomalato, tosilato y undecanoato.

Las sales de bases de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a ellas, las sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, meglumina, N-metil-D-glucamina, tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina) y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluro de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo

630

y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C_1-C_4), por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C_{10}-C_{18}), por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo y haluros de arilalquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Dichas sales permiten la preparación de compuestos de la presente invención solubles en agua y solubles en aceite.

Entre las sales anteriormente citadas, aquellas preferidas incluyen, pero no están limitadas a ellas, acetato, mesilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisucinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trimetilamina.

Se incluyen formas múltiples de sales dentro del alcance de la presente invención cuando un compuesto de la presente invención contiene más de un grupo capaz de formar dichas sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de formas múltiples de sales típicas incluyen, pero no están limitadas a ellas, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o más de los compuestos inhibidores anteriormente descritos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos como se ha descrito también anteriormente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable según las propiedades y la actividad esperada de dichos portadores, que son bien conocidos en la técnica pertinente.

El término "portador" como se utiliza en la presente, incluye diluyentes, excipientes, coadyuvantes y vehículos aceptables. Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no están limitados a ellas, composiciones de intercambio iónico, alúmina, estearato de aluminio, lecitina; proteínas de suero, por ejemplo, seroalbúmina humana; fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio; mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos, por ejemplo sulfato de prolamina, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona; sustancias basadas en celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa; polietilenglicol, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-

polioxipropileno y grasa de lana.

Más particularmente, los diluyentes, excipientes, coadyuvantes y vehículos utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, comprenden miembros seleccionados de los grupos constituidos esencialmente por lo siguiente: los agentes acidulantes y alcalinizantes añadidos para obtener un pH deseado o predeterminado comprenden agentes acidulantes, por ejemplo ácido acético, ácido acético glacial, ácido málico y ácido propiónico; y agentes alcalinizantes, por ejemplo edetol, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio; impulsores de aerosol necesarios cuando la composición farmacéutica se ha de suministrar en forma de aerosol a una presión significativa, por ejemplo, hidrocarburos halogenados aceptables, nitrógeno o un hidrocarburo volátil tal como butano, propano, isobutano o mezclas de éstos; agentes antimicrobianos, incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoarios añadidos cuando se aplica tópicamente la composición farmacéutica, por ejemplo agentes antimicrobianos tales como alcohol bencílico, clorobutanol, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercurio, sorbato de potasio y ácido sórbico, y agentes antifúngicos tales como ácido benzoico,

butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y benzoato de sodio; conservantes antimicrobianos añadidos a las composiciones farmacéuticas para protegerlas contra el crecimiento de microorganismos potencialmente perjudiciales, por ejemplo ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzoico, sales propionato, fenoxietanol, metilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y alcohol bencílico; antioxidantes añadidos para proteger a todos los ingredientes de la composición farmacéutica de daños o de degradación por agentes oxidantes presentes en la composición misma o en el entorno de uso, por ejemplo anoxómero, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, metabisulfito de potasio, galato de propiloctilo y de dodecilo, metabisulfito de sodio, dióxido de azufre y tocoferoles; agentes tamponadores utilizados para mantener el pH deseado de una composición después de establecerlo, por ejemplo acetato de calcio, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico y ácido tartárico; y agentes quelantes utilizados para ayudar a mantener la fuerza iónica de la composición farmacéutica y para unirse a compuestos destructivos y metales y eliminarlos eficazmente, por ejemplo edetato de dipotasio, edetato de disodio y ácido edético.

Se añaden agentes dermatológicamente activos a las composiciones farmacéuticas de la presente invención que se aplican tópicamente, por ejemplo agentes de curación de heridas tales como derivados peptídicos, levadura, pantenol, hexilresorcinol, fenol, clorhidrato de tetraciclina, lamina y cinetina, glucocorticosteroides para el tratamiento de la inflamación, por ejemplo hidrocortisona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, fluocinolona y metilprednisolona, retinoides para el tratamiento de acné, psoriasis, envejecimiento cutáneo y cáncer de piel, por ejemplo retinol, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina y arotinoide, agentes inmunosupresores para el tratamiento de la inflamación, por ejemplo dapsona y sulfasalazina; agentes antibacterianos suaves, por ejemplo resorcinol, ácido salicílico, peróxido de benzoílo, peróxido de benzoílo-eritromicina, eritromicina, clindamicina y mupirocina; agentes antifúngicos, por ejemplo griseofulvina, azoles tales como miconazol, econazol, itraconazol, fluconazol y cetoconazol y alilaminas tales como naftifina y terfinafina; agentes antivirales, por ejemplo aciclovir, famciclovir y valaciclovir; antihistamínicos, por ejemplo difenhidramina, terfenadina, astemizol, loratadina, cetirizina, acrivastina y temelastina; anestésicos tópicos, por ejemplo benzocaína, lidocaína, dibucaína y clorhidrato de pramoxina,

analgésicos tópicos, por ejemplo salicilato de metilo, alcanfor, mentol y resorcinol; antisépticos tópicos para la prevención de la infección, por ejemplo cloruro de benzalconio y povidona-yodo; vitaminas y derivados de éstas tales como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido retinoico y retinol.

Otros ejemplos de diluyentes, excipientes, coadyuvantes y vehículos utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden miembros seleccionados de los grupos constituidos esencialmente por lo siguiente: agentes dispersantes y de suspensión, por ejemplo poligenano, povidona y dióxido de silicio; emolientes, por ejemplo aceites y ceras de hidrocarburos, ésteres de triglicéridos, monoglicéridos acetilados, ésteres metílicos y otros ésteres alquílicos de ácidos grasos C_{10}-C_{20}, ácidos grasos C_{10}-C_{20}, alcoholes grasos C_{10}-C_{20}, lanolina y derivados, ésteres de alcoholes polihídroxilados, tales como polietilenglicol (200-600), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, ésteres de ceras, fosfolípidos y esteroles; agentes emulsionantes utilizados para preparar emulsiones de aceite en agua; excipientes, por ejemplo laurocapram y éter monometílico de polietilenglicol; humectantes, por ejemplo sorbitol, glicerina y ácido hialurónico; bases de ungüentos, por

ejemplo vaselina, polietilenglicol, lanolina y poloxámero; potenciadores de la penetración, por ejemplo isosórbida de dimetilo, monoetiléter dietilglicólico, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona y dimetilsulfóxido (DMSO); conservantes, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzoico, derivados de hidantoína, cloruro de cetilpiridinio, propilparabeno, compuestos de amonio cuaternario tales como benzoato de potasio y timerosal; agentes secuestrantes que comprenden ciclodextrinas; disolventes, por ejemplo acetona, alcohol, hidrato de amileno, alcohol butílico, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol isoestearílico, álcohol metílico, cloruro de metileno, aceite mineral, aceite de cacahuete, ácido fosfórico, polietilenglicol, éter estearílico de polioxipropileno-15, propilenglicol, diacetato de propilenglicol, aceite de sésamo, y agua purificada; estabilizantes, por ejemplo sacarato de calcio y timol; tensiaoctivos, por ejemplo cloruro de lapirio, laureth 4, es decir α-dodecil-omega-hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) o éter monododecílico de polietilenglicol.

Según esta invención, las composiciones farmacéuticas

pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejempo una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica, utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convenientemente aceites no volátiles estériles como disolvente o como medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceites pueden contener también un alcohol de cadena larga como diluyente o como dispersante, tal como Rh, HCIX o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a ellas, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agente lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse también ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse por mezcla del agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se funde en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también por vía tópica, especialmente

cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica al tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal, como se describe anteriormente, o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos tópicamente activos también pueden utilizarse.

Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a ellos, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxopropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores aceptables incluyen, pero no están limitados a ellos,

aceite mineral, monoesteraro de sorbitano, polisorbato, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado, o preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado, con o sin conservante, tal como el cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también por pulverización nasal o por inhalación mediante el uso de un nebulizador, un inhalador de polvo seco o un inhalador de dosis medida. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, compuestos hidrofluorocarbonados y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del huésped tratado, y del modo particular de administración. Debe comprenderse, sin embargo, que la dosis y el régimen de tratamiento específicos para un paciente particular dependerá de una serie de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud, sexo, dieta, periodo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el juicio del médico a cargo y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de ingrediente activo puede depender también del agente terapéutico o profiláctico, si lo hay, con el que se administra conjuntamente el ingrediente.

La dosificación y tasa de dosis de los compuestos de esta invención eficaces para prevenir, inhibir, suprimir o reducir la adhesión celular y los procesos patogénicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4, dependerán de una serie de factores, tales como la naturaleza del inhibidor, el peso del paciente, el objetivo del tratamiento, la naturaleza de la patología que se trate, la composición farmacéutica específica utilizada y las observaciones y conclusiones del médico a cargo.

Por ejemplo, cuando la forma de dosificación es oral, por ejemplo un comprimido o cápsula, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 1,0 µg y aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 5,0 µg y aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente entre aproximadamente 10,0 µg y aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal al día, y con mayor preferencia entre aproximadamente 20,0 µg y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día del ingrediente activo.

Cuando la forma de dosificación se administra por vía tópica a los bronquios y los pulmones, por ejemplo por medio de un inhalador de polvo o nebulizador, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente entre aproximadamente 1,0 µg y aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal al día, y con mayor preferencia entre aproximadamente 2,0 µg y aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día del ingrediente activo.

Utilizando pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg para ilustrar el intervalo de dosificaciones tópicas diarias que podrían utilizarse como se describe anteriormente, los niveles de dosificación adecuados de los compuestos de fórmula (1.0.0) estarán entre aproximadamente 1,0-10,0 µg y 10,0-100,0 mg al día, preferiblemente entre aproximadamente 5,0-50,0 µg y 5,0-50,0 mg al día, más preferiblemente entre aproximadamente 10,0-100,0 µg y 1,0-10,0 mg al día, y con mayor preferencia entre aproximadamente 20,0-200,0 µg y aproximadamente 0,5-5,0 mg al día del ingrediente activo que comprende un compuesto de fórmula (1.0.0). Estos intervalos de cantidades de dosificación representan las cantidades de dosificación totales del ingrediente activo al día para un paciente dado. El número de veces al día en que se administra una dosis dependerá de factores farmacológicos y farmacocinéticos tales como la semivida del ingrediente activo, que refleja su tasa de catabolismo y eliminación, así como de los niveles mínimos y óptimos en el plasma sanguíneo u otro fluido corporal del citado ingrediente activo obtenidos en el paciente, que son necesarios para la eficacia terapéutica.

Deben considerarse muchos más factores para decidir el número de dosis al día y la cantidad de ingrediente

activo por dosis que se administrará. El no menos importante de estos otros factores es la respuesta individual del paciente a tratar. Así, por ejemplo cuando el ingrediente activo se utiliza para tratar o prevenir el asma y se administra por vía tópica mediante inhalación de aerosol en los pulmones, se administrarán de una a cuatro dosis constituidas por activaciones de un dispositivo de dispensión, es decir "ráfagas" de un inhalador, al día, conteniendo cada dosis de aproximadamente 50,0 μg a aproximadamente 10,0 mg del ingrediente activo.

Se incluyen en el alcance de la presente invención realizaciones que comprenden composiciones que contienen, además de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo, ingredientes activos adicionales como agentes terapéuticos seleccionados del grupo constituido esencialmente por corticosteroides antiinflaamtorios, broncodilatadores, antiasmáticos, antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores, inmunoestimulantes, amtimetabolitos, antipsoriásicos y antidiabéticos. Los compuestos específicos de cada una de estas clases pueden seleccionarse de los enumerados en los capítulos apropiados de *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, pág. 970-986 (1990); y en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman,

9ª edición, Hardman, J.G. y Limbird, L.E., Eds., McGraw-Hill, 1996, cuyas descripciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. Los ingredientes activos especialmente preferidos para incluir en el uso combinado con los compuestos de fórmula (1.0.0) son compuestos antiinflamatorios tales como teofilina, sulfasalazina y aminosalicilatos; inmunosupresores tales como ciclosporina, FK-506 y rapamicina; antimetabolitos tales como ciclofosfamida y metotrexato e inmunomoduladores tales como los interferones.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria, autoinmune o respiratoria por inhibición de la adhesión celular y de los procesos patológicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4. Como ya se ha indicado, la adhesión celular asociada a VLA-4 desempeña un papel central en una serie de enfermedades inflamatorias, inmunes y autoinmunes. Así, la inhibición de la adhesión celular por los compuestos de esta invención puede utilizarse en procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, inmunes y autoinmunes, Preferiblemente, las enfermedades a tratar con los procedimientos de esta invención se seleccionan de asma, artritis, psoriasis,

rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, diabetes y la enfermedad del intestino inflamado.

Los procedimientos de tratamiento de la presente invención anteriormente descritos pueden emplear los compuestos de fórmula (1.0.0) en forma de monoterapia, aunque los citados procedimientos pueden utilizarse también en forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de fórmula (1.0.0) se administran conjuntamente combinados con un agente antiinflamatorio, inmunomodulador, inmunoestimulante o inmunosupresor conocido. Los términos "administrado conjuntamente" o "administración conjunta" como se utilizan en la presente, se entiende que significan la utilización terapéutica de uno o más compuestos de fórmula (1.0.0) combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, pero no limitándose a ellos, la administración de la combinación de agentes activos terapéuticos en una forma de dosificación sencilla o en formas de dosificación múltiple, que representan la misma o diferentes vías de administración, estando administradas las citadas formas de dosificación múltiple sustancialmente en el mismo momento o en momentos diferentes.

A continuación de la síntesis de cualquiera de las

especies preferidas anteriormente citadas de la presente invención, o de cualquier otro compuesto que entre dentro del alcance de la presente invención, pueden determinarse las actividades biológicas relacionadas con las especificidades de VLA-4 de los citados compuestos utilizando uno o más de los numerosos ensayos in vitro o in vivo que se han descrito hasta ahora en la biblografía técnica de la técnica pertinente. Por ejemplo, algunos de los procedimientos de ensayo y modelos, ahora bien establecidos, que se refieren a la medida de la actividad de VLA-4 mediante la determinación de la concentración de un inhibidor candidato de ensayo, requieren bloquear la unión de las células que expresan VLA-4 a placas recubiertas de fibronectina o CS-1. En este ensayo, los pocillos de microvaloración se recubren con fibronectina (que contiene la secuencia CS-1), con péptido CS-1 o con VCAM-1 soluble. Después de recubrir los pocillos, se añaden concentraciones variables del compuesto de ensayo junto con células que expresan VLA-4, apropiadamente marcadas. Como alternativa, puede añadirse primero el compuesto de ensayo y dejarlo incubar con los pocillos recubiertos antes de la adición de las células. Se dejan incubar las células en los pocillos durante al menos 30 minutos. Después de la incubación, se vacían y lavan los pocillos. Se mide la inhibición de la unión por cuantificación de la

fluorescencia o de la radiactividad unida a la placa para cada una de las diversas concentraciones del compuesto de ensayo, así como para los controles que no contienen compuesto de ensayo. Sin embargo, el ensayo descrito es menos preferido que otros ensayos citados a continuación para la determinación de la actividad de VLA-4 de los compuestos de fórmula (1.0.0).

Las células que expresan VLA-4 que pueden utilizarse en este ensayo incluyen células Ramos, células Jurkat, células de melanona A375, así como linfocitos de sangre periférica humana (PBL). Las células utilizadas en este ensayo pueden estar marcadas fluorescente o radiactivamente.

Para evaluar la especificidad inhibidora de VLA-4 de los compuestos de ensayo pueden realizarse ensayos para otros grupos mayoritarios de integrinas, es decir β_2 y β_3, así como para otras integrinas β_1, tales como VLA-5, VLA-6 y $\alpha_4\beta_7$. Estos ensayos pueden ser similares a los ensayos de inhibición de la adhesión y de la unión directa descritos anteriormente, sustituyendo la célula que expresa la integrina apropiada y el ligando correspondiente. Por ejemplo, las células polimorfonucleares (PMN) expresan integrinas β_2 en su superficie y se unen a ICAM, mientras

que las integrinas β_2 están implicadas en la agregación de plaquetas y la inhibición puede medirse en un ensayo de agregación de plaquetas convencional. La VLA-5 se une específicamente a secuencias Arg-Gly-Asp, mientras que la VLA-6 se une a laminina. Además, $\alpha_4\beta_7$ es un homólogo recientemente descubierto de VLA-4 que se une también a fibronectina y a VCAM así como a MAdCAM-1. La especificidad con respecto a $\alpha_4\beta_7$ se determina en un ensayo de unión que utiliza CS-1, VCAM o MAdCAM-1 y una línea celular que expresa $\alpha_4\beta_7$, pero no VLA-4, tal como las células RPMI-8866.

Después de identificar los inhibidores específicos de VLA-4, pueden caracterizarse además mediante ensayos in vivo. Uno de dichos ensayos comprueba la inhibición de la hiperrespuesta en las vías respiratorias inducida por alergenos y el influjo celular, tal como se describe en Henderson et al., "Blockade of CD49d (α_4 integrin) on intrapulmonary but not circulating leukocytes inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma", *J. Clin. Invest.*, 100(12), pág. 3083-92 (1997). En este ensayo, los ratones se sensibilizan por exposición intraperitoneal a un irritante, tal como ovoalbúmina. Después de un periodo de recuperación, los ratones se exponen mediante aerosol al alergeno. Antes de la exposición mediante aerosol, se administran a los

ratones diversas dosis del inhibidor de VLA-4 por inyección intratecal. La inhibición in vivo de la adhesión celular asociada a la inflamación se evalúa midiendo el número de células y citocinas en el fluido de lavado alveolar bronquial. De esta manera, pueden identificarse aquellos inhibidores de esta invención que son más adecuados para la inhibición de la inflamación.

Otro ensayo in vivo que puede emplearse es el ensayo de asma de primates. Este ensayo se realiza esencialmente como se describe en Turner, C.R. et al. "Characterization of a primate model of asthma using anti-allergy/anti-asthma agents", *Inflammation Research*, 45(5), pág. 239-45 (1996), cuya descripción se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Este ensayo mide la inhibición de las respuestas de las vías respiratorias de fase tardía y la hiperrespuesta de las vías respiratorias inducidas por el antígeno de *Ascaris* en primates alérgicos, después de la administración de agentes antialergia/antiasma.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral, parenteral, por inhalación (inhalador de dosis medida, inhalador de polvo seco o nebulizador), tópica, rectal, nasal, intraocular, bucal,

vaginal o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" como se utiliza en la presente incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Los compuestos de fórmula (1.0.0) pueden prepararse según procedimientos bien conocidos para llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos que son de naturaleza no peptídica o semipeptídica. Están disponibles una serie de procedimientos diferentes que se describen completamente en la biblografía técnica y con los que el experto en la técnica estará familiarizado. La descripción a continuación de varios de dichos esquemas de síntesis es únicamente representativa y no se supone que sea limitante en modo alguno. Se utilizan una serie de abreviaturas en la citada descripción para ahorrar espacio. Aunque estas abreviaturas también son bien conocidas por el experto en la técnica, se describen inmediatamente a continuación por cuestiones de claridad y conveniencia:

BOP hexafluorosfosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

DAST trifluoruro de dietilaminoazufre

DIEA diisopropiletilamina

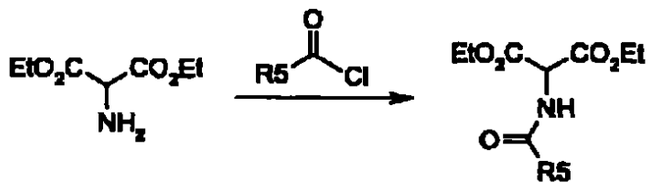
DMF dimetilformamida

EDCI clorihidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBT 1-hidroxibenzotriazol

THF tetrahidrofurano

Esquema de síntesis 1 etapa A



2.0.0 2.0.1

La síntesis de los compuestos de fórmula 1.0.0 en la que el componente "B" es un anillo de isoxazol y el componente "Y" es $-SO_2-$ se ilustra en el esquema 1, etapas A a G. En el esquema 1, etapa A, el material de partida, malonato de dietilamino, está comercialmente disponible, por ejemplo en Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. El producto amida (2.0.1), en el que R^5 es hidrógeno, metilo o fenilo, también esta comercialmente disponible.

Otras amidas, en las que R^5 es alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, se hacen fácilmente disponibles mediante la reacción del cloruro de ácido

apropiado con la amina (2.0.0) utilizando las condiciones que están bien descritas en la bibliografía (por ejemplo March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, 1985). En condiciones similares, la amina (2.0.0) puede convertirse en su correspondiente sulfonamida mediante la reacción de 2.0.0 con un cloruro de alquil- o arilsulfonilo. El producto carbamato (2.0.1), en el que R^5 es alcoxi o ariloxi, se prepara a partir de la amina 2.0.0 según los procedimientos descritos en Paik, Yi Hyon; Dowd, Paul; *J. Organic Chem.*, 1986, 51(15), 2910-2913; y Kawai, Masao; Nyfeler, Rolf; Berman, Judd M.; Goodman, Murray; *J. Med Chem.*, 1982, 25(4), 397-402.

Esquema de síntesis 1 etapa B

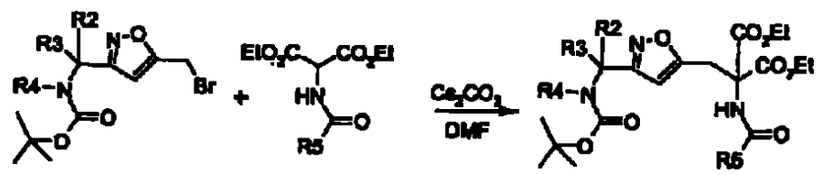


2.0.2 2.0.3

En el esqumea 1, etapa B, se prepara el intermedio 2.0.3 a partir de la oxima 2.0.2. La oxima 2.0.2 se prepara a partir de su correspondiente aldehído mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, Chung, Yong Jun; Ryu, Eun Jung; Keum, Gyochang; Kim, Byeang Hyean; *Bioorg. Med. Chem.*, 1996,

4(2), 209-226; y Kim, Byeang Hyean; Chung, Yong Jun; Keum, Gyochang; Kim, Jaheon; Kim, Kimoon, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33(45); 6811-6814). La oxima 2.0.2 se convierte en el isoxazol 2.0.3 mediante oxidación con un oxidante adecuado tal como hipoclorito de sodio, hipoclorito de terc-butilo o N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado tal como THF, cloroformo o cloruro de metileno, haciendo reaccionar el N-óxido de nitrilo resultante con bromuro de propargilo. Esta reacción de cicloadición [2+3] es bien conocida en la bibliografía como procedimiento para preparar estructuras de anillo isoxazol. Véase, por ejemplo, *Synthesis*, 508-9, 1982.

Esquema de síntesis 1 etapa C

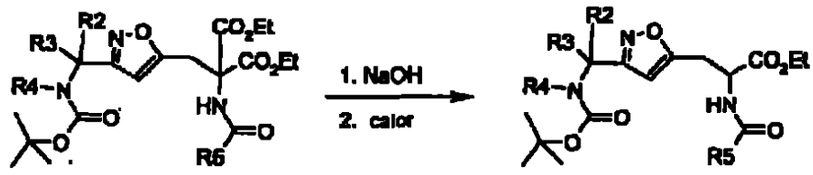


2.0.3 2.0.1 2.0.4

En el esquema 1, etapa C, se convierte el intermedio bromuro 2.0.3 en el componente 2.0.4 que contiene isoxazol. Se hace reaccionar el bromuro 2.0.3 con un malonato opcionalmente sustituido (2.0.1) en un disolvente adecuado tal como DMF, DMSO o cloruro de metileno en presencia de una base como trietilamina o carbonato de cesio. La DMF es

el disolvente preferido y el carbonato de cesio es la base preferida. La reacción se realiza a una temperatura entre 0 y 30°C durante un periodo de 1 a 16 horas. La reacción del bromuro 2.0.3 con el malonato 2.0.1 en el esquema 1, etapa C no está limitada a los 2-aminomalonatos, sino que puede extenderse para incluir malonatos de fórmula [EtOC(=O)CHR^{7}C(=O)OEt], en la que R^7 se define anteriormente en la definición de la fórmula 1.0.0.

Esquema de síntesis 1 etapa D

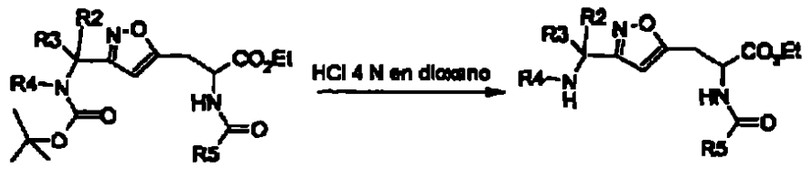


2.0.4 2.0.5

La síntesis del intermedio monoéster 2.0.5 se ilustra en el esquema 1, etapa D. Se convierte el malonato de dietilo 2.0.4 en su intermedio semiéster mediante reacción con un equivalente de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio acuoso en un disolvente tal como THF, metanol, terc-butanol o dioxano. Se prefiere el uso de hidróxido de sodio acuoso en dioxano. La reacción se realiza a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo de entre 1 y 16 horas. Se prefieren tres horas a temperatura ambiente. Se transforma posteriormente

este intermedio semiéster al monoéster 2.0.5 in situ mediante calentamiento en un disolvente adecuado tal como benceno, tolueno o dioxano a una temperatura entre 0 y 200°C durante un periodo de entre 1 y 16 horas. Se prefiere el calentamiento a 125°C durante 3 horas en dioxano.

Esquema de síntesis 1 etapa E

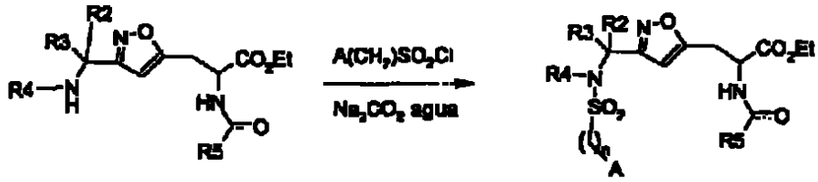


2.0.5. 2.0.6

Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.6 en el esquema 1, etapa E. Se hace reaccionar el intermedio terc-butiloxicarbamato 2.0.5 con un ácido tal como ácido trifluoroacético puro, o una solución de ácido clorhídrico en un disolvente no acuoso adecuado como dioxano. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo de entre 1 y 16 horas. Las condiciones preferidas son ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora. Los expertos en la técnica reconocerán que el grupo terc-butiloxicarbonilo funciona como grupo protector de la amina y que pueden emplearse otros grupos protectores adecuados. Se reconocerá también

que los procedimientos de eliminación de estos grupos protectores deben ser compatibles con todas las funcionalidades presentes en R^5. Estos procedimientos on bien conocidos en la bibliografía técnica de la técnica relevante. Por ejemplo, véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; Nueva York, 1991.

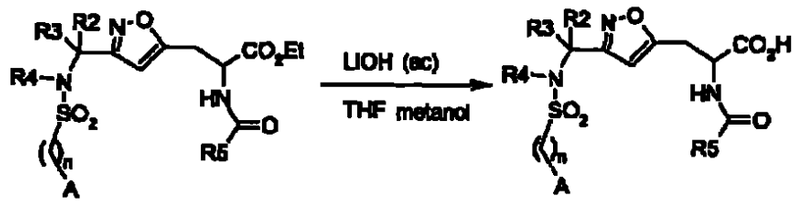
Esquema de síntesis 1 etapa F



2.0.6 2.0.7

Se describe la síntesis del intermedio sulfonamida 2.0.7 en el esquema 1, etapa F. Se hace reaccionar la amina 2.0.6 con un cloruro de sulfonilo [$A(CH_2)_n$-SO_2Cl, en el que "A" y "n" se definen anteriormente en la definición de la fórmula 1.0.0] en un disolvente tal como diclorometano, agua o piridina con o sin una base tal como carbonato de sodio o diisopropiletilamina. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de entre 1 y 16 horas. Las condiciones preferidas son carbonato de sodio en agua a temperatura ambiente durante 16 horas.

Esquema de síntesis 1 etapa G



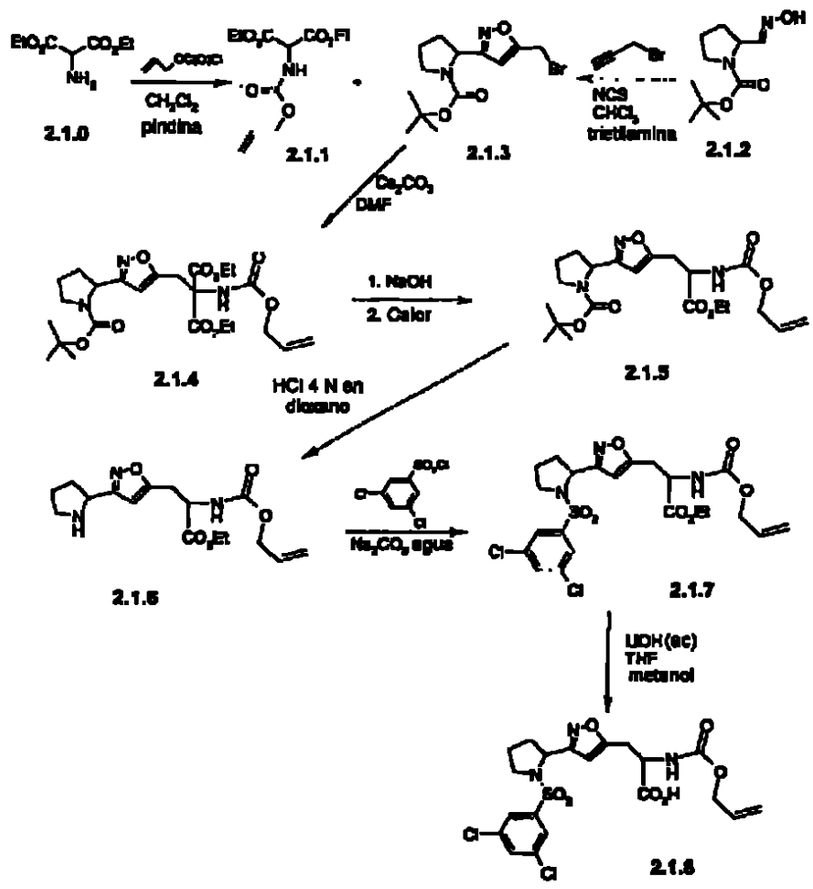
2.0.7 2.0.8

Se prepara el producto ácido carboxílico a partir del intermedio éster 2.0.7 como se ilustra en el esquema 1, etapa G. Se hace reaccionar el intermedio éster 2.0.7 con una base acuosa adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente tal como terc-butanol, metanol y/o THF. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo entre 0,5 y 24 horas. Las condiciones preferidas son hidróxido de litio acuoso en una mezcla de THF y metanol a temperatura ambiente durante 1 hora.

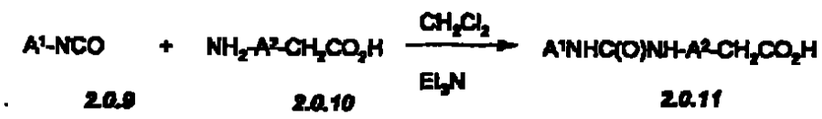
La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer dicha síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 1-α, etapas A a G, con referencia un compuesto particular de la presente invención.

Esquema de síntesis 1-α

l siguiente diagrama de síntesis esquemático ilustra un procedimiento de preparación generalizado para los compuestos de fórmula 1.0.0 en la que el componente "Y" es C=O:



Esquema de síntesis 2, etapa A



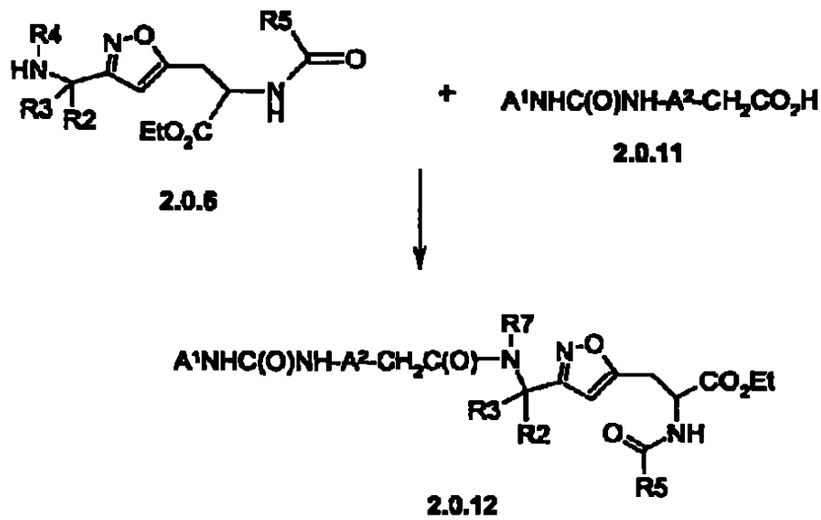
2.0.9 2.0.10 2.0.11

El material de partida A^1-NCO es un isocianato en el que "A^1" tiene la misma definición que el componente A de la fórmula (1.0.0) respecto de los restos arilo, heteroarilo y heterociclilo sustituidos con 0 a 3 R^9. Los materiales de partida isocianato para la preparación del componente A, tales como isocianato de fenilo, isocianato de o-tolilo, isocianato de 2-fluorofenilo e isocianato de 2-clorofenilo, están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. Como alternativa, los materiales de partida isocianato pueden prepararse fácilmente a partir de sus correspondientes aminas utilizando los procedimientos descritos en la bibliografía (por ejemplo March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, 1985). Los análogos piridilo de los isocianatos de fenilo anteriores pueden utilizarse para preparar los correspondientes compuestos de fórmula (1.0.0) en los que el componente A contiene un grupo piridilo.

Uno de los isocianatos anteriormente descritos se hace reaccionar con una amina de fórmula 2.0.10. La adición de

aminas a isocianatos es una reacción bien conocida que proporciona ureas sustituidas de manera sencilla. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como cloruro de metileno con trietilamina a temperaturas ligeramente elevadas. La urea disustituida (2.0.11), preparada como en el esquema de reacción anteriormente indicado, que forma el reactivo que eventualmente dará lugar al componente A de los compuestos de fórmula (1.0.0), se hace reaccionar a continuación con una amina de fórmula "-$NR^4CR^2R^3$-B", en la que "B" se define como en una de las fórmulas parciales (1.1.0) - (1.1.22).

Esquema de síntesis 2 etapa B

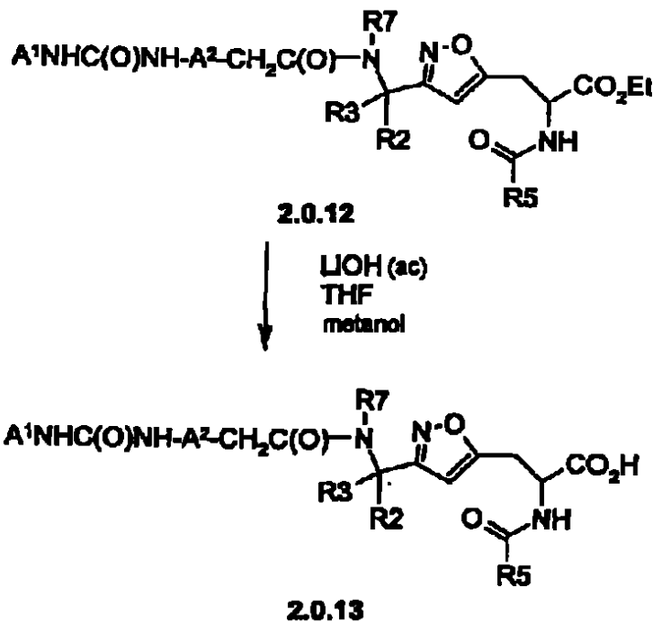


Un experto en la técnica reconocerá que la reacción entre el reactivo que forma el componente A (2.0.11) y la

amina 2.0.6 implica la acilación de una amina por parte de un ácido carboxílico, que puede realizarse con buen rendimiento a temperatura ambiente o ligeramente por encima de la misma mediante el uso de agentes de acoplamiento tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), diciclo-hexilcarbodiimida (DCCI), N,N'-carbonildiimidazol, tetrafluorato de N,N,N',N'-tetrametil(succinimido)uronio y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP). El componente amina (2.0.6) está disponible como se describe en el esquema 1. Esta reacción puede ilustrarse en el diagrama de síntesis esquemático anterior, que proporciona un procedimiento de preparación generalizado para los compuestos de fórmula (1.0.0).

Para preparar el producto final de fórmula (1.0.0) en forma de un ácido, se requiere una etapa adicional, como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

Esquema de síntesis, etapa C

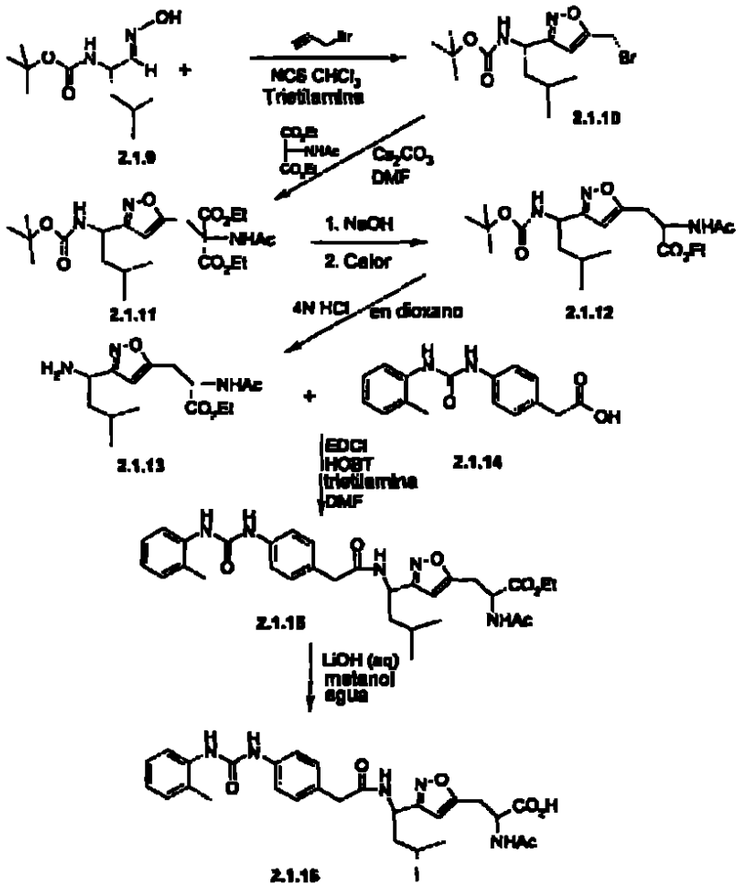


Se prepara el producto ácido final (2.0.13) a partir del éster 2.0.12 como se ilustra en el esquema anterior. Se hace reaccionar el intermedio con una base hidróxido acuosa adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un sistema de disolventes que comprende terc-butanol, metanol o THF y metanol. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0°C y 50°C durante de 0,5 a 16 horas. Las condiciones preferidas son hidróxido de litio en THF, metanol y agua a temperatura ambiente durante 1 hora.

La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer

aún más clara la síntesis, se describe a continuación el esquema de síntesis 2-α, etapas A a C, con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

Esquema de síntesis 2-α

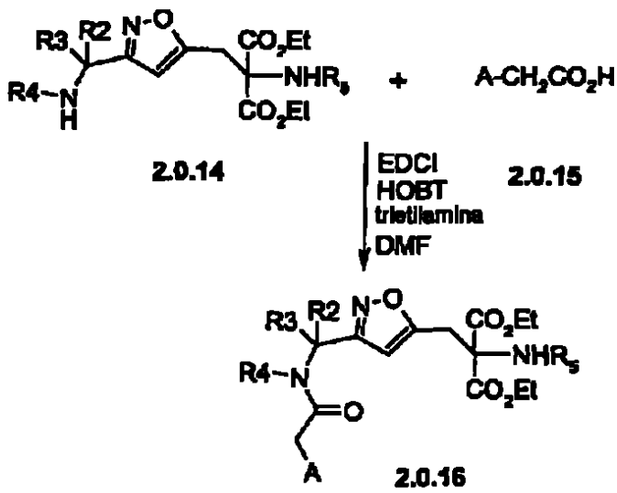


Se ilustra una síntesis alternativa de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 3, etapas A a C. La síntesis del intermedio amina 2.0.14 se ilustra en el esquema 3, etapa A. Se hace reaccionar el intermedio terc-butiloxicarbamato 2.0.4 con un ácido tal como ácido trifluoroacético puro, o una solución de ácido clorhídrico en un disolvente no acuoso adecuado tal como dioxano. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de tiempo entre 1 y 16 horas. Las condiciones preferidas son ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora. Los expertos en la técnica reconocerán que el grupo terc-butiloxicarbonilo funciona como grupo protector de la amina y que pueden emplearse otros grupos protectores adecuados. Se reconocerá también que los procedimientos de eliminación de estos grupos protectores deben ser compatibles con todas las funcionalidades presentes en R^3. Estos procedimientos on bien conocidos en la bibliografía técnica de la técnica relevante. Por ejemplo, véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; Nueva York, 1991.

Esquema de síntesis 3 etapa A



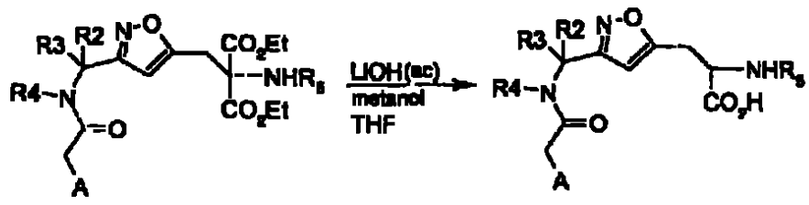
Esquema de síntesis 3 etapa B



En el esquema 3, etapa B, se hace reaccionar la amina 2.0.14 con el ácido 2.0.15 en las mismas condiciones que el esquema de síntesis 2, etapa B.

Para preparar el producto final de fórmula (1.0.0) en forma de ácido, se requiere una etapa adicional, como muestra el siguiente esquema de reacción:

Esquema de síntesis 3 etapa C

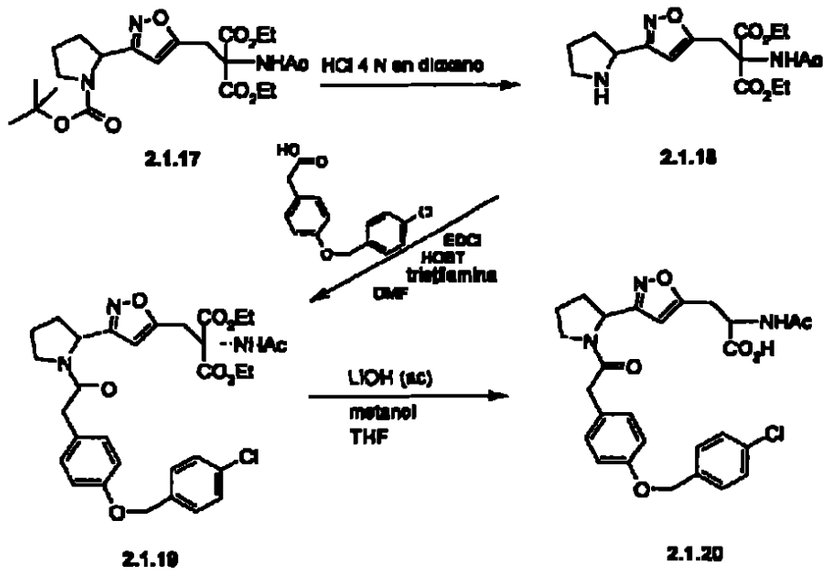


2.0.16 2.0.17

Se prepara el producto ácido final (2.0.17) a partir del éster 2.0.16 como se ilustra en el esquema anterior. Se hace reaccionar el intermedio con una base hidróxido acuosa adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un sistema de disolventes que comprende terc-butanol, metanol o THF y metanol. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de 0,5 a 16 horas. Las condiciones preferidas con hidróxido de litio en THF, metanol y agua a temperatura ambiente durante 1 hora.

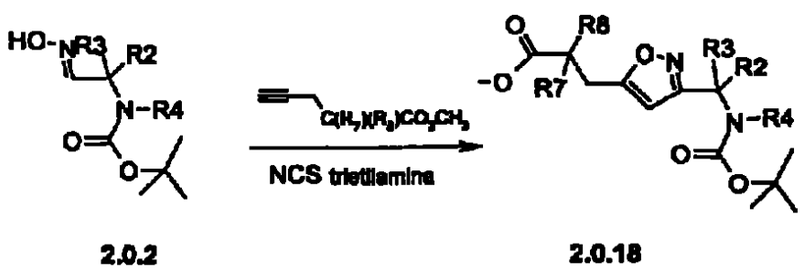
La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer la citada síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 3-α, etapas A a C con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

Esquema de síntesis 3-α



Se ilustra un modo alternativo de síntesis de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 4, etapas A a D.

Esquema de síntesis 4, etapa A



En el esquema 4, etapa A, se convierte la oxima 2.0.2

en el isoxazol 2.0.18 mediante oxidación con un oxidante adecuado tal como hipoclorito de sodio, hipoclorito de terc-butilo o N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado tal como THF, cloroformo o cloruro de metileno; y haciendo reaccionar el N-óxido de nitrilo resultante con un pent-4-inoato de metilo 2,2-disustituido. Esta reacción de cicloadición [2+3] es bien conocida en la bibliografía como procedimiento para preparar la estructura de anillo isoxazol. Véase, por ejemplo, *Synthesis*,m 508-9, 1982.

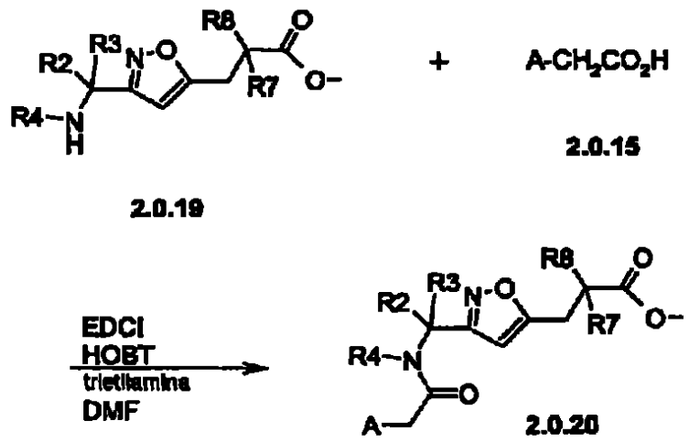
Esquema de síntesis 4 etapa B



2.0.18 2.0.18

Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.19 en el esquema de reacción anterior utilizando las mismas condiciones que el esquema 3, etapa A. El material de partida es el intermedio terc-butiloxicarbamato 2.0.18.

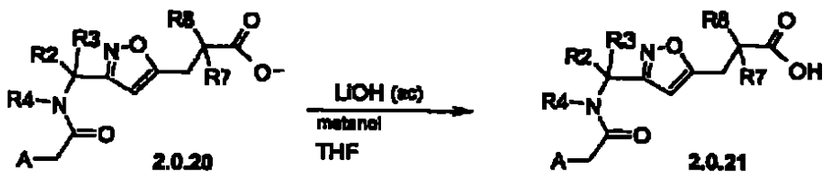
Esquema de síntesis 4 etapa C



En el esquema de síntesis 4, etapa C, se hace reaccionar la amina 2.0.19 con el ácido 2.0.15 en las mismas condiciones que el esquema de síntesis 2, etapa B. Esta reacción puede ilustrarse en el diagrama de síntesis esquemático anterior, que proporciona un procedimiento de preparación generalizado para los compuestos de fórmula (1.0.0).

Para preparar el producto final de fórmula (1.0.0), en forma de ácido, se require una etapa adicional, como muestra el siguiente esquema de reacción:

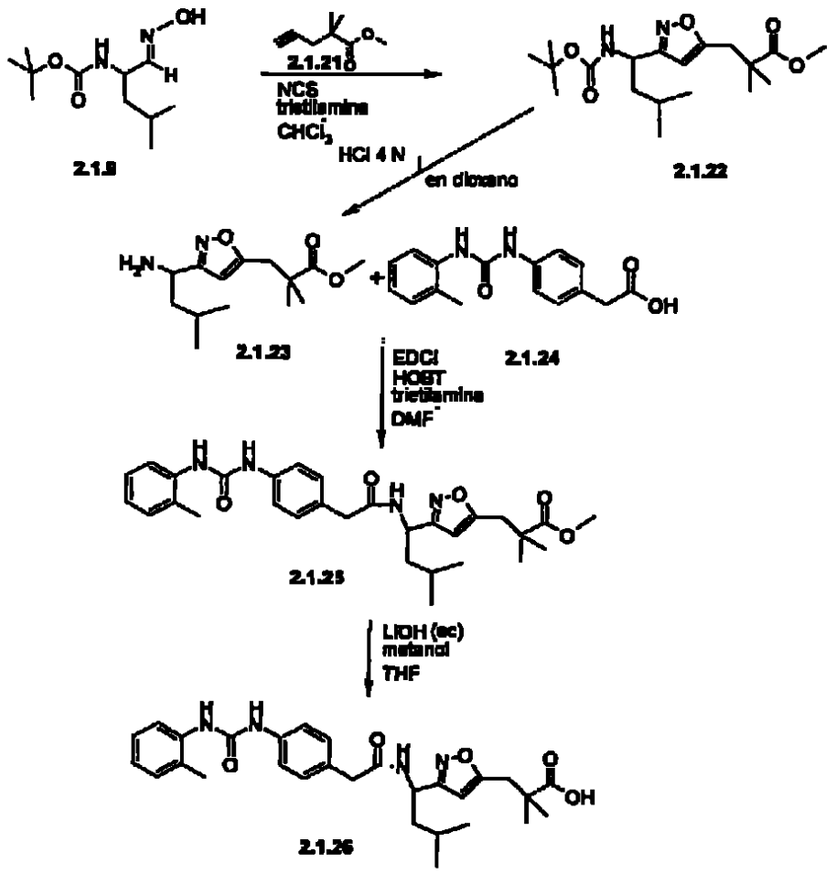
Esquema de síntesis 4 etapa D



El producto ácido final 2.0.21 se preparó a partir del éster 2.0.20, como se ilustra en el esquema anterior, utilizando el procedimiento del esquema 3, etapa C.

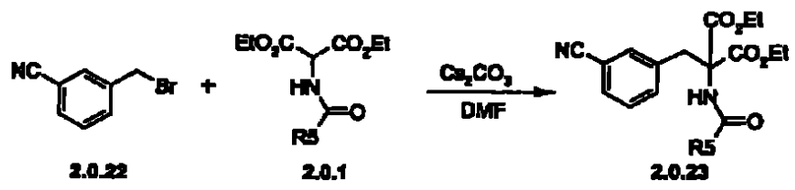
La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer la citada síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 4-α, etapas A a C, con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

Esquema de síntesis 4-α



Se ilustra un modo alternativo para la síntesis de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 5, etapas A a D.

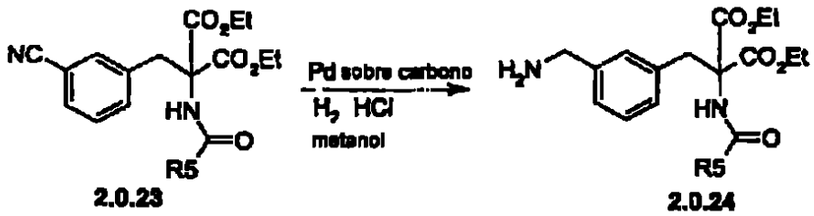
Esquema de síntesis 5 etapa A



2.0.22 2.0.1 2.0.23

El bromuro 2.0.22 está comercialmente disponible en, por ejemplo, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233. El bromuro 2.0.22 se convierte en el componente 2.0.23 deseado que contiene un diéster, como se muestra en el esquema anterior. Se hace reaccionar el bromuro con un aminomalonato en las condiciones descritas en el esquema 1, etapa C.

Esquema de síntesis 5 etapa B



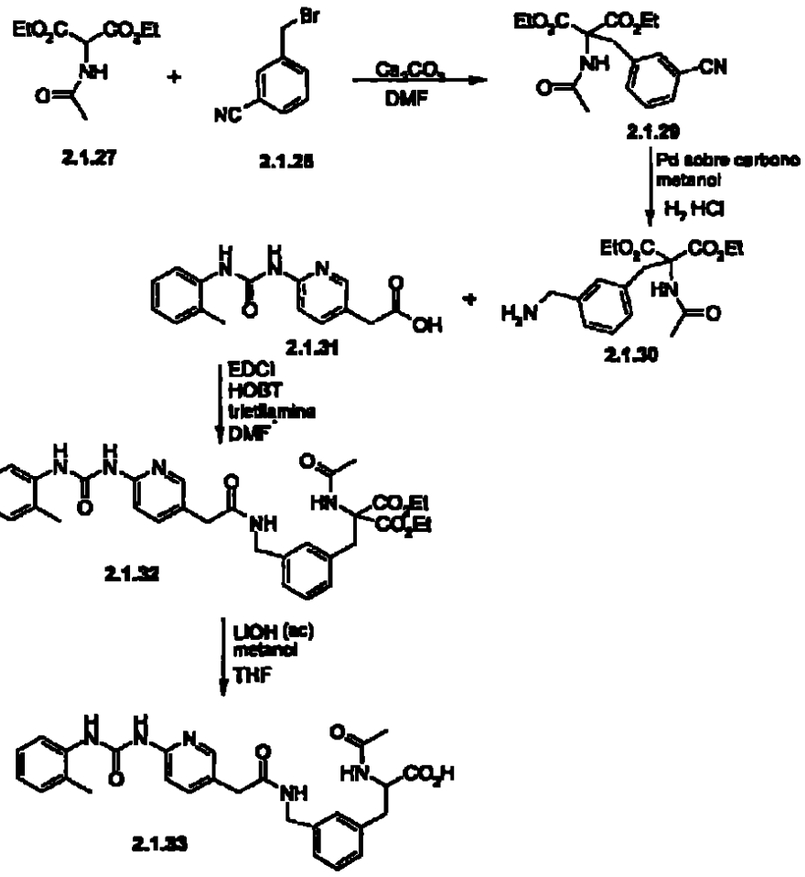
2.0.23 2.0.24

Se convierte el nitrilo 2.0.23 en la amina 2.0.24 deseada como se ilustra en el esquema de reacción anterior. Se reduce el nitrilo 2.0.23 a la correspondiente amina 2.0.24 por hidrogenación, como se describe en la bibliografía (por ejemplo March, J. "Advanced Organic

Chemistry", 3ª edición, 1985).

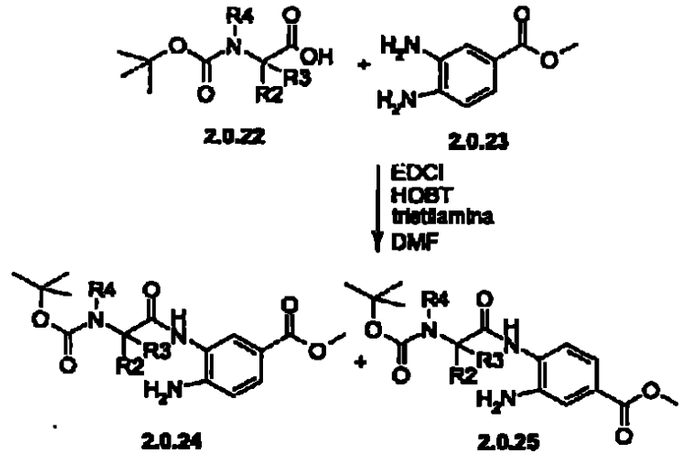
La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer aún más clara la citada síntesis, se describe a continuación el esquema de síntesis 5-α:

Esquema de síntesis 5-α



La síntesis de compuestos bicíclicos de fórmula (1.0.0) se ilustra en el esquema de síntesis 6, etapas A a D. Los materiales de partida son ácidos y aminas disponibles en fuentes comerciales, por ejemplo Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233.

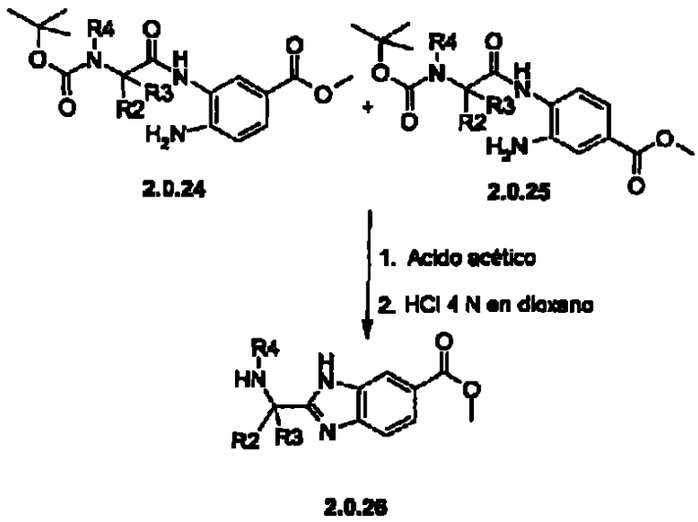
Esquema de síntesis 6 etapa A



El experto en la técnica reconocerá que la reacción ilustrada en el esquema anterior implica la acilación de una amina 2.0.22 por parte de un ácido carboxílico 2.0.23, lo que puede realizarse con buen rendimiento a temperatura ambiente o ligeramente por encima de la misma mediante el uso de agentes de acoplamiento tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), diciclohexilcarbodiimida (DCCI), N,N'-carbonildiimidazol, $POCl_3$, $TiCl_4$, SO_2ClF,

$Ti(OBu)_4$, P_2I_4, Bu_3N, dietilfosfato de benzotriazol-1-ilo, tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil(succinimido)uronio y preferiblemente di-isopropiletilamina (DIEA) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP).

Esquema de síntesis 6 etapa B

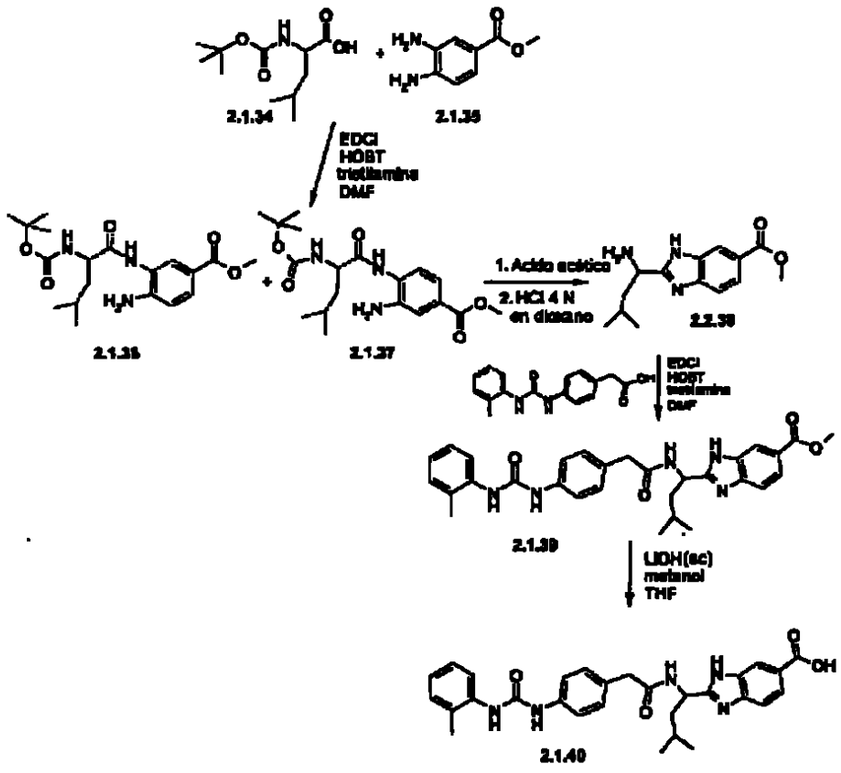


Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.26 en el esquema de reacción anterior. El material de partida es una mezcla de los intermedios terc-butiloxicarbamato 2.0.24 y 2.0.25. Se hacen reaccionar los intermedios 2.0.24 y 2.0.25 con un ácido tal como ácido clorhídrico o acético con o sin un disolvente adecuado tal como dioxano. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 100°C

durante de 1 a 16 horas. Se prefiere el ácido acético en ausencia de disolvente adicional a 80°C durante 1,5 horas. Los expertos en la técnica reconocerán que estas condiciones consiguen tanto la ciclación para formar el sistema de anillo bicíclico deseado como la eliminación del grupo terc-butiloxicarbonilo. Los expertos en la técnica reconocerán también que el grupo terc-butiloxicarbonilo funciona como grupo protector de amina y que pueden emplearse otros grupos protectores adecuados. Se reconocerá también que los procedimientos de eliminación de estos grupos protectores deben ser compatibles con todas las funcionalidades presentes en el intermedio 2.0.26. Estos procedimientos son bien conocidos en la bibliografía técnica de la técnica relevante, por ejemplo, véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons; Nueva York, 1991.

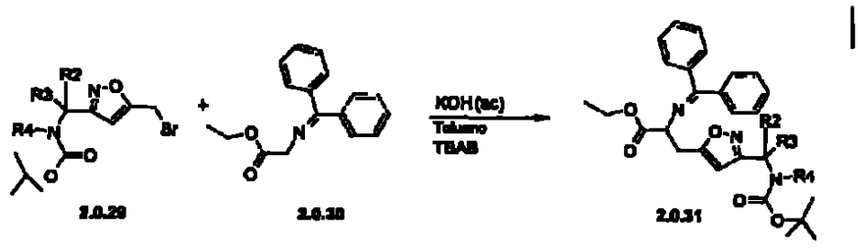
La síntesis anteriormente descrita es ampliamente aplicable a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer la citada síntesis aún más clara, se describe a continuación el esquema de síntesis 6-α, con referencia a un compuesto particular de la presente invención:

Esquema de síntesis 6-α



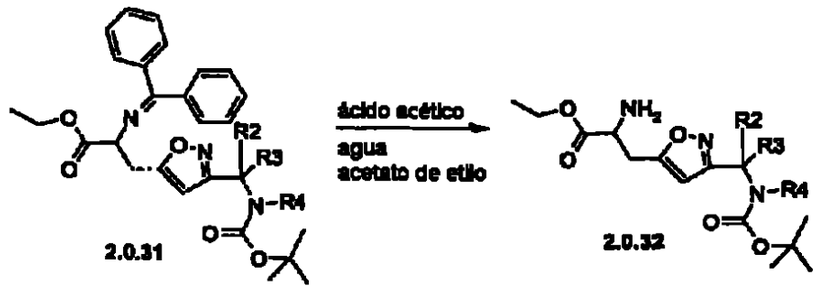
Se ilustra un modo alternativo para la síntesis de compuestos de fórmula (1.0.0) en el esquema de síntesis 7, etapas A a C. Estas etapas describen una ruta alternativa para el componente B utilizado en la reacción de acoplamiento, como se describe en el esquema de reacción 2, etapa B.

Esquema de síntesis 7 etapa A



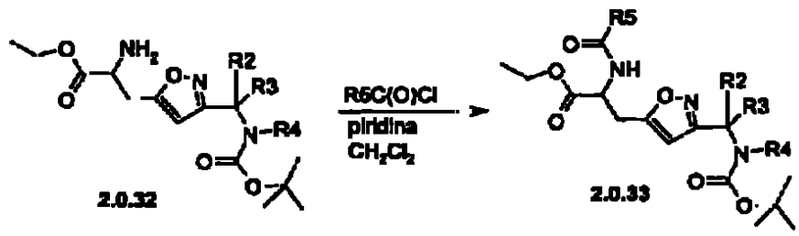
Se describió la preparación del intermedio bromuro 2.0.29 en el esquema de síntesis 1 etapa A. Se hizo reaccionar el intermedio bromuro 2.0.29 con la imina 2.0.30 comercialmente disponible en un disolvente adecuado tal como tolueno, cloruro de metileno o DMF, con una base tal como carbonato de cesio, hidróxido de cesio o hidróxido de potasio, en presencia de un aditivo tal como bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrafenilamonio. Se llevó a cabo la reacción a una temperatura entre -78 y 50°C durante un periodo de tiempo de 1 a 16 horas. Se prefirió la reacción del intermedio bromuro 2.0.29 con la imina 2.0.30 en tolueno a temperatura ambiente en presencia de bromuro de tetrabutilamonio durante 1 hora.

Esquema de síntesis 7 etapa B



Se ilustra la síntesis del intermedio amina 2.0.32 en el esquema de reacción anterior. El intermedio imina 2.0.31 puede transformarse en la amina 2.0.32 mediante una serie de procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica y descritos en la bibliografía. Por ejemplo, Wolfe, John P.; Ahman, Jens; Sadighi, Joseph P.; Singer, Robert A.; Buchwald, Stephen L.; *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(36), 6367-6370; y Corey, E.J.; Xu, Feng; Noe, Mark C.; *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12414-12415. En el procedimiento preferido, se trata el intermedio imina 2.0.31 con una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico durante tres horas a temperatura ambiente.

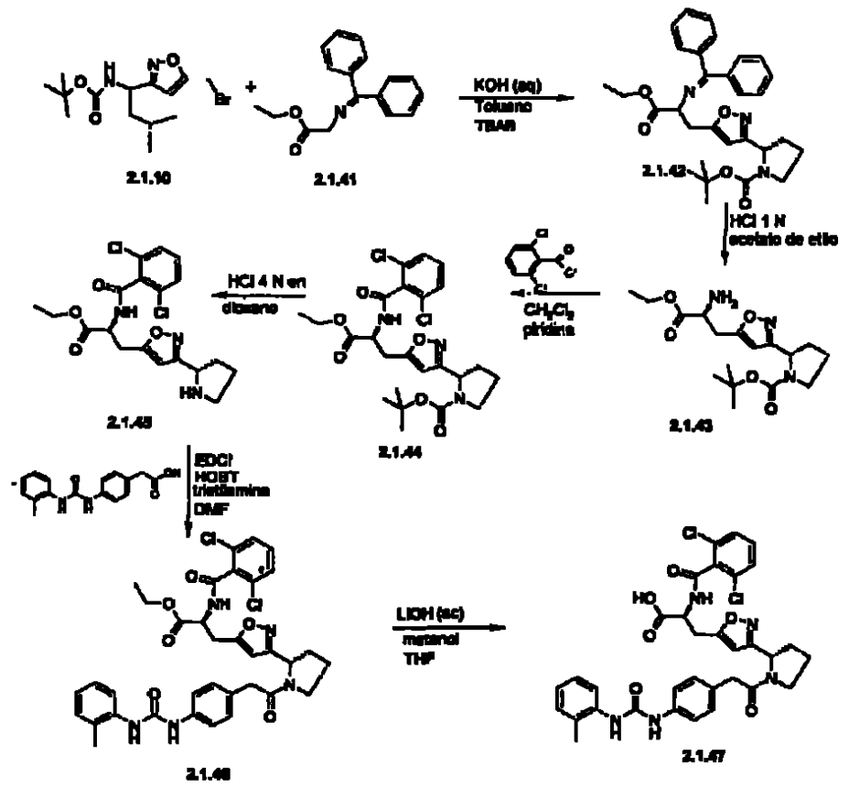
Esquema de síntesis 7 etapa C



Se ilustra la síntesis del intermedio amida 2.0.33 en el esquema de reacción anterior. Se hace reaccionar la amina con o sin un disolvente, tal como diclorometano, cloroformo, benceno, agua o piridina, con un anhídrido de ácido o un cloruro de ácido con o sin la adición de una base tal como carbonato de sodio, piridina o diisopropiletilamina. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre 0 y 50°C durante un periodo de 1 a 16 horas. Las condiciones preferidas emplean diclorometano y piridina a temperatura ambiente durante 16 horas.

La síntesis anteriormente descrita se aplica ampliamente a los compuestos de fórmula (1.0.0). Para hacer aún más clara la citada síntesis, se describe a continuación el esquema de síntesis 7-α:

Esquema de síntesis 7-α



ILUSTRACION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente los compuestos, composiciones y procedimientos de tratamiento de la presente invención, pero no se entiende que limiten por ello el alcance de la presente invención. Se utilizan una serie de abreviaturas en los siguientes ejemplos para

ahorrar espacio. Aunque estas abreviaturas son bien conocidas para el experto en la técnica, se describen inmediatamente a continuación por cuestiones de claridad y conveniencia respecto al lector:

BOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

DAST trifluoruro de dietilaminoazufre

DIEA diisopropiletilamina

DMF dimetilformamida

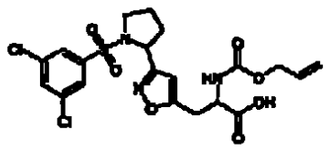
EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBT 1-hidroxibenzotriazol

THF tetrahidrofurano

EJEMPLO 1

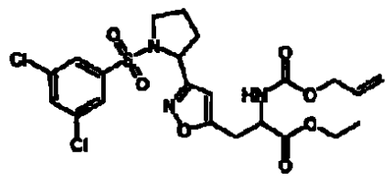
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,5-diclorobencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se agitó una solución del éster etílico del ácido 2-

aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,5-diclorobenceno-sulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico (59 mg, 0,108 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,5 ml) con hidróxido de litio acuoso 2 M (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se acidificó la reacción a pH 1 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio y la concentración a vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (51 mg, 91%). EM (CI) (Espectrometría de masas por ionización química) m/z 518 (M+1).

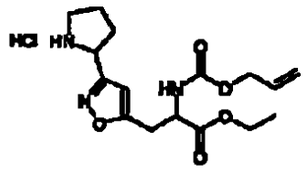
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,5-diclorobencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se disolvieron clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico (110 mg, 0,294 mmol) y carbonato de sodio (93,5 mg, 0,882 mmol) en agua (1,5 ml) y se añadió cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (86,7 mg, 0,353 mmol). Se agitó esta mezcla durante la noche. Se extrajo la reacción

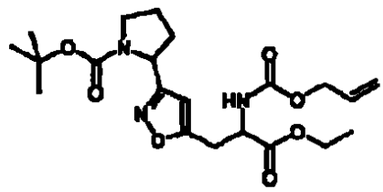
dos veces con diclorometano. Se lavó la porción orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (59 mg, 37%). EM (CI) m/z 545,7 (M+1).

C. Clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico



Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-aliloxicarbonilamino-2-etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico (3,44 g, 7,86 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró después la reacción a vacío y se evaporó conjuntamente con diclorometano proporcionando el producto deseado en forma de un sólido marrón ceroso. EM (CI) m/z 509,9 (M+1).

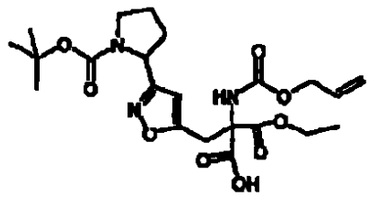
D. Ester terc-butílico del ácido 2-[5-(2-aliloxicarbonil amino-2-etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico



Se disolvió una mezcla del éster monoetílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico y éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico (10,4 g, 21,5 mmol) en dioxano (130 ml) y se calentó en baño de aceite a 125°C durante 3 horas. Se eliminaron a vacío los dioxanos. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se cromatografió el material en bruto en una columna Biotage Flash 40 M, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:4), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (5,12 g, 56% en 2 etapas). EM (CI) m/z 338,0 (M-99). Se recuperó el éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico (2,96 g, 27%). EM (CI) m/z 509,9 (M+1), 409,9 (M-99).

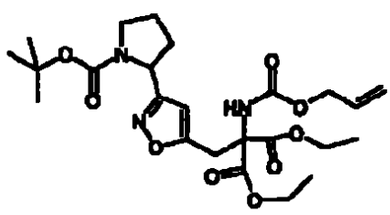
E. Ester monoetílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-

[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico



Se añadió hidróxido de sodio 1 M (21,5 ml, 21,5 mmol) en porciones durante 30 minutos a una solución del éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico (10,95 g, 21,5 mmol) en dioxano (22 ml). Después de agitar durante la noche, se comprobó que la reacción no había llegado a su fin. Se añadieron otros 0,2 eq de hidróxido de sodio 1 M (4,2 ml, 4,2 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (50 ml) y se añadió gota a gota a 0°C ácido sulfúrico 1 M (23 ml). Se extrajo la porción acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título. Se utiliza directamente el producto bruto en la siguiente etapa sin separación del diéster que no ha reaccionado. EM (CI) m/z 382,2 (M-99).

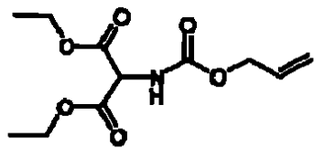
F. Ester dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil]malónico



Se enfrió a 0°C una solución del éster terc-butílico del ácido 2-(5-bromometilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico (7,29 g, 56 mmol) y éster dietílico del ácido 2-aliloxicarbonilaminomalónico (8,25 g, 32 mmol) en dimetilformamida (260 ml) y se añadió carbonato de cesio (25,41 g, 78 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se vertió entonces la mezcla de reacción sobre éter dietílico (2 l) y se lavó con agua (5 x 200 ml) y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo bruto sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:7), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente (10,95 g, 83%). EM (CI) m/z 260,1 (M-99).

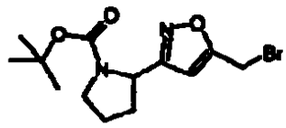
G. Ester dietílico del ácido 2-aliloxicarbonil-

aminomalónico



Se enfrió a 0°C una solución de clorhidrato de dietilaminomalonato (47,0 g, 226 mmol) en cloruro de metileno (1,0 l) y se añadió piridina (45 ml, 564 mmol). Los sólidos anteriormente insolubles se disolvieron al añadir la piridina. Se añadió gota a gota lentamente cloroformiato de alilo (20 ml, 188 mmol) para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 5°C. Después de completar la reacción, se agitó la reacción a 0°C durante 15 minutos. Se lavó la reacción con ácido clorhídrico 1 M (6 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46,78 g, 80%). Se utilizó el producto bruto sin más purificaicón. EM (CI) m/z 260,1 (M+1).

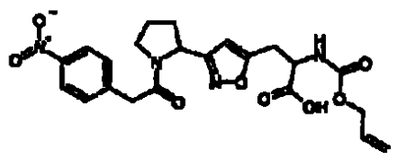
H. Ester terc-butílico del ácido 2-(5-bromometilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título de la manera descrita para los ejemplos 7H y 7I, utilizando éster terc-butílico del ácido 2-(hidroxiiminometil)pirrolidin-1-carbámico en la etapa 7I.

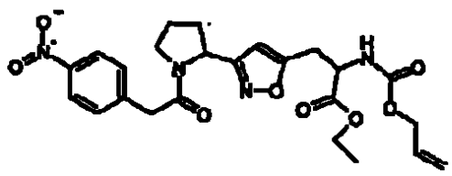
EJEMPLO 2

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)acetil]-pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 472,6 (M+1), 471,7 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico

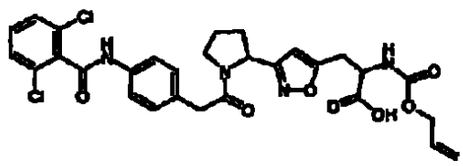


Se agitó una solución de ácido 4-nitrofenilacético (1,61 g, 8,87 mmol) en dimetilformamida (82 ml) con monohidrato de 4-hidroxibenzotriazol (1,40 g, 10,4 mmol) durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,86 g, 9,72 mmol) y se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Se añadió a esta solución clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico del ejemplo 1C (3,16 g, 8,25 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos, seguido de la adición de trietilamina (1,26 ml, 9,04 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron los extractos combinados con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua (2x) y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se cromatografió el residuo resultante sobre una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5:1), proporcionando el compuesto del título

en forma de un aceite amarillo (674 mg, 15%). EM (CI) m/z 501,3 (M+1). Además, se recuperó el material de partida, el éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico (2,15 g, 75%). EM (CI) m/z 338,1 (M+1).

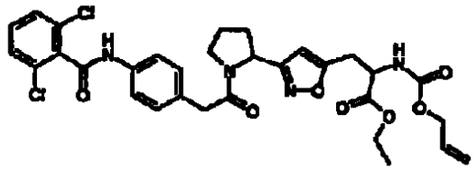
EJEMPLO 3

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-diclorobenzoilamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



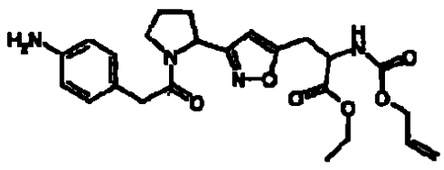
Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dicloro benzoilamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título (77 mg, 75%). EM (CI) m/z 616,7 (M+1), 612,5 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-diclorobenzoilamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se enfrió a 0°C una solución del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-aminofenil)acetil)]-pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico (80 mg, 0,170 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (39 mg, 0,187 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después se añadió piridina (28 µl, 0,34 mmol). Se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, hidróxido de sodio 1 M y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró proporcionando el compuesto del título (84 mg, 78%). EM (CI) m/z 635,3 (M+1), 632,5 (M-1).

C. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-aminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico

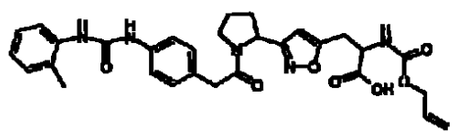


Se calentó a reflujo una solución de éster etílico del

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-{1-[(4-nitrofenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico (2B) (565 mg, 1,13 mmol) y hierro (0) en polvo (384 mg, 6,98 mmol) en etanol/agua (5 ml, 1:1). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M (0,29 mml, 0,29 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 45 minutos. Se neutralizó entonces con hidróxido de sodio 1 M y se filtró a través de Celite. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo bruto sobre una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (6:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (240 mg, 51%). EM (CI) m/z 471,0 (M+1).

EJEMPLO 4

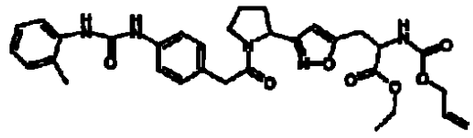
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)-

fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 576,0 (M+1), 573,9 (M-1).

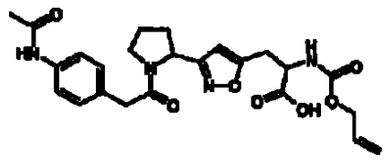
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-isoxazol-5-il]propiónico



Se preparó el compuesto del título de la manera descrita en el ejemplo 2B, utilizando ácido [4-(3-o-tolilureido)-fenil]acético. EM (CI) m/z 604,0 (M+1).

EJEMPLO 5

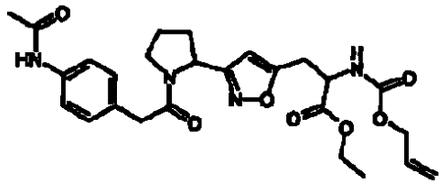
A. Acido 3-(3-{1-[(acetilaminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-aliloxicarbonilaminopropiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del éster etílico del ácido 3-(3-{1-[(4-acetilaminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}

isoxazol-5-il)-2-aliloxicarbonilaminopropiónico según el mismo protocolo que el del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 485,3 (M+1), 483,0 (M-1).

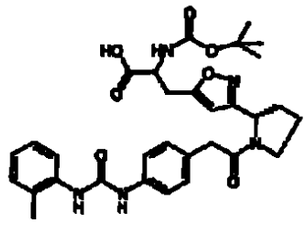
B. Ester etílico del ácido 3-(3-{1-[(4-acetil-aminofenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-aliloxicarbonilaminopropiónico



Se preparó el compuesto del título de la manera descrita en el ejemplo 3B, utilizando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo. EM (CI) m/z 513,0 (M+1).

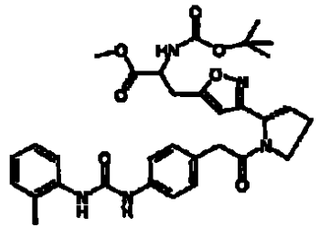
EJEMPLO 6

A. Acido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó la cabo la hidrólisis del éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico según el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 590,2 (M-1), 492,2 (M-99).

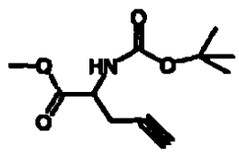
B. Ester metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se agitó durante 5 minutos una solución de 1-(4-{2-[2-(hidroxiiminometil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}fenil)-3-o-tolilurea (300 mg, 0,789 mmol), éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopent-4-inoico (359 mg, 1,182 mmol, mezcla bruta) y trietilamina (12,9 µl) en diclorometano (2 ml). Se añadió una solución de hipoclorito de sodio al 5,25%, 2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo al porción acuosa 4 veces con diclorometano. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron

sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía de la mezcla bruta sobre una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:5, proporcionó el compuesto del título (68 mg, 14%). EM (CI) m/z 604,5 (M-1), 505,9 (M-99).

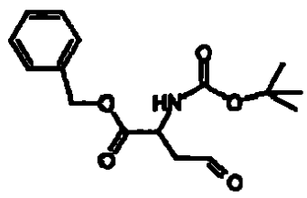
C. Ester metílico del ácido 2-terc-butoxi-carbonil-aminopent-4-inoico



Se añadió carbonato de potasio (1,687 g, 12,2 mmol) a una solución de éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxobutírico (1,875 g, 6,10 mmol) en metanol anhidro (91,5 ml) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxopropil)fosfónico (1,407 g, 7,32 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción sobre éter dietílico y se lavó 4 veces con bicarbonato de sodio al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró (1,05 g, mezcla de producto bruto). Se utilizó directamente el producto bruto en la siguiente etapa. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,39-5,31 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,03 (s,

1H), 1,59 y 1,44 (2 singletes, rotámeros, 3H).

D. Ester bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxobutírico

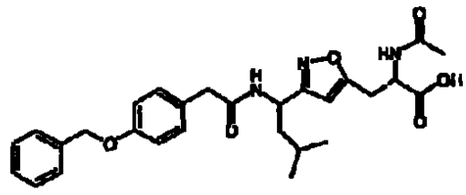


Se enfriaron a 0°C una solución del éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroxibutírico (13,58 g, 43,9 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y trietilamina (18,35 ml, 131,7 mmol). Se añadió trióxido de azufre piridina (21,0 g, 131,7 mmol) en dimetilsulfóxido (80 ml) en una corriente continua. Se quitó el baño de enfriamiento y se retiró la reacción durante 1,5 horas. Se vertió la reacción sobre 130 ml de agua con hielo y se extrajo con éter dietílico (2 x 180 ml y 100 ml). Se lavó la porción orgánica combinada secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a vacío y se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice (900 ml), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:4), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (9,20 g, 70%). EM (CI) m/z

208,9 (M-99).

EJEMPLO 7

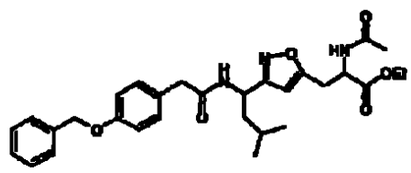
A. Acido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico



Se combinó una solución del éster etílico del ácido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico (92 mg, 0,17 mmol) en metanol/tetrahidrofurano 1:2 (9 ml) con hidróxido de litio 2M acuoso (3 ml) a temperatura ambiente agitando durante 3 horas. Después de acidificar la reacción a pH= 1 con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo (2x 50 ml). Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el ácido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)acetilamino]-3-metilbutil)isoxazol-5-il)propiónico en forma de un sólido cristalino blanco (83 mg, 95%). EM (CI) m/z 508,1 (M+1), 506,1 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-4-(3-{1-[2-(4-

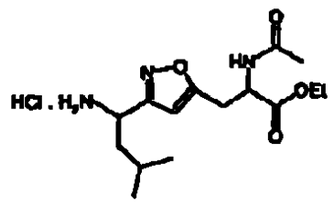
benciloxifenil)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)-propiónico



Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una solución de ácido (4-benciloxifenil)acético (125 mg, 0,29 mmol, 1,00 eq) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (48 mg, 0,36 mmol, 1,23 eq) en dimetilformamida (5 ml). Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (64 mg, 0,33 mmol, 1,15 eq) y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió clorhidrato del éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 eq) y se agitó la reacción durante 25 minutos. Se añadió trietilamina (43 µl, 0,31 mmol, 1,07 eq). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (2 x 30 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo sobre una columna 40S Biotage (acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (94 mg, 61%).

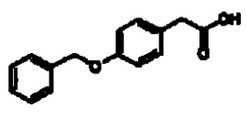
EM (CI) m/z 536,2 (M+1).

C. Clorhidrato del éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico



Se agitó el éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico (7F) (5,95 g, 14,5 mmol) en ácido clorhídrico 4 N en dioxano (25 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto y se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,38 g, 100%). EM (CI) m/z 312,2 (M+1 para la base libre).

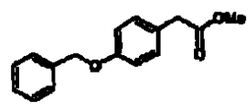
D. Acido (4-benciloxifenil)acético



Se combinó una solución del éster metílico del ácido (4-benciloxifenil)acético (1,35 g, 5,27 mmol) en metanol/tetrahidrofurano 1:2 (60 ml) con hidróxido de litio

acuoso 2 M (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la reacción durante la noche. Se acidificó la reacción a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secaron las porciones orgánicas sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (1,25 g, 98%). RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63, (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,96-6,99 (d, 2H), 7,22-7,25 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H).

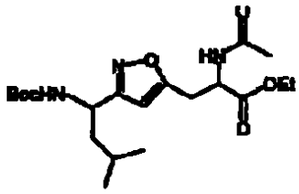
E. Ester metílico del ácido (4-benciloxifenil)acético



Se añadió carbonato de cesio (5,35 g, 16,4 mmol, 3,00 eq) a una solución de 4-hidroxifenilacetato de metilo (1,00 g, 6,02 mmol, 1,10 eq) y bromuro de bencilo (0,65 ml, 5,47 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (40 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante la noche. Se extrajo la reacción con ácido clorhídrico 1 N (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la porción resultante sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el sólido oleoso resultante en una columna 40S Biotage (acetato de etilo al 20%/hexanos), proporcionando el éster del título

en forma de un aceite transparente incoloro (1,35 g, 96%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,91-6,94 (d, 2H), 7,17-7,19 (d, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H).

F. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico

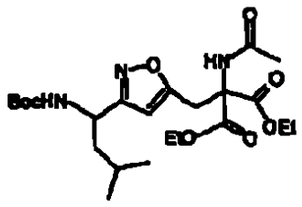


Se añadió hidróxido de sodio 1 N (20,5 ml, 20,5 mmol, 1,10 eq) a una solución del éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil) isoxazol-5-ilmetil]malónico (8,99 g, 18,6 mmol, 1,0 eq) en dioxano a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó la reacción durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (200 ml) y se acidificó a pH= 1-1,5 con ácido clorhídrico 1 N. Se lavó la porción orgánica con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 8,58 g de una mezcla 1:1 (según la RMN-^{1}H) del éster monoetílico del ácido 2-acetilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-ilmetil]malónico [EM (CI) m/z 356,3 (M-99)] y del compuesto del título descarboxilado [EM (CI)

m/z 412,3 (M+1), 312,2 (M-99), 410,3 (M-1)].

Se mantuvo la mezcla a reflujo en dioxano (150 ml) durante la noche y se concentró proporcionando un aceite naranja que se cromatografió utilizando una columna Biotage (40M, acetato de etilo al 50%/hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja denso (6,72 g, 88%). EM (CI) m/z 412,3 (M+1), 312,2 (M-99).

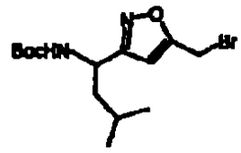
G. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-ilmetil] malónico



Se añadió carbonato de cesio (18,28 g, 56,1 mmol, 3,0 eq) a una solución del éster terc-butílico del ácido [1-(5-bromometil-isoxazol-3-il)-3-metilbutil]carbámico (6,48 g, 18,7 mmol, 1,00 eq) y malonato de dietilacetamido (4,86 g, 22,4 mmol, 1,20 eq) en dimetilformamida (300 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vertió la reacción sobre éter dietílico (200 ml) y se extrajo con agua (5 x 200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el

disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (8,99 g, 99,4%). EM (CI) m/z 484,0 (M+1), 384,1 (M-99).

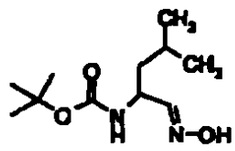
H. Ester terc-butílico del ácido [1-(5-bromometil-isoxazol-3-il)-3-metilbutil]carbámico



Se agitaron N-clorosuccinimida (5,80 g, 43,4 mmol, 1,00 eq), éster terc-butílico del ácido [1-(hidroxi-iminometil)-3-metilbutil]carbámico (10,00 g, 43,4 mmol, 1,00 eq) y piridina (0,70 ml) en cloroforomo (70 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bromuro de propargilo (4,83 ml, 54,3 mmol, 1,25 eq) y se calentó la reacción a 45°C. Se añadió gota a gota trietilamina (6,35 ml, 45,6 mmol, 1,05 eq) durante 20 minutos a 45°C. Se agitó la reacción durante otra hora, después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporcionó un residuo marrón que se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice,

proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,48 g, 43%). EM (CI) m/z 247,0 (M-99).

I. Ester terc-butílico del ácido 1-(hidroxiiminometil)-3-metilbutil]carbámico

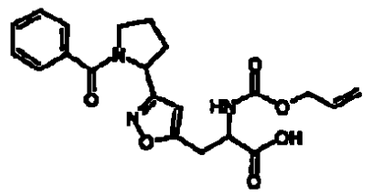


Se agitaron vigorosamente una mezcla del éster terc-butílico del ácido (1-formil-3-metilbutil)carbámico (2,13 g), clorhidrato de hidroxilamina (0,71 g, 10,2 mmol) y NaOAc (2 g, 24,4 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (20 ml). Después de 24 horas, se diluyó la mezcla con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía utilizando una columna Flash 40 de gel de sílice y eluyendo con EtOAc al 15-25%/hexano, proporcionó 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. p.f.: 156-157°C.

EJEMPLO 8

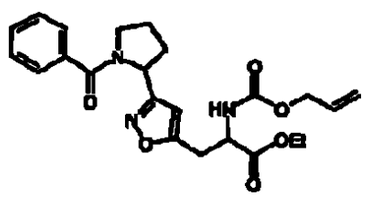
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-benzoíl

pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 8B según el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título, EM (CI) m/z 414,2 (M+1), 412,2 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-benzoilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico

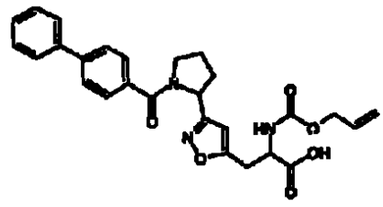


Se añadió cloruro de benzoílo (21 µl, 0,18 mmol, 1,0 eq) en una porción a una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(3-pirrolidin-2-ilisoxazol-5-il)propiónico (1C) (74 mg, 0,20 mmol, 1,1 eq) en piridina (29 µl, 0,36 mmol, 2,0 eq) y diclorometano (2 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y después se diluyó con acetato de etilo (30 ml). Se extrajo la reacción con ácido clorhídrico 1 N

(30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (66 mg, 84%). EM (CI) m/z 442,3 (M+1).

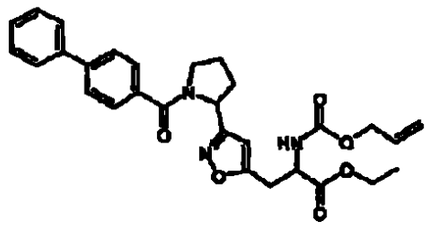
EJEMPLO 9

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-bifenil-4-carbonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 9B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 490,0 (M+1), 487,8 (M-1).

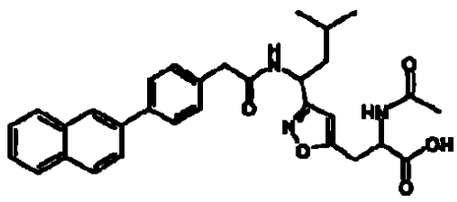
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxocarbonilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-carbonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}-propiónico



Preparado utilizando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 8B. EM (CI) m/z 518,0 (M+1).

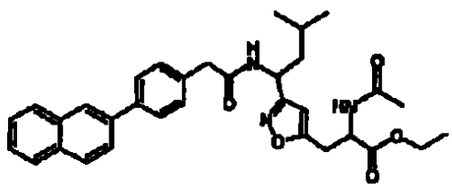
EJEMPLO 10

A. Acido 2-acetilamino-3-(3-{3-metil-1-[2-(4-naftalen-2-ilfenil)acetilamino]butil}isoxazol-5-il)propiónico



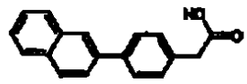
Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 10B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 528,0 (M+1), 525,8 (M-1).

B. Acido 2-acetilamino-3-(3-{3-metil-1-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)acetilamino]butil}isoxazol-5-il)propiónico



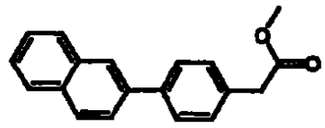
Preparado a partir del ácido (4-naftalen-2-ilfenil)acético de la manera descrita en el ejemplo 7B.

C. Acido (4-naftalen-2-ilfenil)acético



Se añadió hidróxido de litio 2 M (3,0 ml) a una solución del éster metílico del ácido (4-naftalen-2-ilfenil)acético (270 mg, 0,977 mmol) en tetrahidrofurano:metanol 2:1 (9,0 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se acidificó la reacción a pH= 1 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (233 mg, 91%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7,39 (m, 11H), 3,72 (s, 2H).

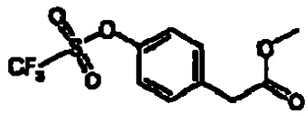
D. Ester metílico del ácido (4-naftalen-2-ilfenil)acético



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 7,4 % molar) a una solución del éster metílico del ácido (4-trifluorometanosulfoniloxifenil)acético (447 mg, 1,5 mmol), ácido 2-naftalenborónico (286 mg, 1,67 mmol) y fluoruro de

cesio (505 mg, 3,33 mmol) en dimetoxietano (5,4 ml). Se burbujeó la reacción con nitrógeno y se calentó en un baño de aceite a 100°C agitando durante 3 horas. Se diluyó después la reacción con acetato de etilo y se extrajo con agua, hidróxido de sodio 1 M, agua y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante en una columna Biotage Flash 40 S eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (273 mg, 66%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-7,38 (m, 11H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (2H).

E. Ester metílico del ácido (4-trifluorometano-sulfoniloxifenil)acético

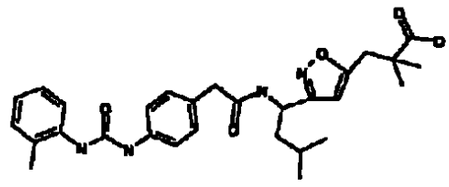


Se añadió gota a gota durante 5 minutos anhídrido trifluorometanosulfónico (32,2 mmol) a una solución del éster metílico del ácido (4-hidroxifenil)acético (5,35 g, 32,2 mmol) en piridina (70 ml) a -40°C. Se agitó la reacción a -40°C durante 10 minutos y después a 0°C durante 2 horas. Se diluyó la reacción con éter dietílico y se lavó

con agua y ácido clorhídrico 2 N. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo bruto sobre una columna Biotage Flash 40M con acetato de etilo/hexanos (1:4), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro, que cristalizó en reposo 9,27 g, 97%. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,34 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 3,70 (3H), 3,64 (2H).

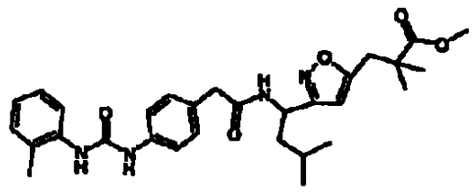
EJEMPLO 11

A. Acido 2,2-dimetil-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico



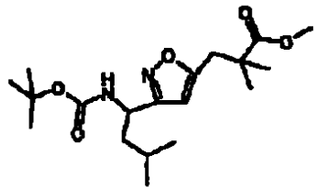
Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 11B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 521,2 (M+1), 519,1 (M-1)

B. Ester metílico del ácido 2,2-dimetil-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico



Preparado a partir del éster metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2,2-dimetilpropiónico en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1C y 2B. EM (CI) m/z: 535,1 (M+1), 535,1 (M-1).

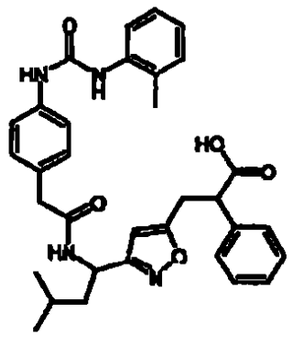
C. Ester metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2,2-dimetilpropiónico



Preparado a partir del éster terc-butílico del ácido [1-(hidroxiiminometil)-3-metilbutil]carbámico (7I) y el éster metílico del ácido 2,2-dimetilpent-4-inoico según el procedimiento descrito en el ejemplo 6A. EM (CI) m/z: 313,2 (M-tBu), 269,3 (M-99).

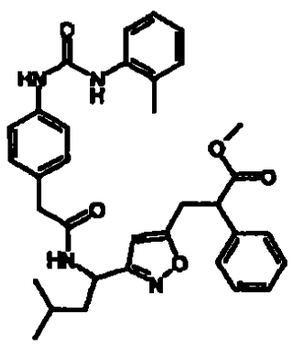
EJEMPLO 12

A. Acido 3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}butil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 12B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título.

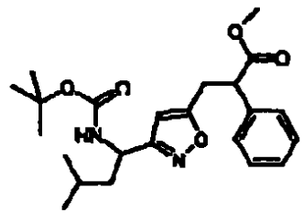
B. Ester metílico del ácido 3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-3-

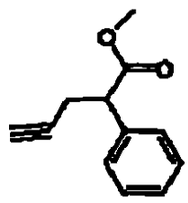
metilbutil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico de la manera descrita en el ejemplo 11B.

C. Ester metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxi-carbonilamino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-fenilpropiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster metílico del ácido 2-fenilpent-4-inoico de la manera descrita en el ejemplo 6A.

D. Ester metílico del ácido 2-fenilpent-4-inoico

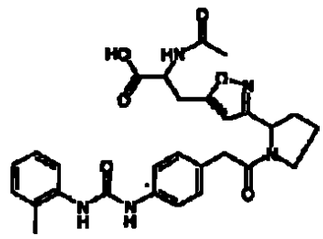


Se disolvió diisopropiletilamina (5,9 ml, 42 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió lentamente butil-litio 2,5 M en hexanos (16,8 ml, 42 mmol) a una solución de ácido fenilacético (2,72 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) mediante un embudo de goteo durante 20 minutos. Se agitó

la reacción durante 25 minutos. Se añadió bromuro de propargilo en forma de una solución al 80% en peso en tolueno (2,3 ml, 21,0 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 horas y se añadió ácido clorhídrico 4 N (15 ml). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml). Se concentró la porción orgánica a vacío. Se disolvió el residuo en éter dietílico y se extrajo con agua (3x) y ácido clorhídrico (3x). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el sólido amarillo resultante (1,7 g) en metanol (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (2 ml) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 18 horas, se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en éter dietílico. Se extrajo la solución con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (0,58 g, 15%).

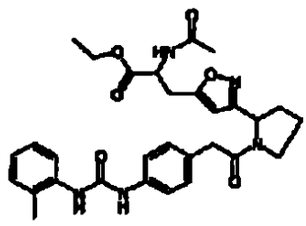
EJEMPLO 13

A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



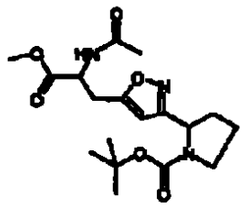
Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 13B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 534,2 (M+1), 532,4 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]-propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-acetilamino-2-metoxi-carbonil-etil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico como se describe en el ejemplo 11B. EM (CI) m/z 562,1 (M+1).

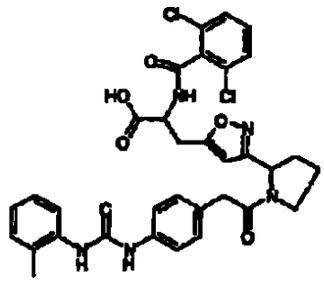
C. Ester terc-butílico del ácido 2-[5-(2-acetilamino-2-metoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster terc-butílico del ácido 2-(hidroxiiminometil)pirrolidin-1-carbámico y el éster metílico del ácido 2-acetilaminopent-4-inoico como se describe en el ejemplo 6B. EM (CI) m/z 296,0 (M-99).

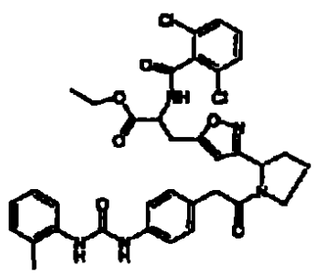
EJEMPLO 14

A. Acido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]-propiónico



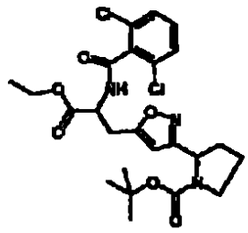
Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 14B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 663,8 (M+1)

B. Ester etílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-isoxazol-5-il]propiónico.



Se preparó el compuesto del título a partir del éster terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(2,6-diclorobenzoílamino)-2-etoxicarboniletil]isoxazol-3-il}pirrolidin-1-carboxílico de manera similar a la descrita en 11B. EM (CI) m/z 691,8 (M+1), 689,7 (M-1).

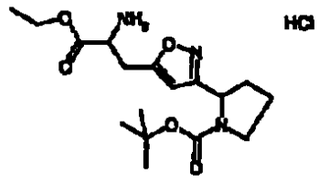
C. Ester terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(2,6-diclorobenzoílamino)-2-etoxicarboniletil]isoxazol-3-il}pirrolidin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir del clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-amino-2-

etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico y cloruro de 2,6-diclorobenzoílo de la manera descrita en el ejemplo 3B. EM (CI) m/z 525,9 (M+1), 425,9 (M-99).

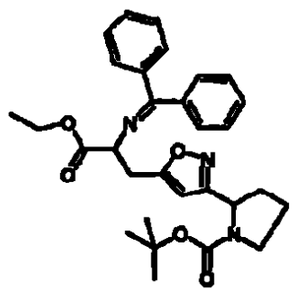
D. Clorhidrato del éster terc-butílico del ácido 2-[5-(2-amino-2-etoxicarboniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-carboxílico



Se agitó el éster terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(benzhidrilidenamino)-2-etoxicarboniletil]isoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico (700 mg, 1,35 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N (100 ml) durante 3 horas. Se neutralizó la reacción por adición de bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la porción acuosa con éter dietílico. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se utilizó directamente el aceite resultante (200 mg) en el ejemplo 14C.

E. Ester terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(benzhidrilidenamino)-2-etoxicarboniletil]-

isoxazol-3-il}pirrolidin-1-carboxílico

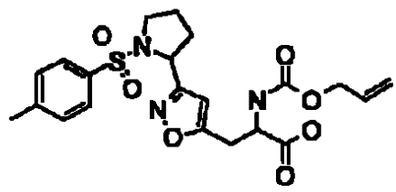


Se disolvieron el éster terc-butílico del ácido 2-(5-bromometilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico (1,0 g, 3 mmol) y el éster etílico de la N-(difenilmetilen)glicina (1,0 g, 3,74 mmol) en tolueno (10 ml). Se añadieron hidróxido de potasio acuoso 18 M (0,25 ml, 4,5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (97 mg, 0,30 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico 1 N (4,5 ml). Se extrajo la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo con acetato de etilo al 15% en hexanos en una columna Biotage 40S, proporcionando el compuesto del título (700 mg, 45%). EM (CI) m/z 518,0 (M+1).

EJEMPLO 15

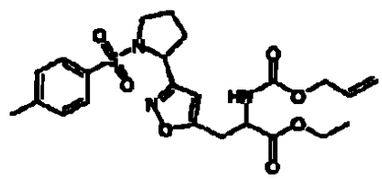
A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(tolueno-4-

sulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 15B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 464,0 (M+1), 461,9 (M-1).

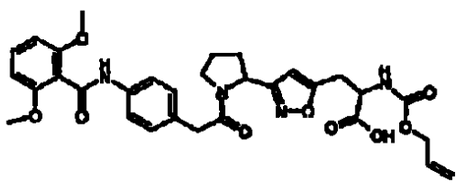
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(tolueno-4-sulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}-propiónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 1B. EM (CI) m/z 492,0 (M+1).

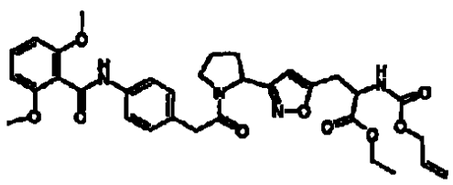
EJEMPLO 16

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dimetoxibenzoílamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 16B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 606,7 (M+1), 605,1 (M-1).

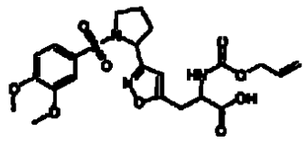
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-{[4-(2,6-dimetoxibenzoílamino)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 3B, utilizando cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo en lugar de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo. EM (CI) m/z 635,3 (M+1), 632,5 (M-1).

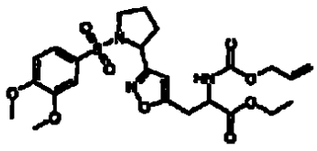
EJEMPLO 17

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 17B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) 507,6 (M-1).

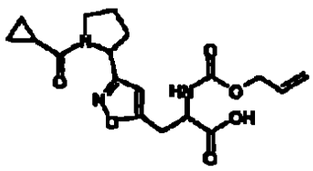
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[1-(3,4-dimetoxibencenosulfonil)pirrolidin-2-il]isoxazol-5-il}propiónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 1B, utilizando cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo. EM (CI) m/z 537,8 (M+1).

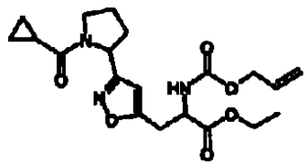
EJEMPLO 18

A. Acido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-ciclopropano-carbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 18B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 378,2 (M+1), 376,2 (M-1).

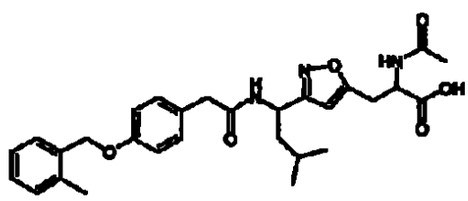
B. Ester etílico del ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-ciclopropanocarbonilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]-propiónico



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 3B, utilizando los reactivos apropiados. EM (CI) m/z 406,1 (M+1).

EJEMPLO 19

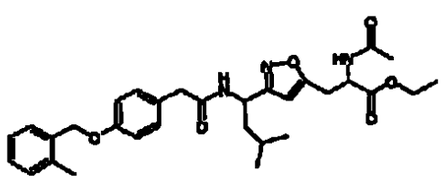
A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(2-metilbenzoiloxi)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]-propiónico



Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 19B utilizando

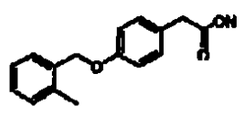
el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 508,1 (M+1), 506,1 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(2-metilbenzoiloxi)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico



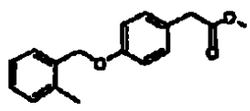
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, utilizando ácido [4-(2-metilbenciloxi)fenil]acético. EM (CI) m/z 550,2 (M+1).

B. Acido [4-(2-metilbenciloxi)fenil]acético



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7D. RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,98-7,01 (d, 2H), 7,02-7,30 (m, 5H), 7,42-7,44 (d, 1H).

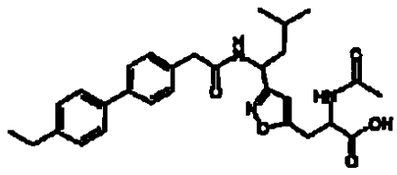
D. Ester metílico del ácido [4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acético



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7E. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,35 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,92-6,94 (d, 2H), 7,18-7,26 (m, 5H), 7,37-7,39 (d, 1H).

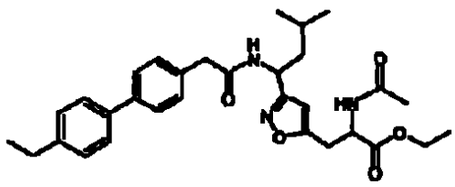
EJEMPLO 20

A. Acido 2-acetilamino-3-(3-{1-[2-(4'-etilbifenil-4-il)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico



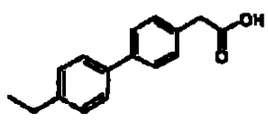
Se llevó a cabo la hidrólisis del compuesto 20B utilizando el protocolo del ejemplo 1A, proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 506,1 (M+1), 504,0 (M-1).

B. Ester etílico del ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[2-(4'-etilbifenil-4-il)acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico



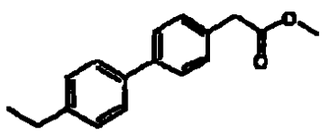
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, utilizando ácido (4'-etilbifenil-4-il)acético. EM (CI) m/z 534,2 (M+1).

C. Acido (4'-etilbifenil-4-il)acético



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 10B. EM (CI) m/z 239,0 (M-1).

D. Ester metílico del ácido (4'-etilbifenil-4-il)acético

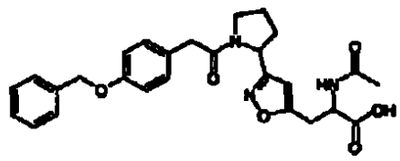


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 10C. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, J=

8,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,78 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 1,37 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

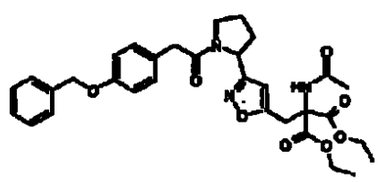
EJEMPLO 21

A. Acido 2-acetilamino-3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol -5-il-metil)malónico utilizando el procedimiento del ejemplo 1D, EM (CI) m/z 492,2 (M+1), 490,3 (M-1).

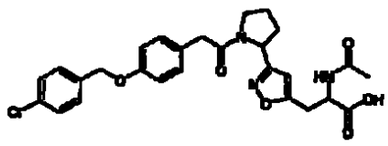
B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-ilmetil)malónico



EM (CI) m/z 602,0 (M+1)

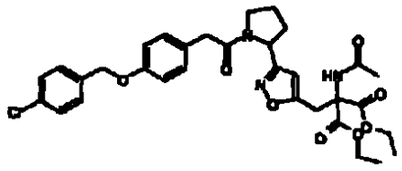
EJEMPLO 22

A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



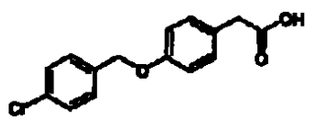
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 22B, según el procedimiento descrito en el ejemplo 21A. EM (CI) m/z 526,2 (M+1), 524,2 (M-1).

B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-ilmetil)malónico



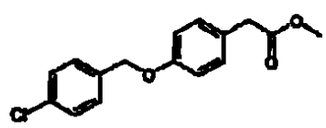
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 21B, utilizando ácido [4-(4-clorobenciloxi)fenil]acético. EM (CI) m/z 626,0 (M+1).

C. Acido [4-(4-clorobenciloxi)fenil]acético



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7D. RMN-^{1}H (400 MHz, dimetilsulfóxido) δ 3,44 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,42 (s, 4H), 12,20 (s, 1H). RMN-^{13}C (100 MHz, dimetilsulfóxido) δ 68,9, 115,2, 128,1, 129,1, 130,1 (2 picos solapados), 131,1, 133,0, 136,9, 157,5, 173,6.

D. Ester metílico del ácido [4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acético

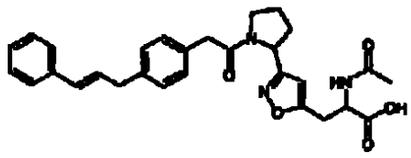


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 7E. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), δ 3,55 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,88-6,90 (d, 2H), 7,17-7,19 (d, 2H), 7,34 (s, 4H).

EJEMPLO 23

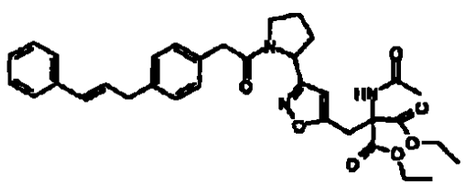
A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-fenilalil)fenil]-

acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico



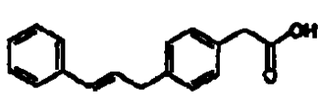
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 23B según el procedimiento descrito en el ejemplo 22A. EM (CI) m/z 502,2 (M+1), 500,2 (M-1).

B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-fenilalil)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il-metil)malónico



Se preparó el compuesto del título a partir de ácido [4-(3-fenilalil)fenil]acético según el procedimiento descrito en el ejemplo 22B. EM (CI) m/z 602,0 (M+1).

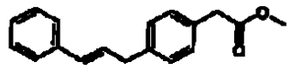
C. Acido [4-(3-fenilalil)fenil]acético



Se preparó el compuesto del título a partir de ácido [4-(3-

fenilalil)fenil]acético según el procedimiento descrito en el ejemplo 10B. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,51 (d, 2H, J= 7 Hz), 3,62 (s, 2H), 6,28-6,46 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 9H).

D. Acido [4-(3-fenilalil)fenil]acético

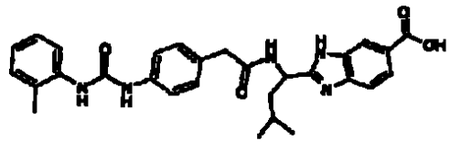


Se calentaron a 80°C durante 3 horas el éster metílico del ácido (4-trifluorometanosulfoniloxifenil)acético (500 mg, 1,68 mmol, 1,00 eq), cloruro de paladio (II) (15 mg, 5% molar), bis(difenilfosfin)etano (50 mg, 5% molar), bis(pinacolato) de diboro (469 mg, 1,85 mmol, 1,10 eq) y acetato de potasio (495 mg, 5,04 mmol, 3,00 eq) en dimetilformamida (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción negra hasta temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de paladio (II) (15 mg, 5% molar), bis(difenilfosfin)etano (50 mg, 5% molar), bromuro de cinamilo (660 mg, 3,35 mmol, 2,00 eq), carbonato de sodio (890 mg, 8,40 mmol, 5,00 eq) y agua (4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se extrajo la mezcla con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la porción orgánica sobre sulfato de sodio. La evaporación del

disolvente proporcionó un residuo oleoso negro que se cromatografió en una columna Biotage (acetato de etilo al 5%/hexanos), proporcionando una mezcla 9:1 del compuesto del título y el éster 3-fenilalílico del ácido acético (200 mg, 45%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,52 (dd, 2H, J= 7, 1,2 Hz), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,24-6,38 (m, 1H), 6,43-6,47 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H). Se utilizó este material en el ejemplo 23C sin más purificación.

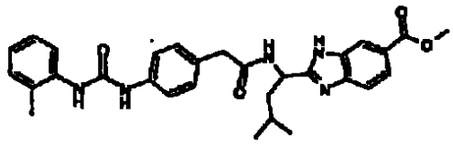
EJEMPLO 24

A. Acido 2-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}butil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



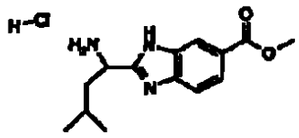
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 24B según el procedimiento descrito en el ejemplo 1A. EM (CI) m/z 514,1 (M+1), 512,2 (M-1).

B. Ester metílico del ácido 2-(3-metil-1-{2-[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}butil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



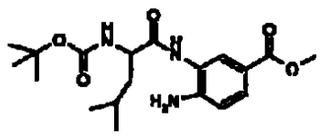
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 24C según el procedimiento descrito en el ejemplo 2B. EM (CI) m/z 528,0 (M+1), 526,2 (M-1).

C. Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-(1-amino-3-metilbutil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



Se calentó a 70°C con agitación una solución del éster metílico del ácido 4-amino-3-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)benzoico (690 mg, 1,82 mmol) en ácido acético (9 ml) durante 1,5 horas. Se eliminó el ácido acético a vacío y se disolvió la mezcla bruta en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la reacción a vacío proporcionando el compuesto del título. EM (CI) m/z 262,0 (M+1), 260,1 (M-1).

E. Ester metílico del ácido 4-amino-3-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoílamino)benzoico

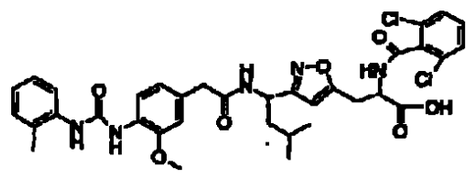


Se añadieron monohidrato de hidroxibenzotriazol (760 mg, 5,62 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (973 g, 5,07 mmol) a una solución de N-terc-butoxicarbonil-L-leucina (1,06 g, 4,57 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Se añadieron secuencialmente 3,4-diaminobenzoato de metilo (759 mg, 4,57 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y trietilamina (0,68 ml, 4,89 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se vertió sobre agua. Se extrajo esta mezcla con acetato de etilo tres veces. Se extrajo la porción orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua (2x) y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a vacío. Se cromatografió el residuo resultante en una columna Biotage Flash 40S, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (2:3), lo que proporcionó el compuesto del título (690 mg, 40%). EM (CI) m/z 380,0, (M+1), 378,2 (M-1).

EJEMPLO 25

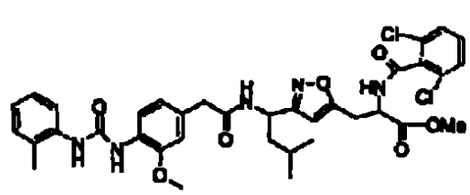
A. Acido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{2-[3-

metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino)-3-metilbutil)-isoxazol-5-il]propiónico



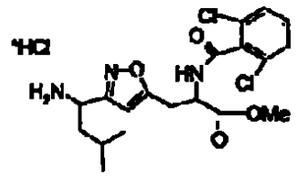
Se agitó a reflujo una mezcla del compuesto 25B (56 mg, 0,13 mmol) en terc-butanol (1 ml) e hidróxido de sodio 1 N (0,27 ml). Después de 30 minutos se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el residuo resultante en agua y se lavó con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa a pH 1 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida proporcionando un sólido blanquecino. P.f.: 102-104°C, EM (m/z) 710,3 y 713,3 (M+1).

B. Ester metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico



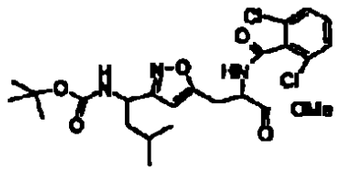
Se preparó el compuesto del título de la manera descrita en el ejemplo 2B utilizando ácido 3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenilacético y clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-(2,6-diclorobenzoílamino)propiónico. 51% de rendimiento, sólido blanco. EM (m/z) 724,2 y 726,2 (M+1).

C. Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[3-(1-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-(2,6-diclorobenzoílamino)-propiónico



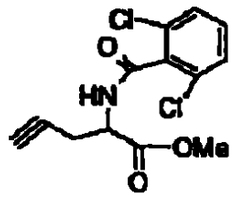
Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto 25D de la misma manera que en el ejemplo 1C. EM (m/z) 428,3 y 430,3 (M+1).

D. Ester metílico del ácido 3-[3-(1-terc-butoxi-carbonil-amino-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-(2,6-diclorobenzoílamino)propiónico



Se preparó el compuesto del título a partir de los compuestos 25E y 7I de la misma manera que en el ejemplo 7H. EM (m/z) 526,2 y 528,0 (M-1).

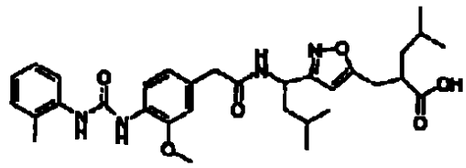
E. Ester metílico del ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-pent-4-inoico



Se preparó el compuesto del título a partir del éster metílico del ácido 2-aminopent-4-inoico y el cloruro de 2,5-diclorobenzoílo de la misma manera que en el ejemplo 3B. EM (m/z) 300,2 y 302,2 (M+1).

EJEMPLO 26

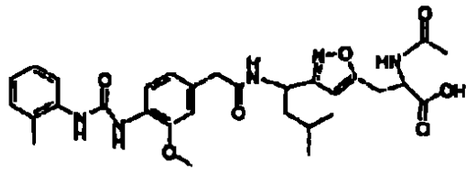
A. Acido 2-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-ilmetil]-4-metilpentanoico



Se preparó el compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo 25, etapas A-D, utilizando el éster metílico del ácido 4-metil-2-propargilpentanoico en la etapa D. EM (m/z) 577,3 (M-1).

EJEMPLO 27

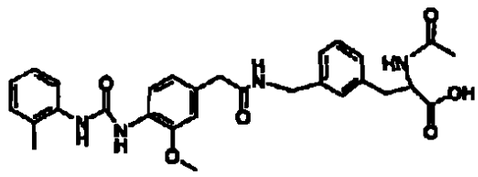
A. Acido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico



Se preparó el compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo 7A y 7B, utilizando ácido 3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenilacético en la etapa B. Sólido blanco, P.f.: 123-125°C, EM (m/z) 578,1 (M-1).

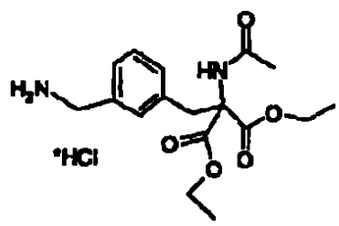
EJEMPLO 28

A. Acido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}amino)metil]fenil}propiónico



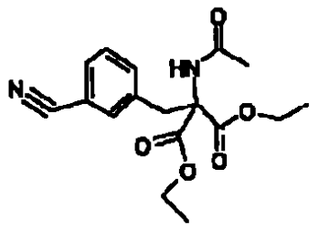
Se preparó el compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo 25, etapas A y B, utilizando 28B en la etapa 25B. EM (m/z) 633 (M+1).

B. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[(3-amino metilfenil)metil]malónico



Se colocó una mezcla del compuesto 28C (1,15 g, 3,5 mmol), Pd al 10% sobre carbono (0,15 g) y HCl concentrado (0,3 ml) en etanol (50 ml) en un dispositivo agitador de Parr a 3,06 atm de hidrógeno durante 6 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 1,2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (m/z) 337,3 (M+1).

C. Ester dietílico del ácido 2-acetilamino-2-[(3-cianofenil)metil]malónico



Se preparó el compuesto del título a partir de alfa-bromo-meta-toluenonitrilo de la misma manera que en el ejemplo 7G. EM (m/z) 333 (M+1).

EJEMPLO 29

Unión de CS-1 biotinilado a VLA-4 aislada

El ensayo de la unión VLA-4/ligando receptor bCS-1 descrito en la presente comprueba la capacidad de un compuesto para inhibir específicamente la unión dependiente de VLA-4.

A. Preparación de placas recubiertas de VLA-4

Se prepararon placas recubiertas de VLA-4 el día antes de llevar a cabo el ensayo. Se aisló la solución madre de células Jurkat que expresaban VLA-4 según el protocolo de Makarem et al., *J. Biol. Chem.* 269, 4005-4011 (1994) y se diluyó en $NaHCO_3$ 50 mM (pH 8,8) a una concentración final de 0,4 mg/ml. Se añadieron entonces alícuotas de 100 ml de esta solución madre a cada pocillo de una placa de fondo

en U de 96 pocillos Microfluor "B" (n° Dynatech 0010107205) y se incubó durante la noche a 4°C. Se eliminó la solución de recubrimiento por aspiración y se inactivaron los pocillos durante 0,5 horas con PBS más leche desecada exenta de grasa al 1% que contenía MnCl 1 mM (22 ml/pocillo, 37°C). Se eliminó la leche desecada por aspiración inmediatamente antes de la adición del CS-1 biotinilado.

B. Unión de CS-1 biotinilado a VLA-4 aislada

Se preparó péptido CS-1 biotinilado (bCS-1). Se diluyó este péptido con PBS más leche desecada exenta de grasa al 0,1% que contenía MnCl 1 mM (PBSB) hasta una concentración final de 5 mg/ml. Se añaden alícuotas de 200 ml a los pocillos de una placa de transferencia de polipropileno de 96 pocillos que contiene los compuestos (32, 10, 3,2, 1, 0,32 y 0,1 mM), vehículo o anticuerpos (0,5 mg/ml) en PBSB que contiene DMSO al 0,1% durante 60 minutos (37°C). Se lava la placa tres veces con 200 ml/pocillo de PBSB para eliminar el bCS-1 no unido. A continuación de ésto, se añaden 100 ml de una dilución 1:5000 de poli-HRP de estreptavidina en PBSB a cada pocillo durante 60 minutos (37°C). Se eliminó la poli-HRP de estreptavidina no unida por aspiración y se lavó la placa tres veces con PBSB (200 ml/pocillo). A continuación del

lavado final, se añadieron 100 ml de sustrato TMB a cada pocillo para hacerlo reaccionar con la poli-HRP de estreptavidina unida y se determinó la DO de cada pocillo de la placa en el lector de placas Emax (650). Los resultados se basaron en la media de las determinaciones por duplicado.

EJEMPLO 30

Unión celular de THP1 dependiente de VLA-4 a sVCAM de baculovirus

El ensayo de unión celular de THP1 a sVCAM de baculovirus comprueba la capacidad de un compuesto para inhibir la unión a sVCAM dependiente de VLA-4.

A. Preparación de placas recubiertas de sVCAM

Se prepararon las placas recubiertas de sVCAM de baculovirus el día antes de llevar a cabo el experimento. Se diluyó la solución madre de sVCAM de baculovirus de PanVera en $NaHCO_3$ 50 mM (pH 8,8) a una concentración final de 5 mg/ml. Se añadieron entonces alícuotas de 50 ml de esta solución madre a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos Microfluor "B" (N° Dynatech 0010107205) y se incubaron durante la noche (4°C). Se eliminó la solución de recubrimiento por aspiración y se inactivaron los pocillos durante 1 hora con PBS que contenía leche

desecada exenta de grasa al 5% (150 ml/pocillo, 4°C). Se eliminó la leche desecada mediante descarga por sacudidas inmediatamente antes de la adición del CS-1 biotinilado.

B. Marcaje y unión de células THP1

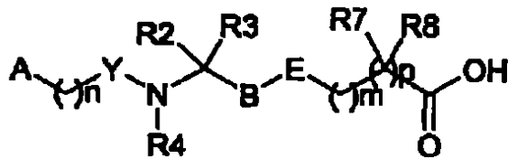
Se obtuvieron células THP1 de la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) y se cultivaron en medios RPMI 1640 que contenían $MnCl_2$ 1 mM al 10% durante 20 minutos (37°C). A continuación de la activación con $MnCl_2$, se centrifugaron las células (a aproximadamente 500xg durante 5 minutos) y se resuspendieron dos veces en medios basales exentos de suero (EBM, 37°C). Se incubaron después las células en medios exentos de suero (2 x 10^6/ml) con calceína AM 5 mM durante 30 minutos a 37°C. A continuación del marcaje, se centrifugaron todas las células (a aproximadamente 500xg durante 5 minutos) y se resuspendieron dos veces en RPMI 1640 que contenía FBS al 10% para eliminar toda la calceína AM libre. Se resuspendieron entonces las células dos veces en DPBS (+$CaCl_2$ 1 mM y $MgCl_2$ 1 mM) que contenía BSA 1 mg/ml (DPBSB) y se diluyeron a 667.000 células/ml. Se añadieron alícuotas de 200 ml a cada pocillo de una placa de transferencia de polipropileno de 96 pocillos que contenía los compuestos de ensayo (10, 5, 1 y 0,1 mM), vehículo o anticuerpos (0,5 mg/ml) en DPBSB que contenía DMSO al 0,1% durante 30

minutos (37°C). Se extrajeron otros 150 ml (100.000 células) de cada pocillo y se transfirieron a los pocillos adecuados de una placa recubierta con sVCAM de baculovirus inactivados durante 45 minutos (37°C). Se extrajeron las células sin unir por aspiración y se lavaron las placas tres veces con DPBSB (100 ml/pocillo). A continuación del lavado final, se añadieron 100 ml de DPBSB a cada pocillo y se leyó la placa en un lector de placas fluorescente Cytofluor II. Se tomaron tres lecturas por pocillo a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los resultados se basaron en la media de las determinaciones por duplicado. Se restó la fluorescencia de fondo media de los pocillos blanco de cada muestra, proporcionando un valor de intensidad de fluorescencia corregida para cada muestra.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1.0.0):



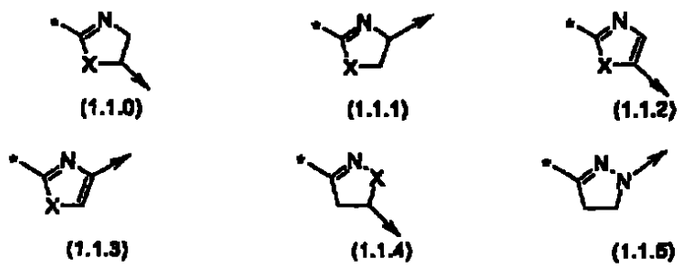
(1.0.0)

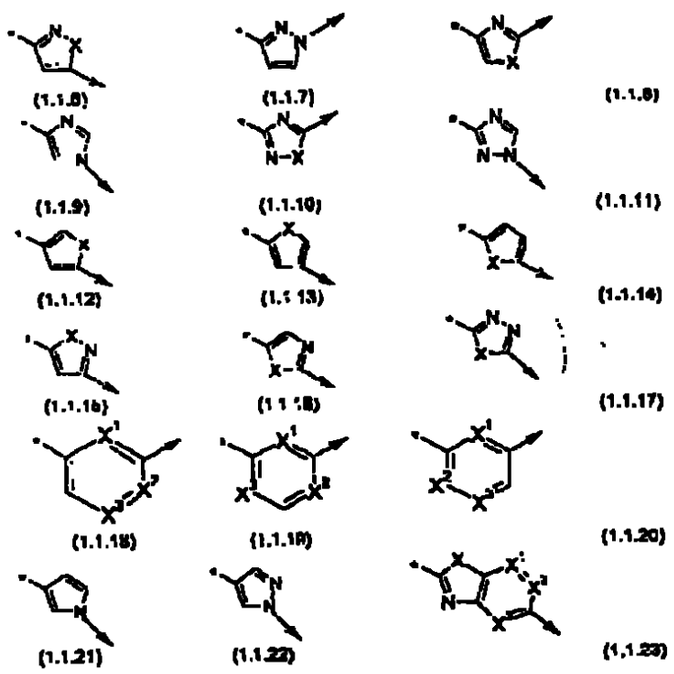
y sales y otros derivados profármacos de éste farmacéuticamente aceptables, en la que:

-A es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo como se ha definido anteriormente; estando el citado alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con 0 a 3 R^9; o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-CH(R^1)-O-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$NH-A^2-, A^1-NH$(CH_2)_r$-A^2- y A^1-$(CH_2)_r$-S(=O)$_q$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6),

cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9;

-B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:





en el que el símbolo "*" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.23) al resto "CR^2R^3" de la fórmula (1.0.0), y el símbolo "->" indica el punto de unión del resto representado por cada fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.23) al resto "E" de la fórmula (1.0.0). Cada una de las fórmulas (1.1.0) a (1.1.23), con la excepción de las fórmulas (1.1.10), (1.1.17) y (1.1.23), puede estar opcionalmente sustituida con R^9;

-E es un enlace sencillo, -O-, $-NR^{10}-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-S(=O)_q-$, $-CR^{11}R^{12}NR^{10}-$, o $-CR^{11}R^{12}-$;

-X es -O-, -C(=O)-, $-S(=O)_q-$ o $-NR^{10}-$;

-X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por CH, CR^9 o N;

-Y es un enlace sencillo, -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(=O)_2-$;

-k es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-m es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1;

-n es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-p es un número entero seleccionado independientemente de 0 y 1, con la condición de que p debe seleccionarse como 1 cuando B se selecciona como la fórmula parcial (1.1.0) a (1.1.11);

-q es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-r es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2;

-R^1 es alquilo (C_1-C_3) sustituido con 0 ó 1 grupos F, CF_3, OCF_3 o ciano;

-R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquenilo (C_2-C_6) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un sistema de anillo carbocíclico (C_3-C_{14}) sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heterocíclico como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-OR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SR^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, alquil (C_1-C_6)-SO_2R^5 sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo heteroarilo

como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13}, un anillo arilo como se define en la presente sustituido con 0 a 3 R^{13};

-con la condición de que-

R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, o se toman conjuntamente como se define a continuación, o uno de ellos se toma conjuntamente con R^4 como se define a continuación, en cuyo caso el otro tiene el significado de hidrógeno o metilo;

-R^2 y R^3 se toman conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{13}, o

-R^2 o R^3 se toman conjuntamente con R^4 y los átomos de carbono y nitrógeno a los que están respectivamente unidos para formar un grupo heteroarilo o hetericiclilo, como se define en la presente, sustituido con 0 a 3 R^{13};

-R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con R^{13}, o R^4 puede tomarse conjuntamente con R^2 o R^3 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

-R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6),

alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CF_3, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, estando el citado alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^{13};

-R^7 es alquilo (C_1-C_6), $(CH_2)_kOR^5$, $(CH_2)_kC(=O)R^5$, $(CH_2)_kC(=O)NR^6R^5$, $(CH_2)_kNR^6C(=O)R^5$, $(CH_2)_kNR^6C(=O)OR^5$, $(CH_2)_kNR^6SO_2R^5$, $(CH_2)_kNR^6R^5$, F, CF_3, OCF_3, arilo sustituido con 0 a 3 R^9, heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9, heteroarilo sustituido con 0 a 3 R^9, cicloalquilo sustituido con 0 a 3 R^9, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^8 para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^{11} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

-R^8 es hidrógeno, F, CN, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6);

-R^9 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), ciano, $(CH_2)_kOH$, $C(=O)R^5$, $(CH_2)_kC(O)NR^5R^6$, $(CH_2)_kNR^5R^6$, $(CH_2)_kNR^5SO_2R^6$, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^5R^6$, $(CH_2)_mC(=O)OR^5$; cuando R^9 está unido a un átomo de carbono saturado, R^9 puede ser =O o =S; cuando R^9 está unido a un átomo de azufre, R^9 puede ser =O;

-R^{10} es hidrógeno, $C(=O)R^5$, $C(=O)OR^5$, alquilo (C_1-C_6), arilo,

heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o SO_2R^5;

-R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), $NR^6C(=O)R^5$, $NR^6SO_2R^5$, NR^6R^5, CF_3, F, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcoxi; o R^{11} puede tomarse conjuntamente con R^{12} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

-R^{13} se selecciona independientemente del grupo constituido por halógeno, CF_3, alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, ciano, alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), $-NR^6R^5$, $-C(=O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $C(=O)R^5$, $NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)R^6$, $C(=O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5C(=O)OR^6$ y $SO_2NR^6R^5$.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cuando A es heteroarilo, es un miembro seleccionado del grupo constituido por furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piranilo, paratiazinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo,

benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzatiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4H-quinolizinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y pirazolo[1,5-c]triazinilo.

3. Un compuesto de según la reivindicación 2, en el que A es furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, benzo[b]furanilo, benzoimidazolilo o quinolinilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que A es piridilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cuando A es heterociclilo, es un miembro seleccionado del grupo constituido por oxiranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, benzodioxolano y 1,3-benzodioxol-5-ilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que A es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o

morfolinilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un radical seleccionado del grupo constituido por los radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-CH(R^1)-O-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-NH-A^2-, A^1-NH$(CH_2)_r$-A^2- y A^1-$(CH_2)_r$-S(=O)$_q$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, estando el citado grupo arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que A^1 y A^2 son ambos arilo o heteroarilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que el citado arilo es fenilo y el citado heteroarilo es piridilo, estando cada uno de ellos sustituido independientemente con 0 ó 1 sustituyentes R^9, que es un miembro seleccionado del grupo constituido por F, Cl, F_3C-, metilo, metoxi, hidroxi, isopropilo, ciclopropiloxi y ciclopentilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que n es el número entero 1 que da como resultado un puente metileno.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que el citado componente A y el citado puente metileno unido a éste comprenden un miembro seleccionado del grupo constituido por 4-hidroxifenil-, 3-metoxi-4-(N'-fenilurea)fenilmetil-, 4-(N'-fenilurea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-metilfenil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-metoxifenil)urea)fenilmetil-, 3-metoxi-4-(N'-(2-metilfenil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-piridil)urea)fenilmetil-, 6-metoxi-5-(N'-(2-metilfenil)urea-2-piridilmetil-, 4-(N'-(3-metil-2-piridil)urea]fenilmetil-, 3-metoxi-4-(N'-(3-metil-2-piridil)ureafenilmetil-, 3-metoxi-4-(N'-(2-piridil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-piridil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-fluorofenil)urea)fenilmetil-, 4-(N'-(2-clorofenil)urea)
fenilmetil-, 4-(N'-(2-clorofenil)urea)-3-metoxifenilmetil-, 4-(N'-(4-isopropilfenil)urea)
fenilmetil-, 6-metoxi-5-(N'-(o-toluil)urea)-2-piridilmetil-, 4-(N'-(3-ciclopropiloxi-2-piridil)urea)fenilmetil- y 4-(N'-(o-toluil)urea)pirid-5-ilmetil-.

12. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que Y es -C(=O)-.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno.

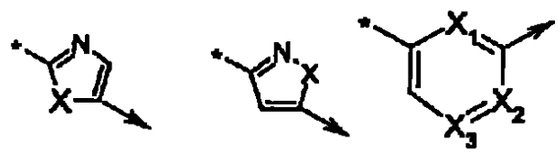
14. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 es isobutilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno.

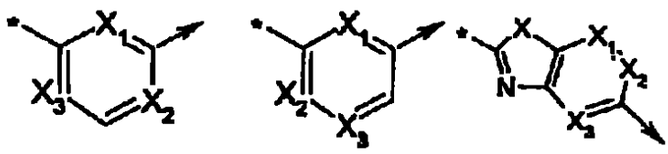
16. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^5 es metilo.

17. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que para el componente de la fórmula (1.0.0) $-NR^4CR^2CR^3-$, R^4 se toma conjuntamente con R^2 o R^3 para formar pirrolidinilo, con lo cual R^4 es metileno o etileno, uno de R^2 o R^3 es hidrógeno y el otro de R^2 o R^3 es etileno o metileno.

18. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que B es un miembro seleccionado del grupo constituido por las fórmulas parciales (1.1.2), (1.1.6), (1.1.17), (1.1.18), (1.1.19) y (1.1.22):



1.1.2 1.1.6 1.1.17



1.1.18 1.1.19 1.1.22

en las que el símbolo "*" y el símbolo "->" son como se definieron anteriormente, X es oxígeno, $S(=O)_q$ o nitrógeno, y X^1, X^2 y X^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo constituido por -CH-, $-CR^9-$ y -N-.

19. Un compuesto según la reivindicación 18, en el que B tiene como fórmula la fórmula parcial (1.1.6).

20. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que en la fórmula parcial (1.1.6), X es -O-.

21. Un compuesto según la reivindicación 18, en el

que B tiene como fórmula la fórmula parcial (1.1.22).

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que en la fórmula parcial (1.1.22) X es $-NR^{10}-$, siendo R^{10} -H, y siendo cada X^1, X^2 y X^3 un grupo -CH-.

23. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que p es 1, m es 0 ó 1, y E es $-CR^{11}R^{12}-$.

24. Un compuesto según la reivindicación 23, en el que p es 1, m es 0, R^{11} es -H y R^{12} es -H.

25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.0) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-[1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}-4,5-dihidro-oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-

tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-5-il}propiónico.

26. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.1) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-

o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-4,5-dihidro-oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidrotiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-4-il}propiónico.

27. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.2) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-5-

il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metiloxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol--5-il}propiónico.

28. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.3) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{2-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[2-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(2-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[2-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{2-[1-(bifenil-4-il-acetil)-pirrolidin-2-il]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(2-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(2-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-4-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[2-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[2-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-4-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-4-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-4-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoilamino)-3-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-4-il}propiónico.

ácido 3-[2-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-3-fluorofenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[3-fluoro-4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[2-(1-[(4-benciloxi-3-clorofenil)acetil]-3-metilpirrolidin-2-il}tiazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[2-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}-3-metilpirrolidin-2-il)tiazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(2-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]-3-metilpirrolidin-2-il}tiazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(2-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}tiazol-5-il)propiónico, y

ácido 3-(2-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico.

29. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.4) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetil-fenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-

tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}propiónico.

30. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.5) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-([1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-4,5-dihidropirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-

tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico, y

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4,5-dihidropirazol-1-il}propiónico.

31. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.6) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-

tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-5-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol--5-il}propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(6-benciloxipiridin-3-il)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(5-benciloxipiridin-2-il)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-fenilaminopropiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-

il}isoxazol-5-il)-2-(piridin-2-ilamino)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-(piridin-3-ilamino)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)-2-(piridin-4-ilamino)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(5-clorotiofen-2-ilmetoxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-3-fluorofenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-fluoro-4-(3-metoxibenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(4-metoxibenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-metoxibenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxifenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-clorobenciloxi)-3-metoxifenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-clorobenciloxi)-3-metoxifenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-fluorobenciloxi)-3-metoxifenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-fluorobenciloxi)-3-metoxifenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-fluorobenciloxi)-3-metoxifenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-cloro-4-(3-metoxibenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-cloro-4-(3-metoxibenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-metoxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-

ilmetoxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-cianobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-1{[4-(4-cianobenciloxi-fenil]-acetil}-pirrolidin-2-il)-isoxazol-5-il]propiónico

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-fluorofenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-clorofenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(3-cianobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[(4-benciloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-p-toliloximetilfenil)-

acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-m-toliloximetilfenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-o-toliloximetilfenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-metoxibenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(3-metil-1-{2-[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetilamino}butil)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-(3-{1-[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]-3-metilbutil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-fluorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-fluorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-clorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-clorobenciloxi)fenil]-

acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(3-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(4-metilbenciloxi)fenil)-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il]propiónico,

ácido 3-(3-{3-metil-1-[2-(4-fenoxifenil)-acetilamino]butil}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-[3-(1-benzoíl-pirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(3-{1-[(4-benciloxi-3-metoxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(5-{1-[(4-benciloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}2H-pirazol-3-il)propiónico, y

ácido 3-(3-{1-[3-(2-metilbenciloxi)benzoíl]-pirrolidin-2-il}isoxazol-5-il)propiónico.

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-

il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico, y

ácido 2-acetilamino-3-[5-({2-[4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetilamino}metil)-1H-imidazol-2-il]propiónico.

32. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.7) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-(butan-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-ilureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-

il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

33. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.8) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-

il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-1H-imidazol-2-il}propiónico.

34. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.9) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-

tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]metil}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}imidazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)imidazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilimidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]imidazol-1-il}propiónico.

35. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.10) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-

il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)acetil]-pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-

[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]tiadiazol-5-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-[1,2,4]triazol-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}propiónico.

36. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.11) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{3-[1-(metil-{[6-(3-o-

tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[3-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(3-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[3-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)-fenil]acetil}pirrolidin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(3-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(3-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[3-(3-metil-1-{[5-(3-o-

tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}-[1,2,4]triazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metil-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]triazol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,2,4]-triazol-1-il}propiónico.

37. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.12) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-

tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]-propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-il}propiónico.

38. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.13) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}furan-3-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-3-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-3-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil)acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-3-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-

(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-3-il}propiónico.

39. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.14) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)furan-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}furan-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-1H-pirrol-2-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}furan-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)tiofen-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)-1H-pirrol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2-metil-1H-pirrol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiofen-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]furan-2-il}propiónico.

40. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial

(1.1.15) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]isoxazol-3-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]-isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}isoxazol-3-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)isoxazol-3-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-4-metilisoxazol-3-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isotiazol-3-il}propiónico,

ácido 3-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-2H-pirazol-5-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]isoxazol-3-il}propiónico.

41. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial

(1.1.16) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{5-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[5-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(5-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}oxazol-2-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[5-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{5-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(5-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(5-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[5-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[5-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il}oxazol-2-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metiloxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]tiazol-2-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{5-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]oxazol-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[5-({2-[4-(3-o-tolilureido)-fenil]acetilamino}metil)-1H-imidazol-2-il]propiónico.

42. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial

(1.1.17) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-(5-{1-[(4-benciloxi-3-metoxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-il)propiónico,

ácido 3-[5-(1-{[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propiónico, y

ácido 3-(5-{1-[(4-benciloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-il)propiónico.

43. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.18, (1.19) y (1.1.20) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 2-acetilamino-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil}propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{6-[1-({[3-metoxi-4-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]piridin-2-il}propiónico,

ácido 3-{4-[1-({3-etil-4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetil)pirrolidin-2-il]pirimidin-2-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[3-({2-[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetilamino}metil)fenil]propiónico,

ácido 2-{2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetil}metilamino)metil]piridin-4-ilmetil}-4-metil-pentanoico,

ácido 3-{2-[(metil-{[4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}-amino)metil]piridin-4-il}propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-[1,3,5]triazin-2-il}propiónico,

ácido 1-[4-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)piridin-2-ilmetil]ciclopropano-carboxílico,

ácido 3-[3-(1-{[6-(3-piridin-2-ilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)fenil]butírico,

ácido 2-(butano-1-sulfonilamino)-3-{3-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]fenil}-propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[3-({[2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)acetil]metilamino}metil)fenil]propiónico.

ácido 2-(3-{[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]metil}bencil)malónico,

ácido 2-[3-({2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetilamino}metil)bencil]malónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(3-fluorobenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[3-cloro-4-(4-clorobenciloxi)fenil]-acetilamino}metil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)-propiónico,

ácido 3-(3-{[2-(4-benciloxi-3-clorofenil)acetilamino]-metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(3-clorobenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-(3-{[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)acetil-amino]metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 3-[3-({2-[4-(4-metilbenciloxi)fenil]acetil-amino}metil)-2-acetilamino-3-(3-{[2-(4-benciloxifenil)-acetilamino]metil}fenil)propiónico,

ácido 3-[3-({2-(4-benciloxifenil)acetilamino]-metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico,

ácido 2-(propano-1-sulfonilamino)-3-{3-[(2-m-tolilacetilamino)metil]fenil}propiónico,

ácido 3-(3-{[2-(4-hidroximetilfenil)acetilamino]-metil}fenil)-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico, y

ácido 3-[3-(fenilacetilaminometil)fenil]-2-(propano-1-sulfonilamino)propiónico.

44. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial

(1.1.21) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)-amino]metil}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-

fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il}pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirrol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-il}propiónico,

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirrol-1-il}propiónico.

45. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.22) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]-acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]-2-metilpropiónico,

ácido 2-acetilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-

tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(1-{2-[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetilamino}-3-metilbutil)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2,2-difluoro-3-{4-[1-(metil-{[6-(3-o-tolilureido)piridin-3-il]acetil}amino)etil]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2,2-dimetil-3-[4-(1-{[6-(3-fenilureido)piridin-3-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido2-(butano-1-sulfonilamino)-3-(4-{[metil-({4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]piperidin-1-il}acetil)amino]-metil}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-metil-3-[4-(1-{[4-(2-metilbenciloxi)fenil]-acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-formilamino-3-{4-[1-(bifenil-4-il-acetil)pirrolidin-2-il]pirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-metil-3-(4-{1-[(4-o-toliloxifenil)-acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-(4-{1-[(4-fenoximetilfenil)acetil]pirrolidin-2-il}pirazol-1-il)propiónico,

ácido 2-bencenosulfonilamino-3-[4-(1-{[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-metanosulfonilamino-3-[4-(3-metil-1-{[5-(3-o-tolilureido)piridin-2-il]acetil}pirrolidin-2-il)pirazol-1-il]propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]-5-metilpirazol-1-il}propiónico,

ácido 2-acetilamino-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico, y

ácido 2-(2,6-diclorobenzoílamino)-3-{4-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}metilamino)metil]pirazol-1-il}propiónico.

46. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto incluye un resto de fórmula parcial (1.1.23) y es un miembro seleccionado del grupo constituido por:

ácido 2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}-metilamino)metil]benzo-oxazol-6-carboxílico,

ácido 2-[1-(2-{3-metoxi-4-[3-(3-metilpiridin-2-il)ureido]fenil}acetilamino)-3-metilbutil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

ácido 2-(1-{[4-(3-piridin-2-ilureido)fenil]acetil}-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico,

ácido 2-(1-{[3-etoxi-4-(3-piridin-2-ilureido)-

fenil]acetil}pirrolidin-2-il)benzotiazol-6-carboxílico,

ácido 2-[({[3-metoxi-4-(3-o-tolilureido)fenil]acetil}-metilamino)metil]benzotiazol-6-carboxílico,

ácido 2-[({[4-benciloxifenil)acetil]metilamino}-metil)oxazolo[5,4-b]piridin-5-carboxílico,

ácido 3-metil-2-{1-[(4-fenoxifenil)acetil]pirrolidin-2-il}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

47. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1.0.0) como el definido en la reivindicación 1, junto con un portador farmacéuticamente aceptable para el citado compuesto, en la que la cantidad del citado compuesto presente es eficaz para prevenir, inhibir, suprimir o reducir la adhesión celular y los procesos patológicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4.

48. Una composición farmacéutica según la reivindicación 47, que comprende además uno o más agentes terapéuticos.

49. Una composición farmacéutica según la reivindicación 48, en la que el citado agente o agentes terapéuticos adicionales se selecciona del grupo constituido esencialmente por corticosteroides

antiinflamatorios, broncodilatadores, agentes antiasmáticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores, agentes inmunoestimulantes, amtimetabolitos, antipsoriásicos y antidiabéticos.

50. Una composición farmacéutica según la reivindicación 49, en la que el citado agente terapéutico es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por teofilina, salbutamol, salmeterol, mometasona, fluticasona, ariflo, montelukast, sulfasalazina, aminosilicatos, ciclosporina, FK-506, rapamicina, clofosfamida, metotrexato y los interferones.

51. Un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, autoinmunes o respiratorias mediante la inhibición de la adhesión celular y de los procesos patogénicos consiguientes o asociados posteriormente mediados por VLA-4, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1.0.0) como se define en la reivindicación 1, o de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 46.

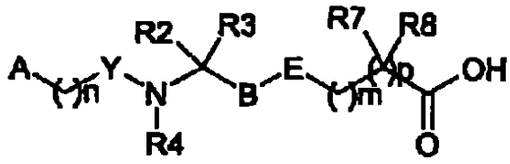
52. Un procedimiento según la reivindicación 51, en

el que la citada enfermedad inflamatoria, autoinmune o respiratoria es un miembro seleccionado del grupo constituido esencialmente por asma, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo del huésped después de un trasplante de órganos, aterosclerosis y otras enfermedades mediadas por VLA-4 o asociadas a él.

53. Un compuesto que se convierte in vivo en un compuesto de la reivindicación 1.

RESUMEN

Se describe un género de compuestos no peptídicos, siendo los citados compuestos inhibidores de VLA-4 útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y respiratorias y comprendiendo los citados compuestos un compuesto de fórmula (1.0.0):



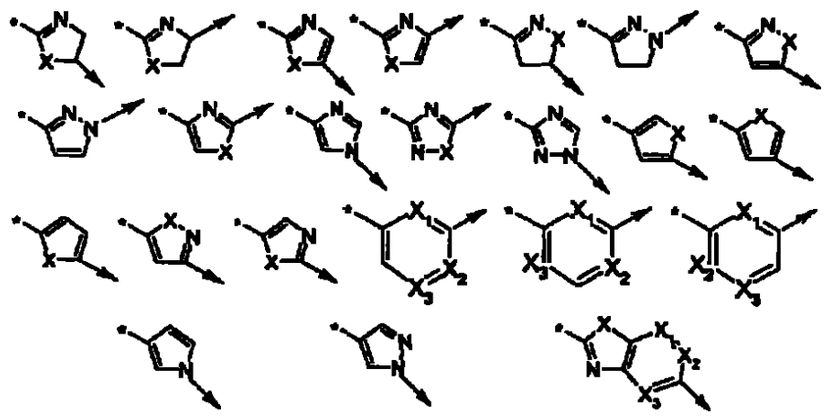
(1.0.0)

y sales y otros derivados profármacos de éste farmacéuticamente aceptables, en el que:

A es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos con 0 a 3 R^9, o es un miembro seleccionado del grupo constituido por los siguientes radicales: A^1-NHC(=O)NH-A^2-, A^1-NHC(=O)O-A^2-, A^1-OC(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2NH$-A^2-, A^1-NHC(=O)-A^2-, A^1-C(=O)NH-A^2-, A^1-$NHSO_2$-A^2-, A^1-SO_2NH-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-O-A^2-, A^1-O-$(CH_2)_r$-A^2-, A^1-$(CH_2)_r$-A^2-, estando A^1 y A^2 cada uno seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, arilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo sustituido con

0 a 3 R^9;

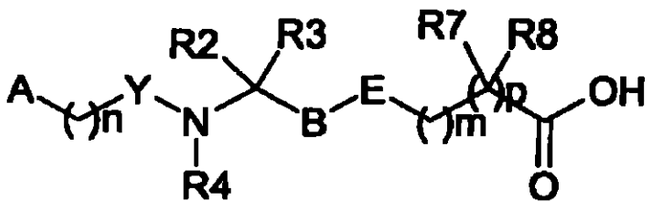
B es un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por los siguientes:



E es un enlace sencillo, -O-, $-NR^{10}-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-S(=O)_q-$, $-CR^{11}R^{12}NR^{10}-$, o $-CR^{11}R^{12}-$;

X es -O-, $-C(=O)-$, $-S(=O)_q-$ o $-NR^{10}-$; X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por CH, CR^9 o N; Y es un enlace sencillo, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ o $-S(=O)_2-$; $-R^7$ es alquilo (C_1-C_6), $(CH_2)_kOR^5$, $(CH_2)_kNR^6C(=O)R^5$, $(CH_2)_kNR^6C(=O)OR^5$, $(CH_2)_kNR^6SO_2R^5$, $(CH_2)_kNR^6R^5$, F, CF_3, OCF_3, arilo sustituido con 0 a 3 R^9, heterociclilo sustituido con 0 a 3 R^9, heteroarilo sustituido con 0 a 3 R^9, cicloalquilo sustituido con 0 a 3 R^9, o R^7 puede tomarse conjuntamente con R^8 para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo, o R^7 puede tomarse

conjuntamente con R^{11} para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo; y R^8 es hidrógeno, F, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6).


R2
R3
R7
R8
A
Y
N
B
E
OH
n
m
R4
O

Folios 816 y 817 tarjetas

Folios 818 a 820
Extracto para publicación
folio 814 Arte final

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00057000 00000000 Folios: 020
Fecha (AMD): 2000-12-27 16:28:23
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

020-821

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente 1 [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud 1 [ ]
- Descripción de la invención 494 [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 3 [ ]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha:_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. -Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97880
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0805
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k,Dec 486/2000).

- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia