

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 281**

51 Int. Cl.:

C07C 233/83	(2006.01)	C07D 231/12	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07D 237/22	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 211/66	(2006.01)
C07D 233/64	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 241/12	(2006.01)	A61K 31/197	(2006.01)
C07D 241/24	(2006.01)	A61K 31/337	(2006.01)
C07D 277/30	(2006.01)	A61K 31/415	(2006.01)
C07D 211/34	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)	A61K 31/4406	(2006.01)
C07D 213/56	(2006.01)	A61K 31/451	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2014 PCT/EP2014/000100**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14121884**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2014 E 14701909 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2953932**

54 Título: **Derivados del ácido carboxílico sustituidos como agregados agrecanasa para el tratamiento de la artrosis**

30 Prioridad:

06.02.2013 EP 13000592

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, MARKUS y
LINDEMANN, SVEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 627 281 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido carboxílico sustituidos como agregados agreganasa para el tratamiento de la artrosis.

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, en particular, a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos en cuya activación está implicado ADAMTS5, en particular para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia o hiperalgesia.

Antecedentes de la invención

10 La artrosis es una de las enfermedades más discapacitantes en los países desarrollados. La prevalencia de la artrosis se estima en uno de cada diez varones y una de cada cinco mujeres de más de 60 años de edad en todo el mundo. De este modo, la enfermedad es responsable de un gasto sanitario considerable y, por tanto, representa una carga socio-económica significativa. Hasta la fecha, no se dispone de tratamiento modificador de la enfermedad. El tratamiento actual es, por tanto, completamente sintomático, hasta el punto que puede estar indicada la artroplastia total.

15 A pesar de esta importancia significativa para el sistema sanitario, las causas de la artrosis siguen sin estar claras y las medidas preventivas eficaces siguen siendo además un objetivo lejano. Las características radiológicas de la enfermedad son una reducción del espacio articular (causada por la destrucción del cartílago articular), junto con cambios en el hueso subcondral y formación de osteofitos. Para el paciente, no obstante, el dolor (dolor dependiente de la carga y durante el reposo nocturno), con el consecuente deterioro funcional, está en primer plano. Es también esto lo que obliga al paciente al aislamiento social con las correspondientes enfermedades secundarias.

20 El término artrosis, según una definición no oficial, indica un «desgaste articular» que excede el grado normal para la edad. Las causas se consideran que son una carga excesiva (por ejemplo, aumento del peso corporal), causas innatas o traumáticas, como mala posición de la articulación, o también deformaciones óseas debidas a osteopatías, como la osteoporosis. La artrosis igualmente puede surgir como consecuencia de otra patología, por ejemplo, inflamación de las articulaciones (artritis) (artrosis secundaria), o acompañar a un derrame inducido por sobrecarga (reacción inflamatoria secundaria) (artrosis activada). En la literatura especializada angloamericana se diferencia entre artrosis, en la que la destrucción de las superficies articulares puede probablemente atribuirse principalmente a los efectos de la carga, y artritis (artritis reumatoide, AR), en la que la degeneración de la articulación debida a un componente inflamatorio está en primer plano.

30 En principio, la artrosis también se diferencia según su causa. La artrosis alcaptonúrica se basa en un aumento de la deposición de ácido homogentísico en las articulaciones en el caso de alcaptonuria previamente existente. En el caso de la artrosis hemofílica, se produce un sangrado intraarticular regular en caso de hemofilia (articulación hemofílica). La artrosis úrica está causada por el efecto mecánico de los cristales de urato (ácido úrico) sobre el cartílago sano (Pschyrembel W. y col.: Klinisches Wörterbuch, Verlag Walter de Gruyter & Co, 253ª edición, 1977).

35 La causa clásica de la artrosis es la displasia de las articulaciones. Utilizando el ejemplo de la cadera, se hace evidente que la zona con el mayor estrés mecánico en caso de una posición fisiológica de la cadera representa un área significativamente mayor que en el caso de una cadera displásica. Sin embargo, las tensiones causadas por las fuerzas que actúan sobre la articulación son sustancialmente independientes de la forma de la articulación. Se distribuyen esencialmente en la zona o zonas de estrés principales. De este modo, surgirá una presión mayor en el caso de una zona relativamente pequeña que en el caso de una zona más grande. La presión bioquímica sobre el cartílago articular es, por tanto, superior en el caso de una cadera displásica que en el caso de una posición fisiológica de la cadera. Esta regla se considera en general como la causa del aumento de la aparición de cambios artrósicos en las articulaciones que soportan peso que difieren de la forma anatómica ideal.

45 Si las consecuencias de una lesión son responsables de un desgaste prematuro, se utiliza el término artrosis postraumática. Otras causas de artrosis secundaria que se están discutiendo son causas mecánicas, inflamatorias, metabólicas, químicas (quinolonas), tróficas, hormonales, neurológicas y genéticas. En la mayoría de los casos, sin embargo, el diagnóstico que se hace es artrosis idiopática, que para el médico significa la ausencia aparente de una enfermedad causal (H. I. Roach y S. Tilley, Bone and Osteoarthritis, F. Bronner y M. C. Farach-Carson (Editores), Verlag Springer, Volumen 4, 2007).

50 Las causas farmacológicas de la artrosis pueden ser, por ejemplo, los antibióticos del tipo inhibidor de la girasa (fluoroquinolonas, como ciprofloxacina, levofloxacina). Estos medicamentos dan lugar a la formación de complejos de iones de magnesio en tejidos poco vascularizados (cartílago articular hialino, tejido tendinoso), lo que tiene como consecuencia un daño irreversible en el tejido conjuntivo. Generalmente, este daño es más pronunciado en la fase de crecimiento en niños y jóvenes. Las tendinopatías y artropatías son efectos secundarios conocidos de esta clase de medicamentos. En adultos, estos antibióticos dan lugar a una degradación fisiológica acelerada del cartílago

articular hialino según la información procedente de farmacólogos y reumatólogos independientes (Menschik M. y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, pág. 2562-2565, 1997; Egerbacher M. y col., *Arch. Toxicol.* 73, pág. 557-563, 2000; Chang H. y col., *Scand. J. Infect. Dis.* 28, pág. 641-643, 1996; Chaslerie A. y col., *Therapie* 47, pág. 80, 1992). El tratamiento prolongado con fenprocumona también puede promover la artrosis al reducir la densidad ósea en caso de tensiones de la estructura articular interna.

5

Aparte de la edad, otros factores de riesgo conocidos de artrosis son: sobrecarga mecánica, (micro)traumatismos, desestabilización articular causada por la pérdida de mecanismos de seguridad y factores genéticos. No obstante, ni su aparición ni las posibles intervenciones se han explicado completamente (H. I. Roach y S. Tilley, *Bone and Osteoarthritis*, F. Bronner y M. C. Farach-Carson (Editores), Verlag Springer, Volumen 4, 2007).

10 En una articulación afectada por artrosis, el contenido de monóxido de nitrógeno aumenta en algunos casos. Se ha observado una situación similar debida a la alta irritación mecánica del tejido cartilaginoso (Das P. y col., *Journal of Orthopaedic Research* 15, pág. 87-93, 1997; Farrell A. J. y col., *Annals of the Rheumatic Diseases* 51, pág. 1219-1222, 1992; Fermor B. y col., *Journal of Orthopaedic Research* 19, pág. 729-737, 2001), mientras que las estimulaciones mecánicas moderadas tienden a tener un efecto positivo. La acción de fuerzas mecánicas está, por
15 tanto, causalmente implicada en el progreso de la artrosis (Liu X. y col., *Biorheology* 43, pág. 183-190, 2006).

En principio, el tratamiento de la artrosis persigue dos objetivos: en primer lugar, la ausencia de dolor bajo una carga normal y, en segundo lugar, la prevención de limitaciones mecánicas o cambios en una articulación. Estos objetivos no se pueden lograr a largo plazo mediante el tratamiento del dolor con una estrategia terapéutica puramente sintomática, ya que esto no puede detener el progreso de la enfermedad. Para conseguir esto último, se
20 debe detener la destrucción del cartílago. Puesto que el cartílago articular en pacientes adultos no se puede regenerar, la eliminación de los factores patogénicos, como la displasia articular o malas posiciones (que dan lugar a un aumento de la presión puntual sobre el cartílago articular) es, además, enormemente importante.

Por último, se intenta prevenir o detener los procesos de degeneración en el tejido articular con la ayuda de medicamentos.

25 Un factor esencial para el estado de funcionamiento y, por tanto, la resistencia del cartílago articular a la tensión es la matriz extracelular, formada principalmente de colágenos, proteoglicanos y agua. Entre las enzimas implicadas en la degradación de la matriz extracelular se incluyen, en particular, las metaloproteinasas, las agrecanasas y las enzimas catépsinas.

El agrecano es el principal proteoglicano del cartílago y la descomposición de su proteína central por proteasas es uno de los primeros signos de trastorno articular asociado con la destrucción del cartílago articular, como la artritis reumatoide y la artrosis. Este proceso de descomposición que conduce a la destrucción del cartílago comienza con la desaparición del agrecano de la superficie del cartílago, y progresa hasta la descomposición de las fibras de colágeno de tipo II (Sandy J. D. y col., *J. Clin. Invest.* 89, 1512-1516, 1992; Lohmander L. S. y col., *Arthritis Rheum.* 36, 1214-1222, 1993).

35 Las metaloproteinasas de la matriz (MMP, por sus siglas en inglés) que escinden Asn 341-Phe 342 y la agrecanasa que escinde Glu 373-Ala 374 se conocen como enzimas implicadas en esta descomposición del agrecano, teniendo ambas metaloproteinasas cinc en su centro catalítico activo. En 1999 se determinó que esta última era una ADAMTS (una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina). Hasta el momento se han identificado ADAMTS 1 a 20, correspondiéndose las ADAMTS 4 y 5 con la agrecanasa-1 y la agrecanasa-2, respectivamente
40 (Abbaszade I. y col., *J. Biol. Chem.* 274 (33): 23443-23450, 1999, Hurskainen T.L. Y col., *J. Biol. Chem.* 274 (36): 25555-25563, 1999). Tradicionalmente, se ha considerado que las MMP eran las principales causantes de la destrucción del cartílago, aunque en numerosas publicaciones se ha documentado que los fragmentos de agrecano que se encuentran en la articulación de los pacientes con artrosis son predominante fragmentos escindidos por agrecanasas. Por tanto, se considera que la agrecanasa es también un factor nocivo importante en estos estados
45 patológicos.

Se ha demostrado que las agrecanasas están implicadas en la escisión del agrecano, en el procesamiento de procolágeno (Colige A y col., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 2374-2379, 1997), en la inflamación (Kuno K. y col., *J. Biol. Chem.*, 272, 556-562, 1997), en la angiogénesis (Vazquez F. y col., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 23349-23357) y en la invasión tumoral (Masui T. y col., *J. Biol. Chem.*, 272, 556-562, 1997).

50 ADAMTS5 es un miembro de la familia de proteínas ADAMTS (una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina). Los miembros de la familia comparten varios módulos proteicos distintos, incluidos una región propeptídica, un dominio metaloproteasa, un dominio similar a desintegrina y un motivo de trombospondina de tipo 1 (TS). Los miembros individuales de esta familia difieren en el número de motivos TS C-terminales y algunos tienen dominios C-terminales únicos. La enzima codificada por este gen contiene dos motivos TS C-terminales y
55 funciona como agrecanasa para escindir el agrecano, un importante proteoglicano del cartílago.

Los ratones genéticamente modificados en los que se ha eliminado el dominio catalítico de ADAMTS5 son resistentes a la destrucción del cartílago en un modelo experimental de artrosis (Glasson S.S. y col., Nature 434 (7033): 644–648, 2005) y ADAMTS5 es la principal agreganasa en el cartílago del ratón en un modelo de artritis inflamatoria en ratón (Stanton H. y col., Nature 434 (7033): 648-652, 2005).

5 Adicionalmente, se ha sugerido que agreganasas como las MMP están implicadas en la metástasis o infiltración tisular de células tumorales, por lo que se espera que los inhibidores de agreganasas sean agentes antitumorales efectivos. Asimismo, en los siguientes documentos se describe que los inhibidores de agreganasas son efectivos también en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia, hiperalgesia, artritis reumatoide, lesión articular, artritis reactiva, cirrosis, enfermedades inflamatorias como enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, gastritis, psoriasis, eccema y dermatitis, asma, reacción alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infección pulmonar, neumonía intersticial, aterosclerosis, osteoporosis, degeneración macular asociada a la edad, infarto de miocardio, ulceración de la córnea, cáncer, metástasis e invasión tumoral, degradación no controlada de la matriz extracelular como en la artrosis, enfermedades del sistema nervioso central, curación anómala de heridas, esclerosis múltiple, angiogénesis y reestenosis.

En los documentos US7030242, US6566384 y WO9805635 se describen derivados de ácido hidroxámico y carboxílico como inhibidores de la agreganasa y MMP-13 para el tratamiento de la artrosis. En el documento US20080096918 se describen derivados cíclicos de urea como inhibidores de la agreganasa para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis.

En los documentos WO2001062750 y WO2000012478 se describen arilpiperazinas como inhibidores de MMP para el tratamiento de diversas enfermedades. En el documento WO2009109230 se describen derivados aril- y heteroarilbenzopiranonamidino para el tratamiento de la artrosis y dolor oncológico, y en el documento WO2008024922 se describen derivados hidroxiquinolona para el tratamiento de trastornos relacionados con metaloproteinasas.

En el documento WO2005058884 se describen compuestos como inhibidores de la agreganasa y MMP-13 para el tratamiento de trastornos como la artritis reumatoide y la artrosis, lesión articular, artritis reactiva, trastorno de resorción ósea, cáncer, asma, reacción alérgica, enfisema pulmonar crónico, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infección pulmonar y neumonía intersticial.

En los documentos WO2007008994 y WO2008058278 se describen derivados de glutamato como inhibidores de la agreganasa para el tratamiento de trastornos artríticos, artrosis, cáncer, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, degeneración macular asociada a la edad, infarto de miocardio, ulceración de la córnea y otras enfermedades de la superficie ocular, hepatitis, aneurismas aórticos, tendinitis, enfermedades del sistema nervioso central, curación anómala de heridas, angiogénesis, reestenosis, cirrosis, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, enfermedad de injerto contra huésped, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, shock, degeneración de los discos intervertebrales, ictus, osteopenia y enfermedad periodontal.

La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

El objetivo de la presente invención era, en particular, encontrar compuestos activos nuevos y, en especial, preferiblemente nuevos inhibidores de ADAMTS5 que puedan emplearse para la prevención y tratamiento de la artrosis y que tengan, en particular, una alta selectividad por ADAMTS5. Además, el objetivo era encontrar inhibidores nuevos de ADAMTS5 que sean suficientemente estables, al menos en la administración local o intraarticular.

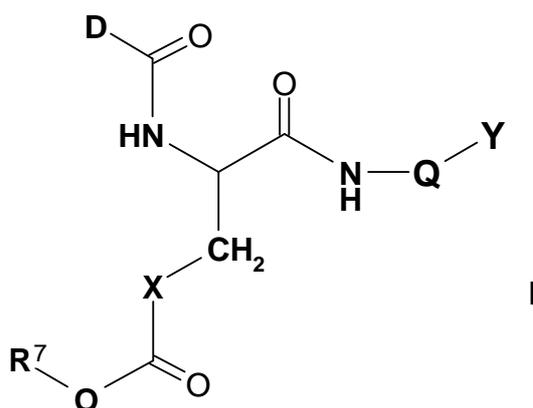
Resumen de la invención

45 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula I según la invención inhiben ADAMTS5 o ambas, ADAMTS4 y ADAMTS5, con una efectividad alta, lo que tiene una función crucial en el desarrollo de la artrosis. Asimismo, los compuestos de la presente invención son inhibidores muy selectivos de ADAMTS5 o ambas, ADAMTS4 o ADAMTS5, sin inhibir otras MMP como MMP1 y MMP14, lo que puede causar efectos secundarios no deseados. Además, los compuestos según la invención tienen una estabilidad adecuadamente buena en líquido sinovial, lo que significa que son idóneos para la administración intraarticular y, por tanto, para el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide.

Sorprendentemente, en comparación con los compuestos similares del documento WO2007008994, los compuestos de la presente invención, que están sustituidos en la posición alfa del ácido carboxílico, muestran una selectividad mayor para ADAMTS5 o ambas, ADAMTS4 y ADAMTS5, mientras se describe que los compuestos del documento WO2007008994 inhiben también otras MMP (metaloproteinasas de la matriz) lo que causa efectos

secundarios no deseados. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son inhibidores más potentes de ADAMTS5 que los compuestos del documento WO2007008994. Por otra parte, los ácidos carboxílicos alifáticos se eliminan metabólicamente mediante la formación de metabolitos reactivos, en el presente caso, acilglucoronidos. Esta formación de metabolitos reactivos en combinación con una dosis alta, por ejemplo como se describe para el compuesto ácido (S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico del documento WO2007008994, conduce a un mayor riesgo de toxicidad idiosincrásica (Smith G. F., Designing drugs to avoid toxicity, 2011). A diferencia de los compuestos del documento WO2007008994, debido a la sustitución en la posición alfa en el ácido carboxílico, los compuestos de la presente invención muestran una glucuronidación significativamente reducida que causa menos toxicidad. Finalmente, los compuestos de la presente invención muestran una unión significativamente reducida a proteínas plasmáticas (proteína humana) en comparación con los compuestos del documento WO2007008994.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



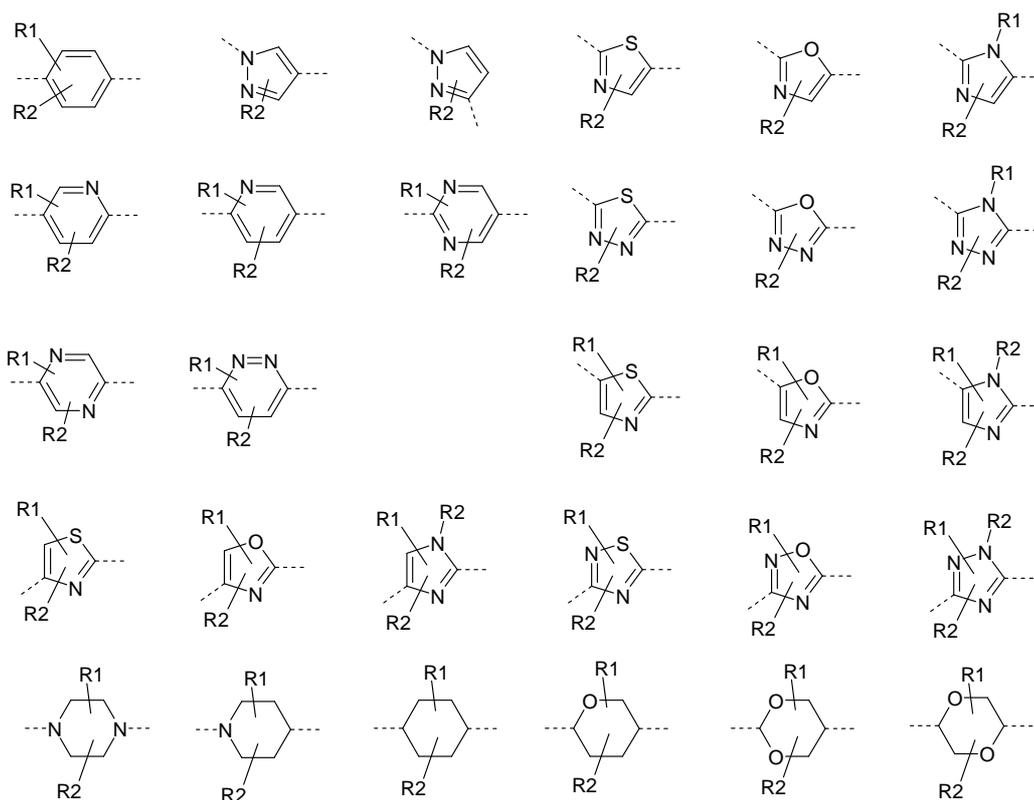
donde

- 15 X es CHR¹ o CR¹R², donde opcionalmente R¹ y R² con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo que contiene de 3 a 7 átomos de C donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR- o -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,
- 20 D -E-G-K o -L,
- E, K son independientemente entre sí un ciclo de hidrocarburo saturado, insaturado o aromático que no está sustituido o está sustituido de 1 a 4 veces por R¹ o R², o un heterociclo saturado, insaturado o aromático monocíclico con 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por R¹, R², =S, =NR¹ u =O,
- 25 G es un enlace sencillo,
- L es -E-G-K, donde E y K, además del enlace sencillo G, están unidos a través de un enlazador alquilo adicional que contiene de 1 a 3 átomos de C, donde opcionalmente un grupo CH₂ está sustituido por -CR¹R²-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -OCO-, -NR¹CONR²-, -NR¹CO-, -NR¹SO₂R²-, -COO-, -CONR¹- o -CH=CH-,
- 30 Y es H, R¹ o un ciclo de hidrocarburo saturado, insaturado o aromático que no está sustituido o está sustituido de 1 a 4 veces por R¹ o un heterociclo saturado, insaturado o aromático monocíclico con 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por R¹, =S, =NR¹ u =O,
- 35 Q es un enlace sencillo o un enlazador alquilo lineal, ramificado o mono- o bicíclico que contiene de 1 a 10 átomos de C donde opcionalmente de 1 a 5 grupos CH₂ están sustituidos por -CR³R⁴-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³-, -OCO-, -NR³CONR⁴-, -NR³CO-, -NR³SO₂R⁴-, -COO- o -CONR³- y donde opcionalmente de 1 a 20 átomos de H están sustituidos por F o Cl, donde R³ y R⁴ con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclilo que contiene de 3 a 7 átomos de C donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR- o -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,
- 40

- 5
10
15
20
25
30
- R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por Hal, E, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCONR'R'', NR₂SO₂R', NRCOR', un alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de C que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos por =S, =NR, =O, E, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCONR'R'', NR₂SO₂R' o NRCOR', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NR₂SO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C- o -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 20 átomos de H están sustituidos por F o Cl, y un cicloalquilo o heterociclilo que contiene de 3 a 7 átomos de C que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por =S, =NR, =O, E, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCONR'R'', NR₂SO₂R' o NRCOR', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NR₂SO₂R'-, -COO-, -CONR- y -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,
- R, R' se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por H, Hal, E, R⁵, OR⁵, NR⁵, SO₂R⁵, SO₂NR⁵R⁶, CN, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂R⁶, NR⁵COR⁶, un alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de C que no está sustituido o mono-, di- o trisustituido por =S, =NR⁵, =O, Hal, E, R⁵, OR⁵, NR⁵, SO₂R⁵, SO₂NR⁵R⁶, CN, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂R⁶ o NR⁵COR⁶, donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵-, -OCO-, -NR⁵CONR⁶-, -NR⁵CO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONR⁵-, -C≡C- o -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 20 átomos de H están sustituidos por F o Cl, y un cicloalquilo o heterociclilo que contiene de 3 a 7 átomos de C que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por =S, =NR⁵, =O, Hal, E, R⁵, OR⁵, NR⁵, SO₂R⁵, SO₂NR⁵R⁶, CN, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂R⁶ o NR⁵COR⁶, donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵-, -OCO-, -NR⁵CONR⁶-, -NR⁵CO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONR⁵- o -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,
- R⁵, R⁶ son independientemente entre sí H, alquilo o un heterociclo o ciclo de hidrocarburo saturado, insaturado o aromático mono- o bicíclico con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S
- R⁷ es H o alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de C, y
- Hal F, Cl, Br o I,

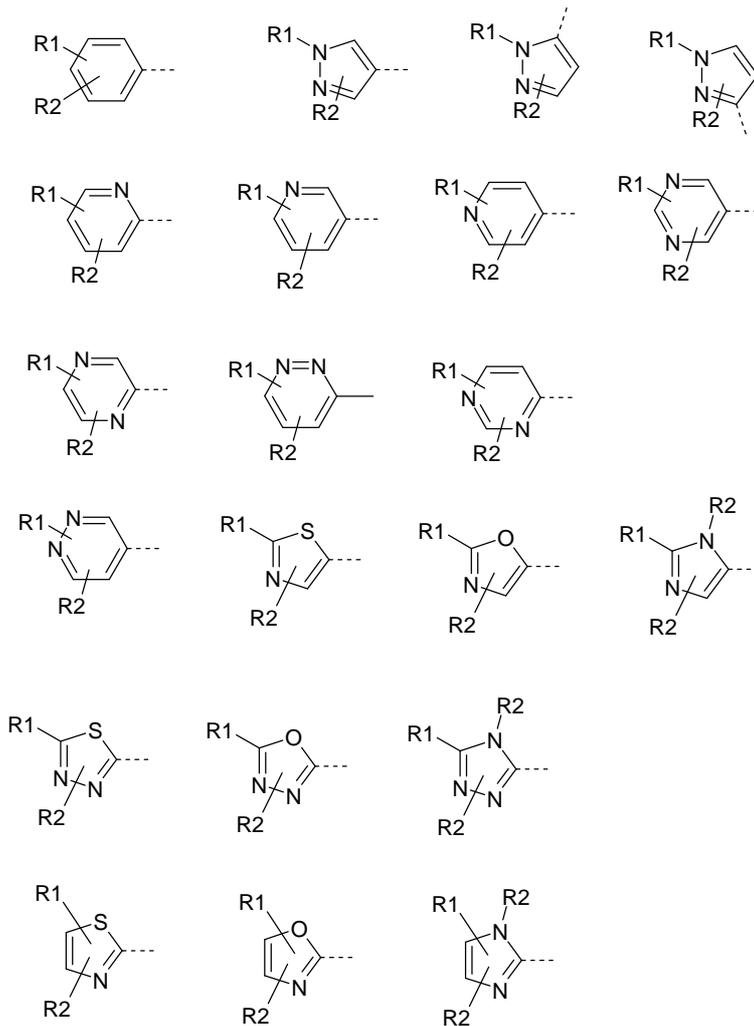
y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

35 La invención preferiblemente se refiere a todos los compuestos mencionados anteriormente de fórmula I en los que E es



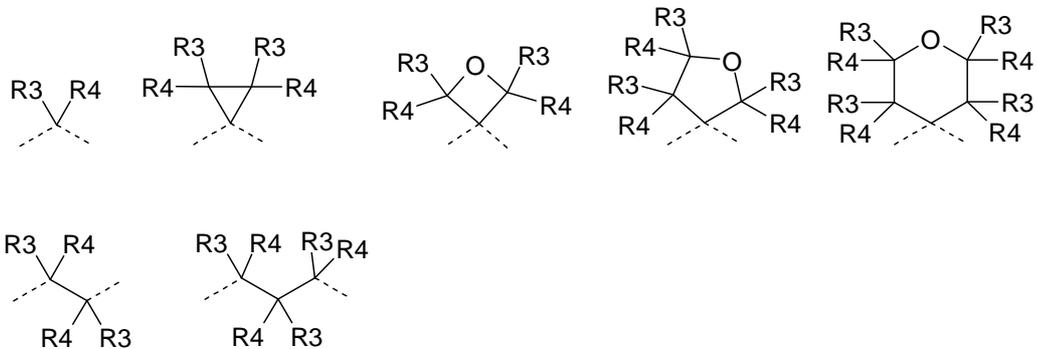
y X, D, G, K, L, Y, Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Otra realización preferida de la invención son los compuestos mencionados anteriormente de fórmula I en los que K es



y X, D, E, G, L, Y, Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 Otra realización preferida de la invención son los compuestos mencionados anteriormente de fórmula I en los que Q es



y X, D, E, G, K, L, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10

Otra realización preferida de la invención son los compuestos mencionados anteriormente de fórmula I en los que

5 R1, R2 son independientemente entre sí un alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de C que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por E, OR, NRR', COOR, CONRR', NRCOR' o NRCONR'R'', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -COO- o -CONR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F, o un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de C que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos por E, OR, NRR', COOR, CONRR', NRCOR' o NRCONR'R'', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -COO- o -CONR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F,

10 y X, D, E, G, K, L, Q, Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

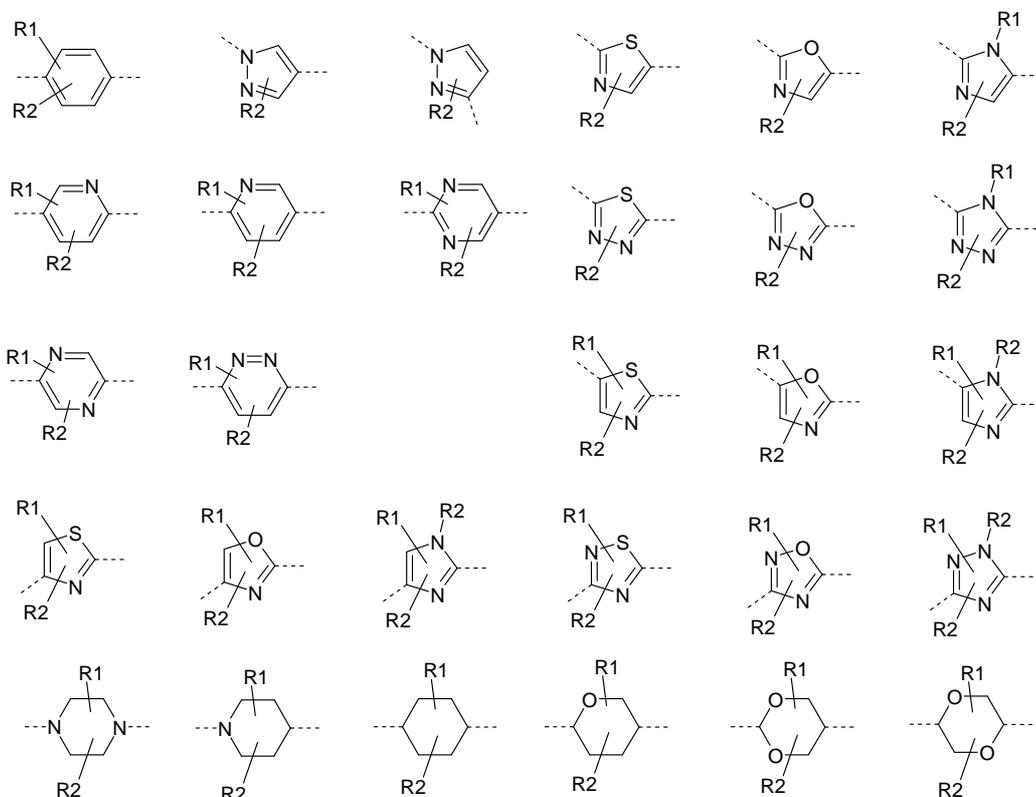
Otra realización más preferida de la invención son los compuestos mencionados anteriormente de fórmula I en los que

15 R1, R2 son independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 2-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, OH u OR, que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por E u OR y donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O- o -NR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F,

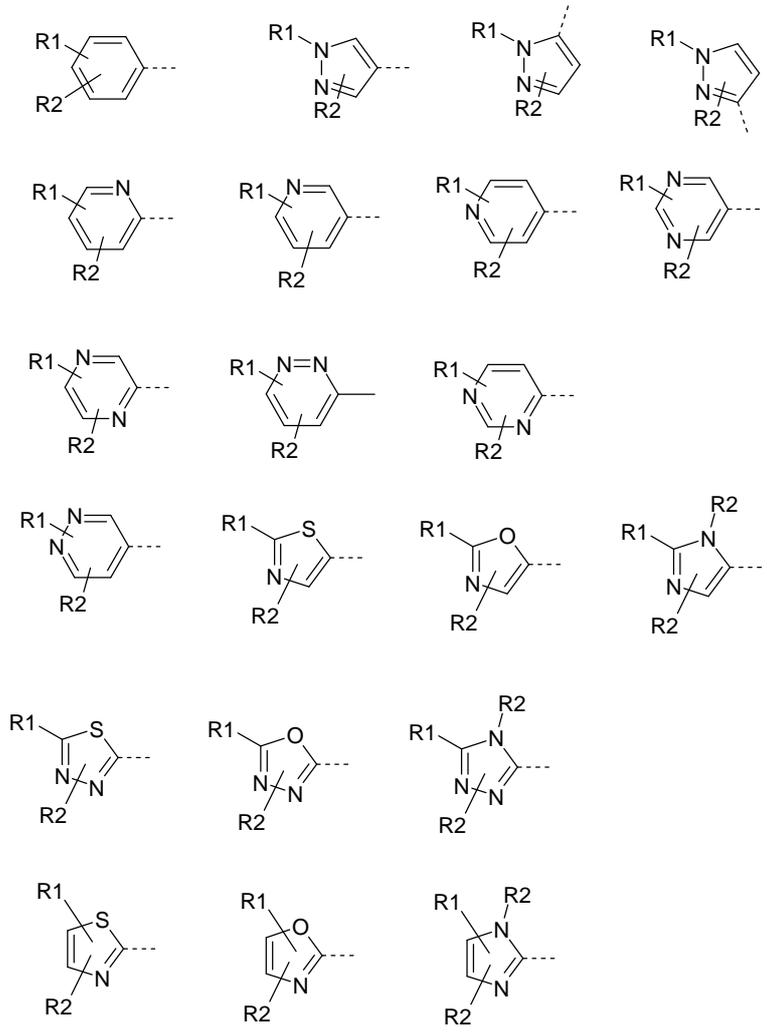
20 y X, D, E, G, K, L, Q, Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Una realización especialmente preferida de la presente invención son compuestos de fórmula I en los que

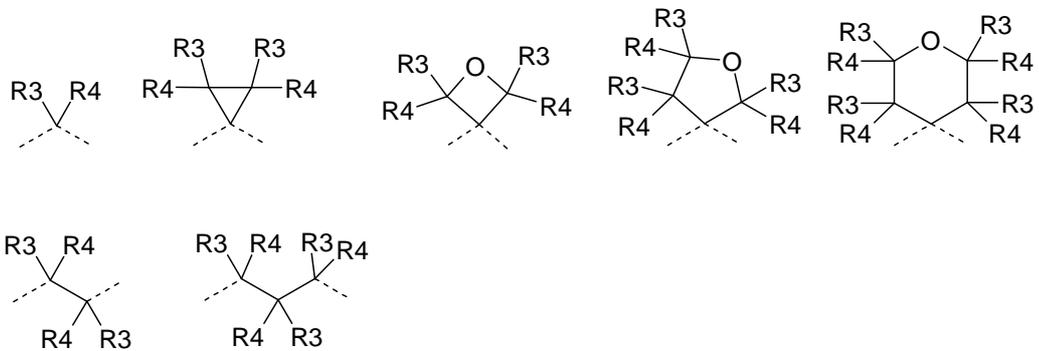
E es



K es



Q es

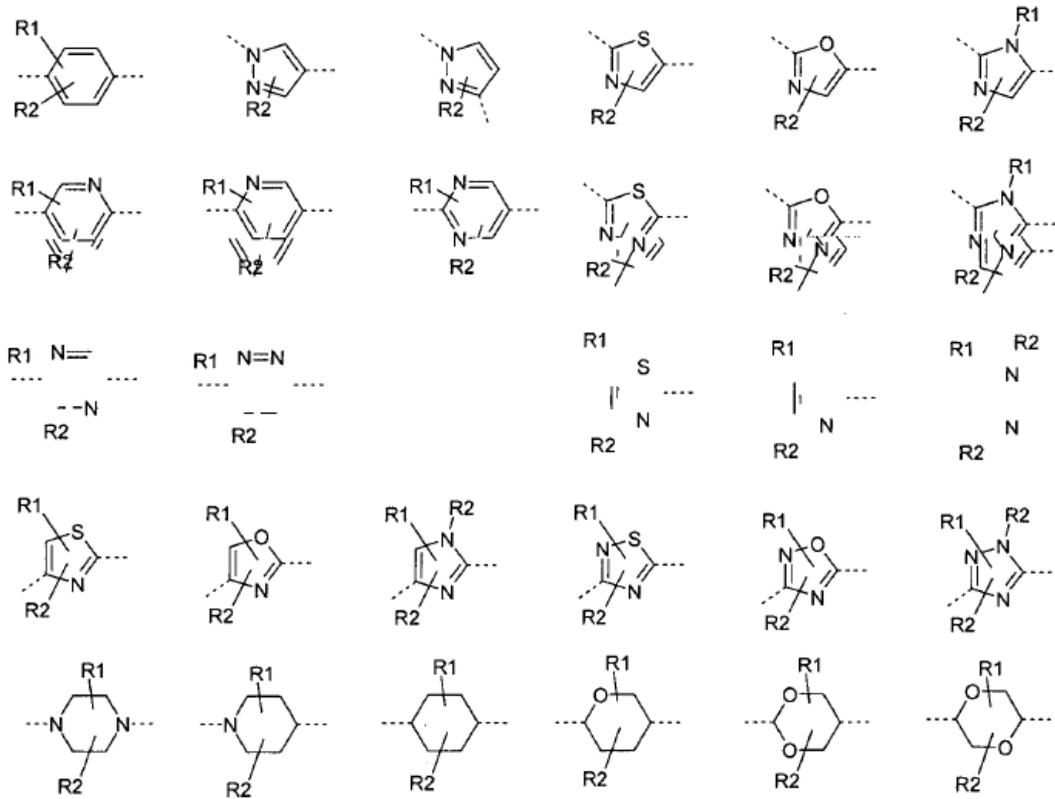


5

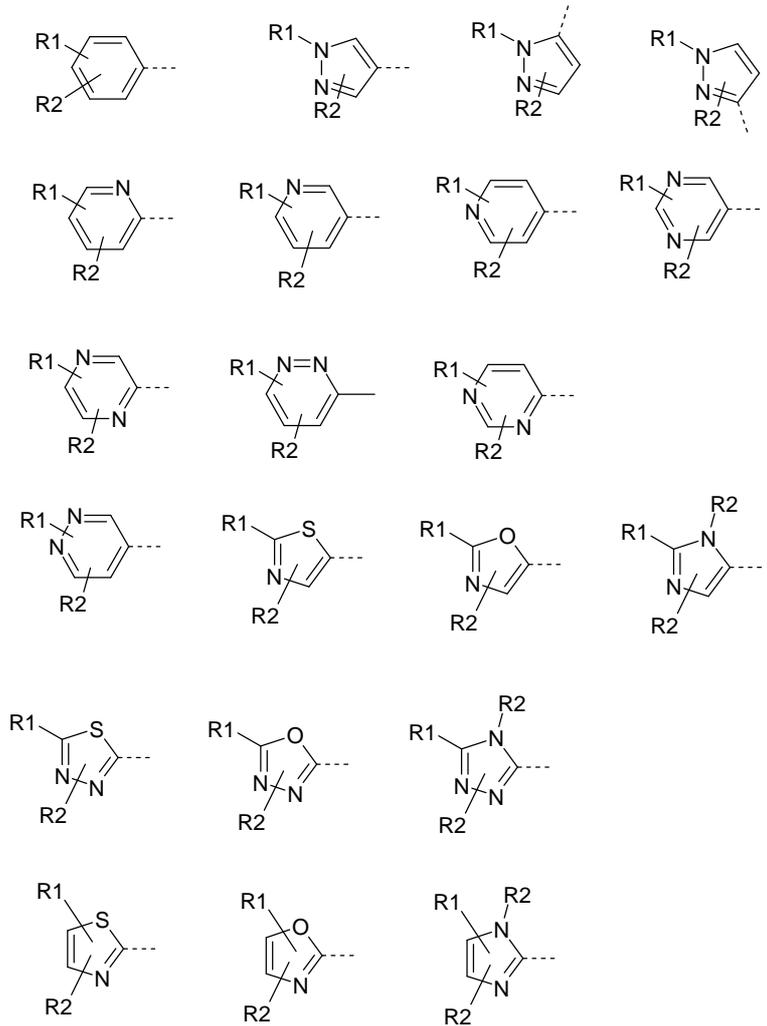
y X, D, G, L, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son compuestos de fórmula I en los que

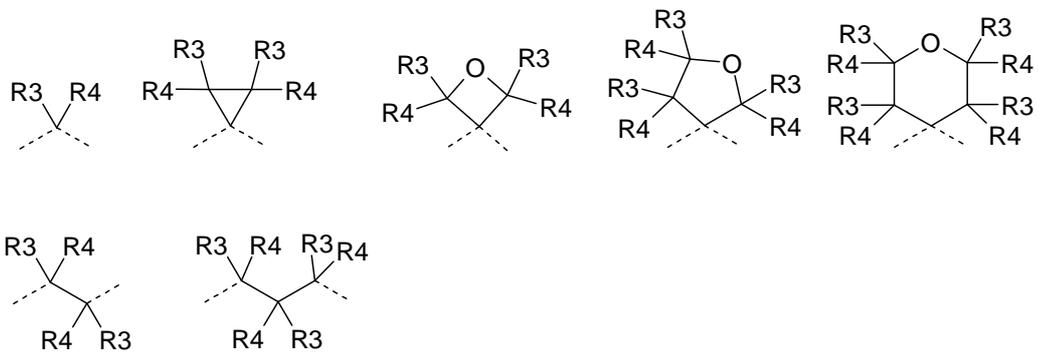
E es



K es



Q es

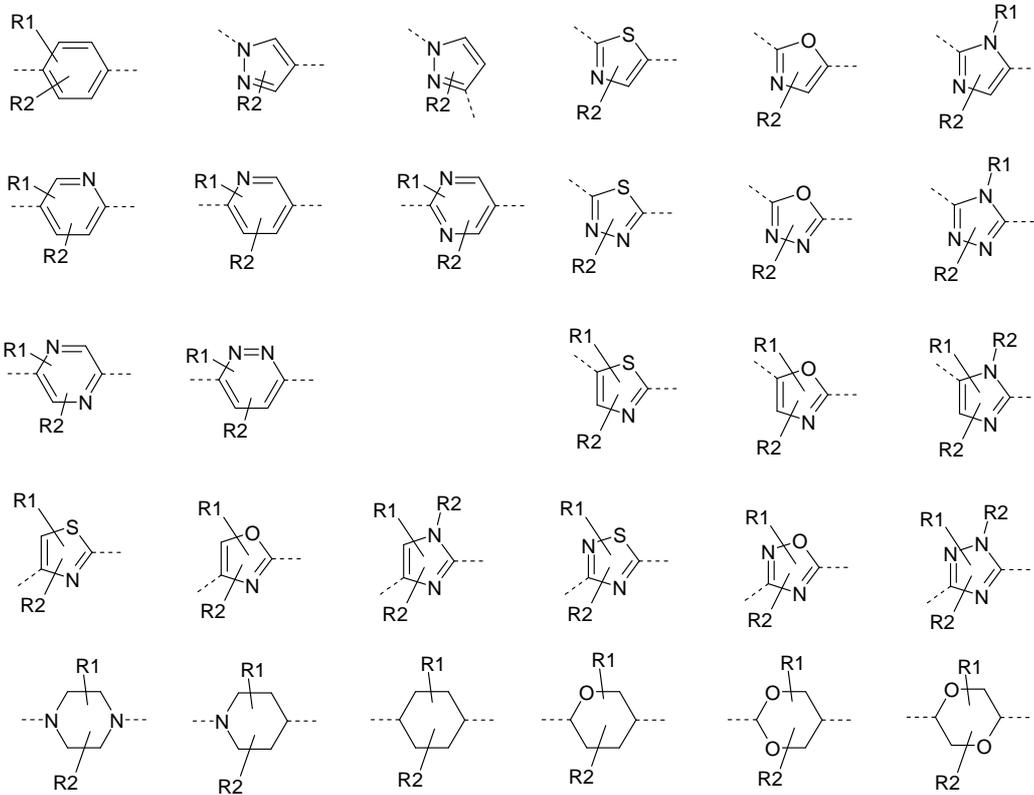


- 5 R¹, R² son independientemente entre sí un alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de C que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por E, OR, NRR', COOR, CONRR', NRCOR' o NRCONR'R'', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -COO- o -CONR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F, o un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de C que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos por E, OR, NRR', COOR, CONRR', NRCOR' o NRCONR'R'', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -COO- o -CONR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F,
- 10

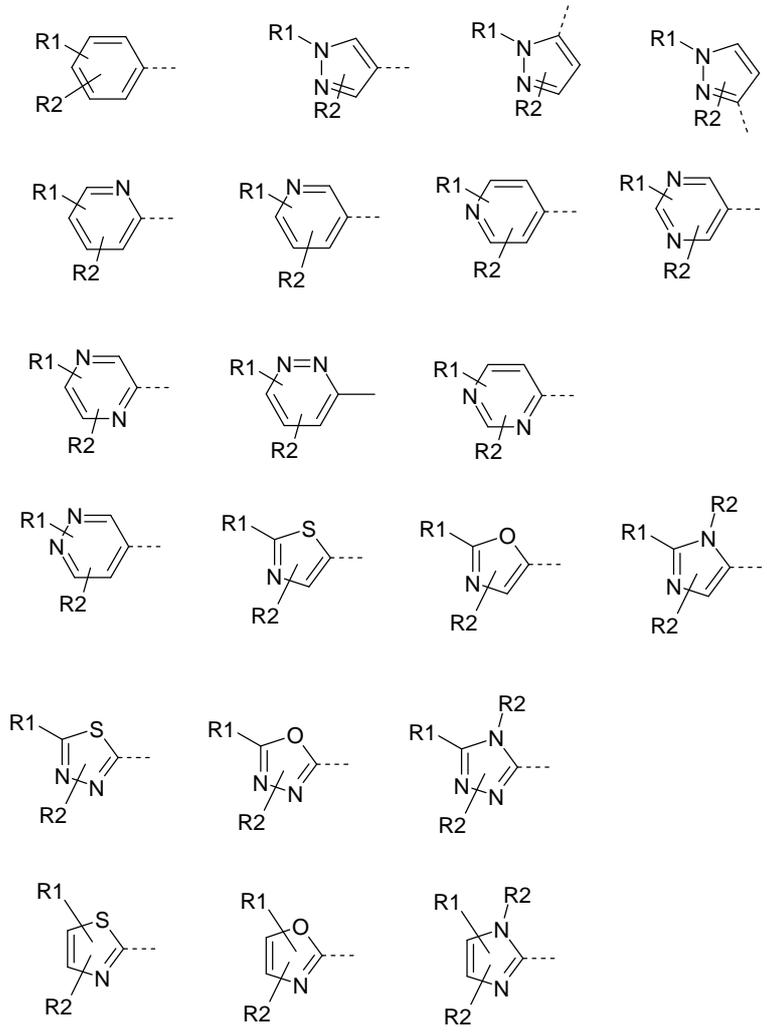
y X, D, G, L, Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son compuestos de fórmula I en los que

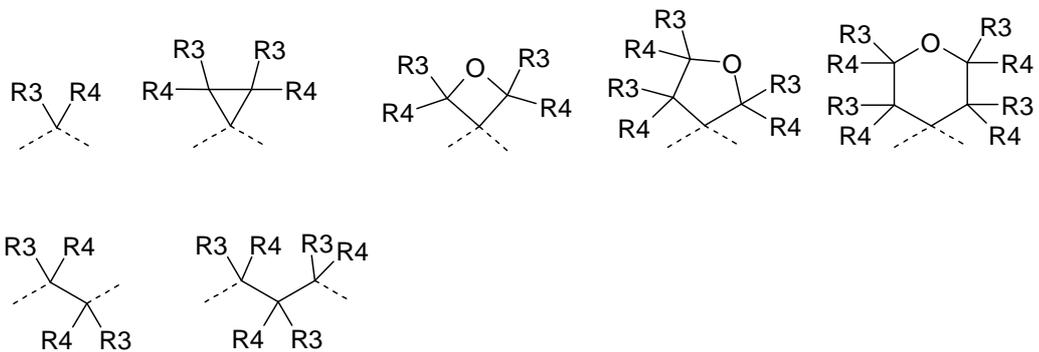
5 E es



K es



Q es



- 5 R¹, R² son independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 2-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, OH u OR, que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por E u OR y donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O- o -NR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F,

- 10 y X, D, G, L, Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos anteriormente y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Se da muy especial preferencia a los siguientes compuestos de fórmula I seleccionados a partir del grupo compuesto por

- a) Ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico
- 5 b) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- c) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- d) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico
- e) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- f) Ácido (2S,4S)-2-bencil-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico
- 10 g) Ácido (2S,4S)-2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-etil-pentanoico
- h) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metoximetil-butírico
- i) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico
- j) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico
- 15 k) (2S,4S)-4-[(3-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil
- l) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- m) Ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-butírico
- n) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico
- 20 o) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico
- p) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico
- q) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico
- 25 r) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- s) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico
- t) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- 30 u) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico
- v) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico
- w) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico
- 35 x) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(3-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico

- y) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico
- z) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- 5 aa) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- bb) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico
- 10 cc) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- dd) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico
- ee) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-amino]-butírico
- 15 ff) Éster metílico del ácido 2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico
- gg) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico
- hh) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- 20 ii) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico
- jj) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazin-2-il-benzoilamino)-butírico
- kk) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(1,1,3-trimetil-butilcarbamoil)-butírico
- 25 ll) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-pirazin-2-carbonil)-amino]-butírico
- mm) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico
- nn) Ácido (2S,4S)-4-[4-(1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-benzoilamino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- 30 oo) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico
- pp) Ácido (S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2,2-dimetil-butírico
- qq) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-oxetan-3-ilcarbamoil]-2-metil-butírico
- rr) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-2-metil-butírico

35 y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Si los aminoácidos mencionados anteriormente pueden darse en una diversidad de formas enantioméricas, todas estas formas y también sus mezclas (por ejemplo, formas DL) se incluyen anteriormente y a continuación.

Además, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

Boc terc-butoxicarbonilo

	CBZ	benciloxicarbonilo
	DNP	2,4-dinitrofenilo
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	imi-DNP	2,4-dinitrofenilo en la posición 1 del anillo imidazol
5	OMe	éster metílico
	POA	fenoxiacetilo
	DCCI	diciclohexilcarbodiimida
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	CDI	Carbonildiimidazol
10	DCM	Diclorometano
	DMA	Dimetilacetamida
	DMF	Dimetilformamida
	EDCI	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	MTBE	Metil- <i>terc</i> -butiléter
15	PE	Éter de petróleo
	TA	Temperatura ambiente
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	NMO	N-metilmorfolina
20	T3P	Anhídrido propilfosfónico

Hal indica flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

A es una cadena de hidrocarburo no ramificada (lineal), ramificada o cíclica y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente indica metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineal o ramificado.

Alquilo cíclico o cicloalquilo preferiblemente indica (si A es cíclico indica) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

=O es oxígeno de carbonilo,

30 Adicionalmente, A indica también alquenilo como etenilo, propilenilo, butenilo y similares.

El término «alquilo», así como otros grupos que tienen el prefijo “alq” o “alc”, como alcoxilo y alcanilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, siempre que la cadena de carbono no se defina de otra manera. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Es especialmente preferido el alquilo C₁-C₅. Un radical alquilo C₁-C₅ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo o pentilo.

«Ariilo», «Ar» o «resto de hidrocarburo aromático» significa un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos de anillo de carbono. Los ariilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6-10 átomos. Entre los ejemplos de grupos «ariilo» se incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo e indanilo, así como derivados sustituidos de los mismos. El ariilo más preferido es el fenilo.

5 «Heterociclo» y «heterociclilo» se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o no saturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, incluyendo adicionalmente las formas oxidadas de azufre, en concreto SO y SO₂. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

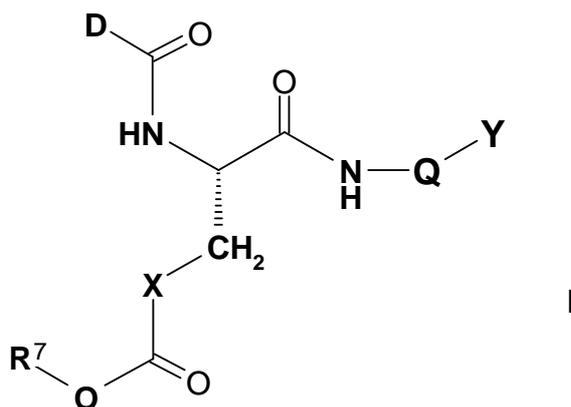
«Heteroarilo» significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre O, S y N. Por tanto, los heteroarillos incluyen heteroarillos fusionados con otras clases de anillos, como ariillos, cicloalquilo y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

Todas las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

La invención también se refiere a las formas óptimamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

25 Los compuestos de fórmula I según la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden, por consiguiente, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. Puesto que la eficacia farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, pero también incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o emplearse ya tal cual en la síntesis.

Es especialmente preferido el siguiente estereoisómero de los compuestos de fórmula I:



35 Por derivados farmacéutica o fisiológicamente aceptables se entiende, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y además los denominados compuestos profármaco. Por compuestos profármaco se entiende compuestos de fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos o liberados en el organismo para formar los compuestos efectivos según la invención. Los profármacos de los compuestos de la presente invención son, por ejemplo, los compuestos éster n.º 22-37 de la tabla 1a, donde el resto R⁷ se escinde o libera rápidamente en el organismo para formar el compuesto efectivo según la invención. Los profármacos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115(1995), 61-67.

Las sales de adición de ácido adecuadas son sales orgánicas o inorgánicas de todos los ácidos fisiológica o farmacológicamente aceptables, por ejemplo, haluros, en particular clorhidratos o bromhidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos o p-toluenosulfonatos.

5 Por solvatos de los compuestos de fórmula I se entiende aducciones de moléculas inertes del solvente con compuestos de fórmula I que pueden formarse debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo, con metanol o etanol.

10 La invención también se refiere a mezclas de los compuestos de fórmula I según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas especialmente preferidas de dos compuestos estereoisoméricos.

Otra realización de la presente invención es un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque los compuestos se preparan mediante reacciones por etapas de unidades (véase el ejemplo 2).

15 Es posible realizar las reacciones por etapas en cada caso y modificar la secuencia de las reacciones de unión de las unidades con adaptación del concepto de grupo protector.

Los materiales de partida o compuestos de partida generalmente son conocidos. Si son nuevos, pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, pero no aislándolos a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

20 Los compuestos de fórmula I se obtienen preferiblemente liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis. Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen en consecuencia grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H que está conectado a un átomo de N. Se da preferencia además a materiales de partida que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo. Se da preferencia también a materiales de partida que llevan un grupo protector de carboxilo en lugar de un grupo carboxilo libre. También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren diversos grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos idénticos o diferentes. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirise de forma selectiva.

30 Los derivados funcionales de los compuestos de fórmula I que se usan como materiales de partida se pueden preparar por métodos conocidos de síntesis de aminoácidos y péptidos, como se describe, por ejemplo, en dichos trabajos convencionales y solicitudes de patente.

35 Los compuestos de fórmula I se liberan a partir de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo, con la ayuda de ácidos fuertes, usando de forma ventajosa ácido trifluoroacético o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benzoil- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional y/o un catalizador es posible, aunque no siempre es necesario.

Dependiendo de la correspondiente ruta de síntesis, los materiales de partida pueden hacerse reaccionar opcionalmente en presencia de un solvente inerte.

40 Son solventes inertes adecuados, por ejemplo, heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico (preferiblemente para sustitución en el nitrógeno indol), tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; ésteres, como acetato de etilo, ácidos carboxílicos o anhídridos de ácido, como por ejemplo, ácido acético o anhídrido acético, compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono, opcionalmente también mezclas de dichos solventes con una o más mezclas con agua.

50 La cantidad de solvente no es crucial; se pueden añadir preferiblemente de 10 a 500 g de solvente por g del compuesto de fórmula I que va a reaccionar.

Puede ser ventajoso añadir un agente de unión a ácido, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ácidos débiles, preferiblemente una sal de potasio, sodio o calcio, o añadir una base orgánica, como por ejemplo, trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina, o un exceso de componente amino.

- 5 Los compuestos resultantes según la invención se pueden separar de la solución correspondiente en la que se han preparado (por ejemplo, mediante centrifugación y lavado) y se puede conservar en otra composición tras la separación, o pueden permanecer directamente en la solución de preparación. Los compuestos resultantes según la invención también se pueden recoger en los solventes deseados para el uso en particular.

Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas de 0 a 40 °C, preferiblemente de 5 a 25 °C.

- 10 La duración de la reacción depende de las condiciones de reacción seleccionadas. En general, la duración de la reacción es de 0,5 horas a 10 días, preferiblemente de 1 a 24 horas. Con el uso de un microondas, el tiempo de reacción puede reducirse a valores de 1 a 60 minutos.

- 15 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), por ejemplo en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se*, que no se describen en este documento con mayor detalle.

- 20 Las etapas del proceso convencional, como por ejemplo, la adición de agua a la mezcla de reacción y la extracción, permiten obtener los compuestos después de la eliminación del solvente. Puede ser ventajoso, para la purificación adicional del producto, continuar esta con una destilación o cristalización o realizar una purificación cromatográfica.

Otra realización adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque

- a) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido, o
b) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

- 25 Un ácido de fórmula I puede convertirse en la sal de adición asociada usando una base, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes del ácido y la base en un solvente inerte, como etanol, y la posterior evaporación. Las bases adecuadas para esta reacción son, en particular, aquellas que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. De este modo, el ácido de fórmula I puede convertirse en la correspondiente sal de metal, en especial, en sal de metal alcalino o alcalinotérreo, usando una base (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato de potasio) o en la correspondiente sal de amonio. También son
30 adecuadas para esta reacción bases orgánicas que dan sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo etanolamina.

- Por otro lado, una base de fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente inerte como etanol, con la posterior evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos mono- o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido
40 acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos mono- y disulfónicos de naftaleno o ácido laurilsulfúrico. Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo picratos, para el aislamiento y/o
45 purificación de los compuestos de fórmula I.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I se toleran bien y tienen valiosas propiedades farmacológicas, puesto que inhiben selectivamente ADAMTS5.

- La invención, por tanto, se refiere además al uso de compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades causadas, estimuladas y/o propagadas por
50 ADAMTS5 y/o mediante la transducción de señales favorecidas por ADAMTS5.

La invención también se refiere, en particular, a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.

- 5 Se da especial preferencia, en particular, a estados fisiológicos y/o fisiopatológicos que están relacionados con ADAMTS5.

Por estados fisiológicos y/o fisiopatológicos se entiende estados fisiológicos y/o fisiopatológicos que son médicamente relevantes, como por ejemplo, enfermedades o afecciones y trastornos médicos, dolencias, síntomas o complicaciones y similares, en especial enfermedades.

- 10 La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, artritis reumatoide, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia e hiperalgesia.

- 15 Una realización especialmente preferida de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis y dolor.

- 20 La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia, hiperalgesia, artritis reumatoide, lesión articular, artritis reactiva, cirrosis, enfermedades inflamatorias como enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, gastritis, psoriasis, eccema y dermatitis, asma, reacción alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infección pulmonar, neumonía intersticial, aterosclerosis, osteoporosis, degeneración macular asociada a la edad, infarto de miocardio, ulceración de la córnea, cáncer, metástasis e invasión tumoral, degradación no controlada de la matriz extracelular como en la artrosis, enfermedades del sistema nervioso central, curación anómala de heridas, esclerosis múltiple, angiogénesis y reestenosis.

- 30 La invención además se refiere preferiblemente a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia, hiperplasia, artritis reumatoide, lesión articular, artritis reactiva, enfermedades del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, angiogénesis, cáncer, metástasis e invasión tumoral.

- 40 En particular, la invención preferiblemente se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, artritis reumatoide, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia e hiperalgesia.

- 45 El dolor es una percepción sensorial compleja que, como episodio agudo, tiene el carácter de señal de advertencia y control, pero como dolor crónico ha perdido este carácter y en este caso (como *síndrome de dolor crónico*) debe ser valorado y tratado actualmente como un síndrome independiente. Hiperalgesia es el término utilizado en medicina para una sensibilidad excesiva al dolor y la reacción a un estímulo que es normalmente doloroso. Los estímulos que pueden desencadenar dolor son, por ejemplo, presión, calor, frío o inflamación. La hiperalgesia es una forma de hiperestesia, el término genérico para la excesiva sensibilidad a un estímulo. Alodinia es el término utilizado en medicina para la sensación de dolor que es desencadenada por estímulos que normalmente no causan dolor.

- 50 Se pretende que los medicamentos descritos anteriormente incluyan el uso correspondiente de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de los estados fisiológicos y/o fisiopatológicos anteriores.

Se pretende adicionalmente que los medicamentos descritos anteriormente incluyan el método correspondiente para el tratamiento y/o profilaxis de los estados fisiológicos y/o fisiopatológicos anteriores en el que al menos un compuesto según la invención se administra a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos y experimentos en animales, como se describe en los ejemplos. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibitorio que normalmente está documentado por valores de IC50 en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

Los compuestos según la invención pueden administrarse a humanos o animales, en particular a mamíferos como primates, perros, gatos, ratas o ratones, y se pueden usar en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal y para combatir las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden usar además como agentes diagnósticos o como reactivos.

Asimismo, los compuestos según la invención se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de ADAMTS5. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con la actividad ADAMTS5 alterada. Por tanto, la invención además se refiere al uso de los compuestos según la invención para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de ADAMTS5 como agentes de unión e inhibidores de ADAMTS5.

Para fines diagnósticos, los compuestos según la invención pueden, por ejemplo, estar marcados radiactivamente. Son ejemplos de marcajes radioactivos ^3H , ^{14}C , ^{231}I y ^{125}I . Un método preferido de marcaje es el método de Iodogen (Fraker y col., 1978). Además, los compuestos según la invención se pueden marcar mediante enzimas, fluoróforos y quimóforos. Son ejemplos de enzimas la fosfatasa alcalina, β -galactosidasa y glucosa oxidasa, un ejemplo de fluoróforo es fluoresceína, un ejemplo de quimóforo es luminol, y sistemas de detección automáticos, por ejemplo, para coloraciones fluorescentes, se describen, por ejemplo, en los documentos US 4 125 828 y US 4 207 554.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar para la preparación de composiciones farmacéuticas, en particular, mediante métodos no químicos. En este caso, se pueden convertir en una forma farmacéutica idónea junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o más principios activos adicionales.

La invención, por tanto, además se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. En especial, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden excipientes y/o adyuvantes adicionales, y además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un principio activo de medicamento adicional.

En especial, la invención también se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, caracterizado porque un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforma en una forma farmacéutica adecuada junto con un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido y, opcionalmente, con un principio activo de medicamento adicional.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden usarse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. El paciente o huésped puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, donde proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

Las sustancias transportadoras adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que sean idóneas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales (como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao), alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearatos de magnesio, talco o vaselina. Gracias a sus conocimientos, el experto en la materia está familiarizado con dichos adyuvantes para la formulación del medicamento deseado. Aparte de solventes, por ejemplo agua, solución salina fisiológica o alcoholes, como por ejemplo, etanol, propanol o glicerol, soluciones de azúcar, como soluciones de glucosa o manitol, o una mezcla de dichos solventes, formadores de gel, auxiliares de comprimidos y otros vehículos de principios activos, también es posible usar, por ejemplo, agentes lubricantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, antioxidantes, dispersantes, antiespumantes, sustancias tampón, saborizantes y/o aromatizantes o correctores del sabor, conservantes, solubilizantes o colorantes. Si se desea, las composiciones o medicamentos según la invención pueden comprender uno o más principios activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

Los términos «formulación farmacéutica» y «composición farmacéutica» se usan como sinónimos para los fines de la presente invención.

Como se usa en este documento, «tolerado farmacéuticamente» se refiere a medicamentos, reactivos de precipitación, excipientes, adyuvantes, estabilizantes, solventes y otros agentes que facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas obtenidas a partir de ellos a un mamífero sin efectos secundarios fisiológicos no deseados, como por ejemplo, náuseas, mareos, problemas de digestión o similares.

- 5 En las composiciones farmacéuticas para administración parenteral, existe un requisito de isotonicidad, euhidratación y tolerabilidad y seguridad de la formulación (baja toxicidad) de los adyuvantes empleados y del acondicionamiento primario. Sorprendentemente, los compuestos según la invención tienen preferiblemente la ventaja de que es posible su uso directo y, por tanto, antes del uso de los compuestos según la invención en formulaciones farmacéuticas no son necesarios pasos adicionales de purificación para la eliminación de agentes
10 toxicológicamente inaceptables, como por ejemplo, altas concentraciones de solventes orgánicos u otros adyuvantes toxicológicamente inaceptables.

En particular, la invención también se refiere preferiblemente a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto según la invención en forma de precipitado no cristalino, precipitado cristalino o en forma disuelta o resuspendida y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes y/o principios farmacéuticos activos
15 adicionales.

Los compuestos sólidos según la invención permiten preferiblemente la preparación de formulaciones muy concentradas sin que se produzca la agregación no deseada desfavorable de los compuestos según la invención. Por tanto, pueden prepararse soluciones listas para usar con un alto contenido de principio activo con ayuda de los compuestos según la invención con solventes acuosos o en medios acuosos.

- 20 Los compuestos y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección.

Las composiciones acuosas se pueden preparar disolviendo o resuspendiendo los compuestos según la invención en una solución acuosa y añadiendo, opcionalmente, adyuvantes. Para este fin, se añaden ventajosamente volúmenes definidos de soluciones madre que comprenden dichos adyuvantes adicionales en concentraciones
25 definidas a una solución o suspensión que tiene una concentración definida de compuestos según la invención, y la mezcla se diluye opcionalmente con agua a la concentración precalculada. Alternativamente, los adyuvantes pueden añadirse en forma sólida. Las cantidades de soluciones madre y/o agua que son necesarias en cada caso se pueden añadir posteriormente a la solución o suspensión acuosa obtenida. Los compuestos según la invención también pueden disolverse o resuspenderse de forma ventajosa directamente en una solución que comprenda
30 todos los adyuvantes adicionales.

Pueden prepararse de forma ventajosa soluciones o resuspensiones que comprendan los compuestos según la invención y que tengan un pH de 4 a 10, preferiblemente un pH de 5 a 9, y una osmolalidad de 250 a 350 mOsmol/kg. De este modo, la composición farmacéutica puede administrarse de forma directa, básicamente
35 sin dolor, por vía intravenosa, intraarterial, intraarticular, subcutánea o percutánea. Además, la preparación también se puede añadir a soluciones para infusión, como por ejemplo, solución de glucosa, solución salina isotónica o solución de Ringer, que pueden contener principios activos adicionales, permitiendo así también cantidades relativamente grandes del principio activo que se tiene que administrar.

Las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden comprender mezclas de diversos compuestos según la invención.

- 40 Las composiciones según la invención se toleran bien fisiológicamente, son fáciles de preparar, se pueden dispensar de forma precisa y son preferiblemente estables con respecto al ensayo, productos de descomposición y agregados durante su conservación y transporte y durante múltiples procesos de congelación y descongelación. Se pueden conservar preferiblemente de forma estable durante un periodo de al menos tres meses a dos años a la temperatura del refrigerador (2-8 °C) y a temperatura ambiente (23-27 °C) y una humedad atmosférica relativa (HR)
45 del 60 %.

Por ejemplo, los compuestos según la invención se pueden conservar de forma estable mediante el secado y, cuando sea necesario, convertirlos en una composición farmacéutica lista para usar, mediante su disolución o resuspensión. Los posibles métodos de secado son, por ejemplo, sin que se limite a estos ejemplos, secado con gas nitrógeno, secado en horno al vacío, liofilización, lavado con solventes orgánicos y posterior secado al aire,
50 secado en lecho líquido, secado en lecho fluido, secado por pulverización, secado en rodillos, secado en capas, secado al aire a temperatura ambiente y otros métodos.

El término «cantidad eficaz» indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.

Además, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, comparada con un sujeto concreto que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado patológico, dolencia, trastorno o prevención de efectos secundarios, o también una reducción de la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno. El término «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

Con el uso de composiciones o medicamentos según la invención, los compuestos según la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos se usan generalmente de forma análoga a composiciones o preparados conocidos disponibles en el mercado, preferiblemente en dosis de entre 0,1 a 500 mg, en particular entre 5 y 300 mg, por unidad de uso. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 250 mg/kg, en particular entre 0,01 y 100 mg/kg, de peso corporal. La composición se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día. Sin embargo, la dosis individual para un paciente depende de un gran número de factores individuales, como por ejemplo, la eficacia del compuesto utilizado en particular, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, alimentación, del momento y método de administración, de la tasa de excreción, de la combinación con otros medicamentos y de la gravedad y duración de la enfermedad en particular.

Una medida de la captación por un organismo del principio activo de un medicamento es su biodisponibilidad. Si el principio activo de un medicamento se administra al organismo por vía intravenosa en forma de solución para inyección, su biodisponibilidad absoluta, es decir, la proporción del fármaco que llega a la circulación sistémica, es decir, a la circulación principal, de forma inalterada, es del 100 %. En el caso de administración oral de un principio activo terapéutico, el principio activo está generalmente en forma de un sólido en la formulación, por lo que debe disolverse primero para que pueda superar las barreras de entrada, por ejemplo, el tubo digestivo, las membranas mucosas bucales, las membranas nasales o la piel, es particular el estrato córneo, o pueda ser absorbido por el organismo. Los datos de la farmacocinética, es decir de la biodisponibilidad, se pueden obtener de forma análoga al método de J. Shaffer y col., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318.

Además, los medicamentos de este tipo pueden prepararse mediante uno de los procesos que se conocen en general en la técnica farmacéutica.

Los medicamentos pueden adaptarse para su administración mediante cualquier vía adecuada deseada, por ejemplo, mediante las vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, pulmonar, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica y, en especial, intraarticular). Los medicamentos de este tipo pueden prepararse por medio de todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

La administración parenteral es adecuada preferiblemente para la administración de los medicamentos según la invención. En el caso de administración parenteral, es especialmente preferida la administración intraarticular.

Por tanto, la invención también se refiere preferiblemente al uso de una composición farmacéutica según la invención para la administración intraarticular en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia o hiperalgesia.

La administración intraarticular tiene la ventaja de que el compuesto según la invención se puede administrar directamente en el líquido sinovial en las proximidades del cartílago articular y es capaz también de difundir desde ahí al interior del tejido cartilaginoso. Las composiciones farmacéuticas según la invención también se pueden inyectar por tanto directamente dentro del espacio articular y desarrollar así su acción directamente en el sitio de acción como se pretende. Los compuestos según la invención son también adecuados para la preparación de medicamentos que se han de administrar por vía parenteral teniendo una liberación lenta, mantenida y/o controlada del principio activo. Por tanto, son también adecuados para la preparación de formulaciones de liberación retardada, que son ventajosas para el paciente, puesto que la administración solo es necesaria a intervalos relativamente grandes.

Se prefiere especialmente el uso de una composición farmacéutica según la invención para la administración intraarticular en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, artritis reumatoide, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia e hiperalgesia.

Entre los medicamentos adaptados para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre o el líquido sinovial del receptor que se va a tratar; así como suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden suministrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales

sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la formulación pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

5 Los compuestos según la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos según la invención también pueden conjugarse con polímeros solubles como excipientes que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidoefenol o poli-(óxido de etileno)polilisina sustituido con radicales palmitoilo. Los compuestos según la invención se pueden además conjugar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación lenta de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxi-butírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxi-piranos, policianoacrilatos, ácido poli(láctico-co-glicólico), polímeros como por ejemplo conjugados entre dextrano y metacrilatos, polifosfoésteres, diversos polisacáridos y poliaminas y poli-ε-caprolactona, albúmina, chitosán, colágeno o gelatina modificada y entrecruzada o copolímeros anfipáticos en bloque de hidrogeles.

15 Son adecuados para administración enteral (oral o rectal), en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, siropes, zumos, gotas o supositorios; y son adecuados para uso tópico pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizadores, espumas, aerosoles, soluciones (por ejemplo, soluciones en alcoholes, como etanol o isopropanol, acetónitrilo, DMF, dimetilacetamida, 1,2-propanodiol o sus mezclas entre sí y/o con agua) o polvos. También son especialmente adecuados para usos tópicos composiciones liposomales.

20 En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse como una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

25 Los medicamentos adaptados para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse a partir del yeso por medio de iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

30 Huelga decir que, aparte de los constituyentes mencionados en especial anteriormente, los medicamentos según la invención pueden también comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo concreto de formulación farmacéutica.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) compuesto de envases independientes de

a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

35 b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

40 El conjunto comprende envases adecuados, como cajas o cartones, botellas, bolsas o ampollas individuales. El conjunto puede contener, por ejemplo, ampollas independientes que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento en forma disuelta o liofilizada.

Asimismo, los medicamentos según la invención se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas terapias conocidas y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de ciertas terapias existentes.

45 Aparte de los compuestos según la invención, las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden comprender principios activos adicionales de medicamentos, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de la artrosis distintos a los inhibidores de DDR2, inhibidores de la catepsina D, inhibidores de ADAMTS5, AINE, inhibidores de Cox-2, glucocorticoides, ácido hialurónico, azatioprina, metotrexato, anticuerpos anti-CAM, como por ejemplo, anticuerpos anti-ICAM-1, FGF-18. Para el tratamiento de las demás enfermedades mencionadas, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender también, aparte de los compuestos según la invención, principios activos adicionales de medicamentos que son conocidos por el experto en la materia en el

50 tratamiento de los mismos.

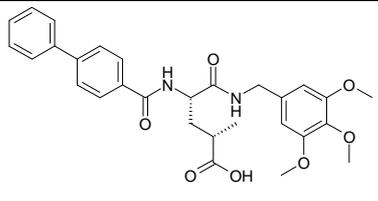
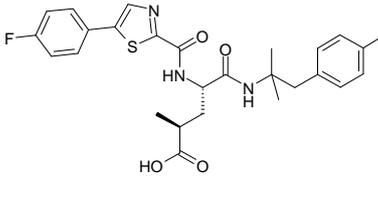
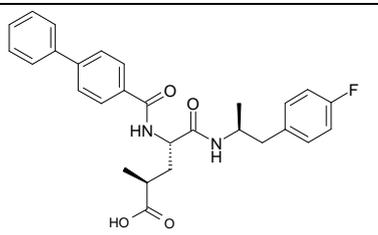
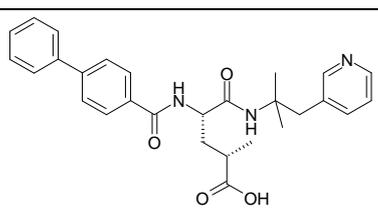
Incluso sin más comentarios, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

- 5 Por tanto, a través de los siguientes ejemplos se pretende describir la invención sin que ello suponga una limitación de la misma. A menos que se indique lo contrario, los datos porcentuales indican el porcentaje en peso. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. «Proceso convencional»: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.
- 10 Valores de R_f en gel de sílice; espectrometría de masas: EI (ionización por impacto electrónico): M⁺, FAB (bombardeo por átomos rápidos): (M+H)⁺, THF (tetrahidrofurano), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (dimetilsulfóxido), AE (acetato de etilo), MeOH (metanol), TLC (cromatografía en capa fina).

Se han sintetizado y caracterizado las siguientes sustancias. Sin embargo, el experto en la materia puede llevar a cabo la preparación y caracterización de las sustancias por otros métodos.

15 **Ejemplo 1: compuestos ilustrativos de fórmula I**

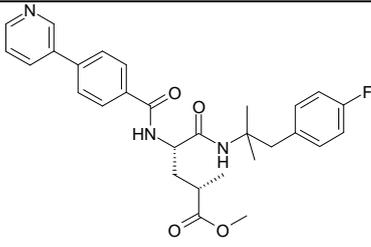
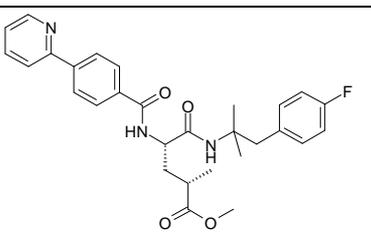
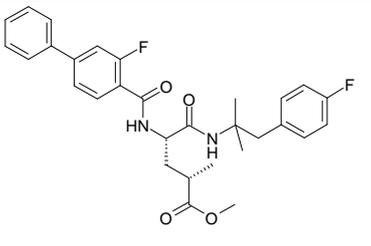
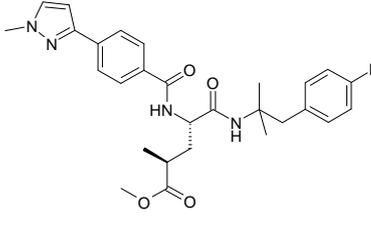
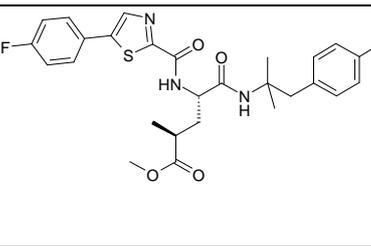
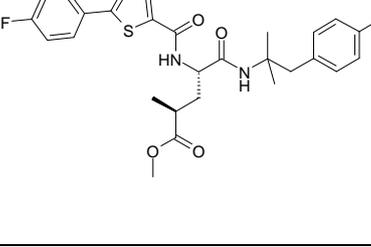
Tabla 1^a

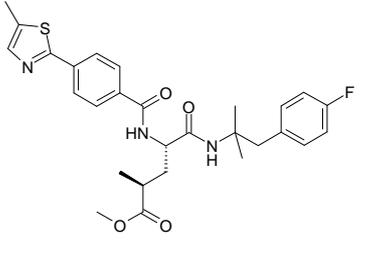
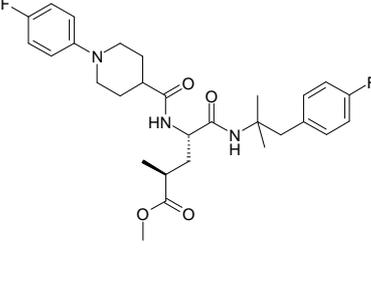
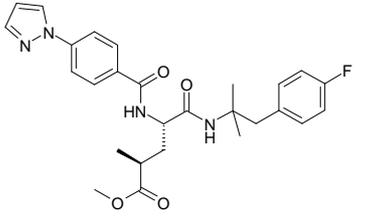
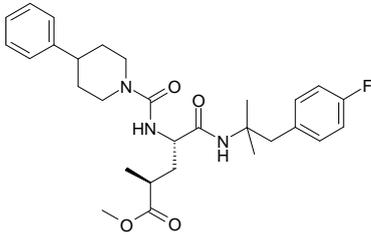
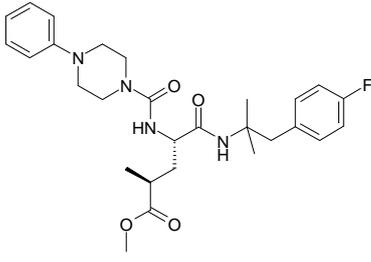
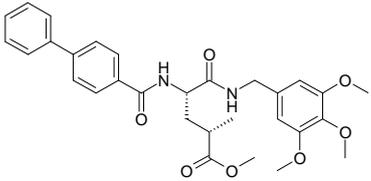
N.º	Compuesto (estructura)	Compuesto (nombre químico)	IC50 [ADAM- NTS5] M	MMP1 [nM] superior a	MMP14 [nM] superior a
1		Ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico	1,30E-08	3,00E-05	3,00E-05
2		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico	4,70E-08	1,00E-06	1,00E-06
3		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil-carbamoil]-2-metil-butírico	6,20E-08	3,00E-05	3,00E-05
4		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico	6,60E-08	3,00E-05	3,00E-05

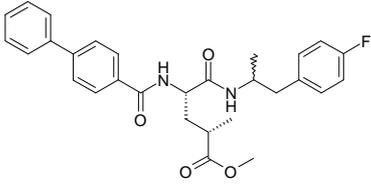
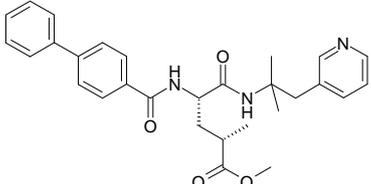
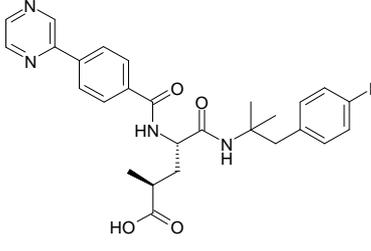
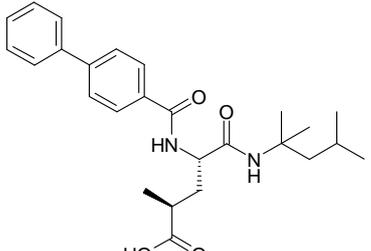
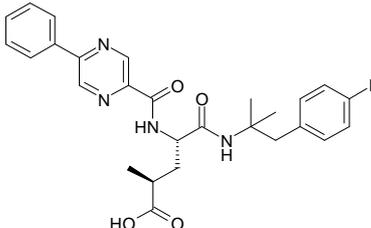
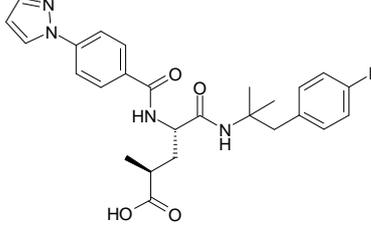
5		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico	8,50E-08	3,00E-05	3,00E-05
6		Ácido (2S,4S)-2-bencil-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico	1,50E-07	3,00E-05	3,00E-05
7		Ácido (2S,4S)-2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-etil-pentanoico	1,70E-07	3,00E-05	3,00E-05
8		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metoximetil-butírico	1,70E-07	3,00E-05	3,00E-05
9		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico	1,80E-07		
10		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico	1,90E-07	3,00E-05	3,00E-05

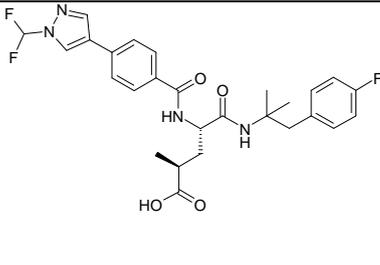
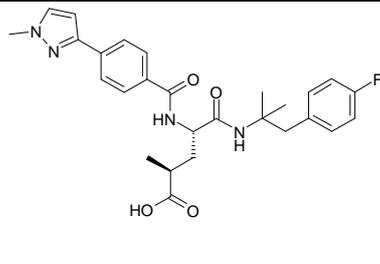
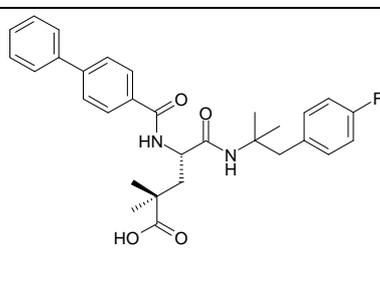
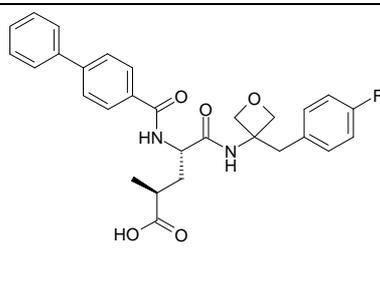
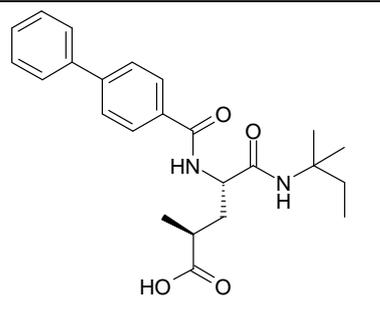
11		Ácido (2S,4S)-4-[(3-fluorobifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico	2,50E-07		
12		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico	3,20E-07	3,00E-05	3,00E-05
13		Ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-butírico	3,30E-07	3,00E-05	3,00E-05
14		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico	3,50E-07		
15		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico	3,60E-07		
16		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico	3,90E-07		

17		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluorofenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico	5,30E-07	3,00E-05	3,00E-05
18		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-amino]-butírico	1,20E-06		
19		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico	1,20E-06	1,00E-06	1,00E-06
20		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[2-(4-fluorofenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico	1,40E-06		
21		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico			
22		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico			
23		Éster metílico del ácido 2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico			

24		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico			
25		Éster metílico del ácido 2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico			
26		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(3-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]-2-metil-butírico			
27		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico			
28		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico			
29		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]-4-[[2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico			

30		<p>Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico</p>			
31		<p>Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico</p>			
32		<p>Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico</p>			
33		<p>Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-amino]-butírico</p>			
34		<p>Éster metílico del ácido 2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico</p>			
35		<p>Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico</p>			

36		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico			
37		Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico			
38		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazin-2-il-benzoilamino)-butírico			
39		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(1,1,3-trimetil-butilcarbamoil)-butírico			
40		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-pirazin-2-carbonil)-amino]-butírico			
41		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico			

42		Ácido (2S,4S)-4-[4-(1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-benzoilamino]-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico			
43		Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico			
44		Ácido (S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2,2-dimetil-butírico			
45		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[3-(4-fluorobencil)-oxetan-3-ilcarbamoil]-2-metil-butírico			
46		Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-2-metil-butírico			

Para evitar cualquier duda, en todos los casos en los que el nombre químico de un compuesto según la invención y la representación de la estructura química del compuesto no coincidan por error, el compuesto según la invención viene definido sin ambigüedad alguna por la representación de la estructura química.

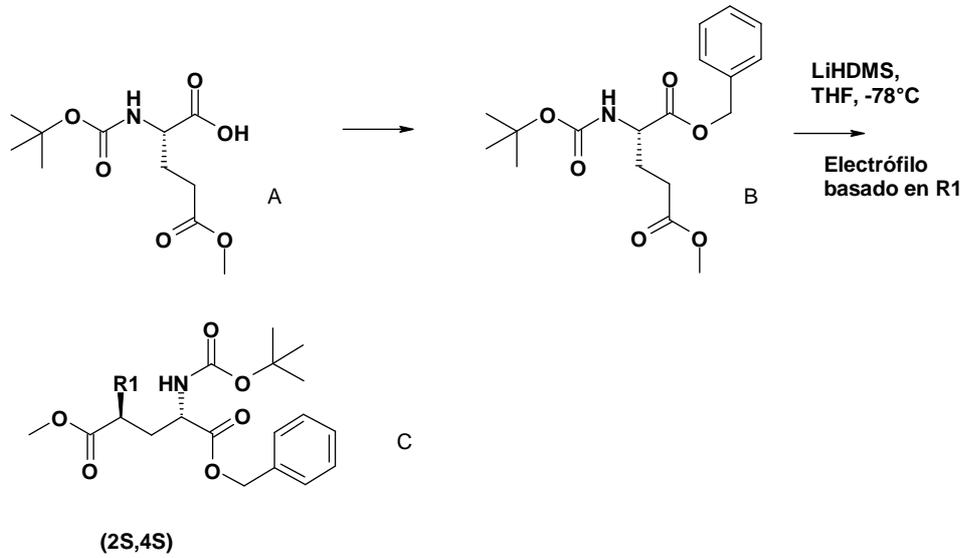
ES 2 627 281 T3

N.º de compuesto de la tabla 1a	PM	Microsomos humanos	Fración no unida humana	Ensayo GAG	Solubilidad a pH7,4 [mg/ml]	Masa (M+H)	Tiempo ret. [Min]
1	520,574	0,85	10		0,85	521,3	4,1
2	515,572	0,912	17		0,912	516,3	5,19
3	476,539	0,159	18		0,159		
4	473,563		10			474,2	3,48
5	490,566	0,677	39	1,80E-06	0,677	491,2	3,59
6	566,662	0,06	92		0,06	567,2	2,27
7	518,619	0,157	67	1,00E-06	0,157	519,2	3,76
8	520,592	0,838	40	1,20E-06	0,838	521,2	3,57
9	494,558	0,798	10		0,798	495,2	4,15
10	491,554	0,883	10		0,883	492,3	4,34
11	508,556	0,648	31		0,648	509,3	5,27
12	515,592	0,743	10		0,743	516,3	3,61
13	491,554	0,855	10		0,855	492,3	5,01
14	491,554	0,775	10		0,775	490,3	4,73
15	498,59	0,924	10		0,924	499,2	3,93
16	491,554	0,365	10		0,365	490,3	4,34
17	476,539	0,303	21		0,303		
18	497,602	0,805	19		0,805	498,3	4,91
19	511,608	0,637	10		0,637	512,2	4,64
20	515,572	0,493	13		0,493	516,3	5,19

Ejemplo 2: preparación de los compuestos según la invención

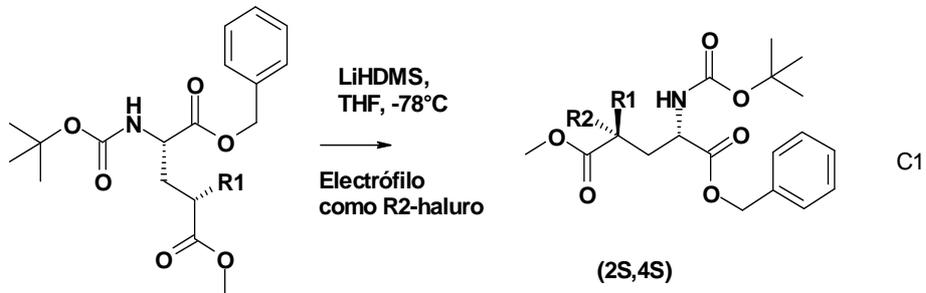
Los compuestos reivindicados son sintéticamente accesibles para los expertos en la materia siguiendo secuencias de síntesis. En los ejemplos describe la síntesis, aunque esta no se limita a los ejemplos que se muestran.

Secuencia de síntesis:

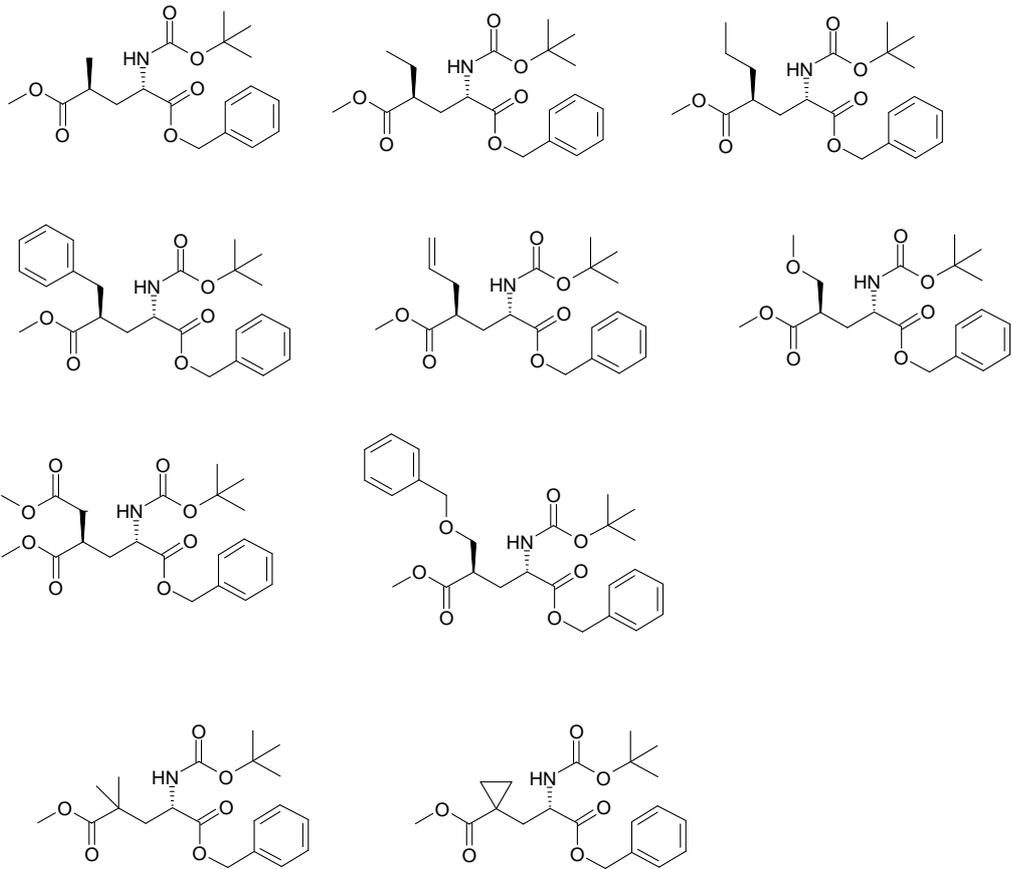


5 Basado en el derivado glutamato B, que se sintetiza fácilmente a partir del elemento estructural A disponible en el mercado, la desprotonación a bajas temperaturas usando bases fuertes como LiHDMS, seguido de alquilación diastereoselectiva, conduce al compuesto intermedio C. Aplicando este método, se pueden emplear diversos agentes reactivos de alquilación, como haluros (en particular, yoduros) de alquilo, alilo o bencilo o epóxidos u otros agentes de alquilación activados. Estos agentes de alquilación podrían también portar grupos funcionales adicionales, preferiblemente en una forma protegida.

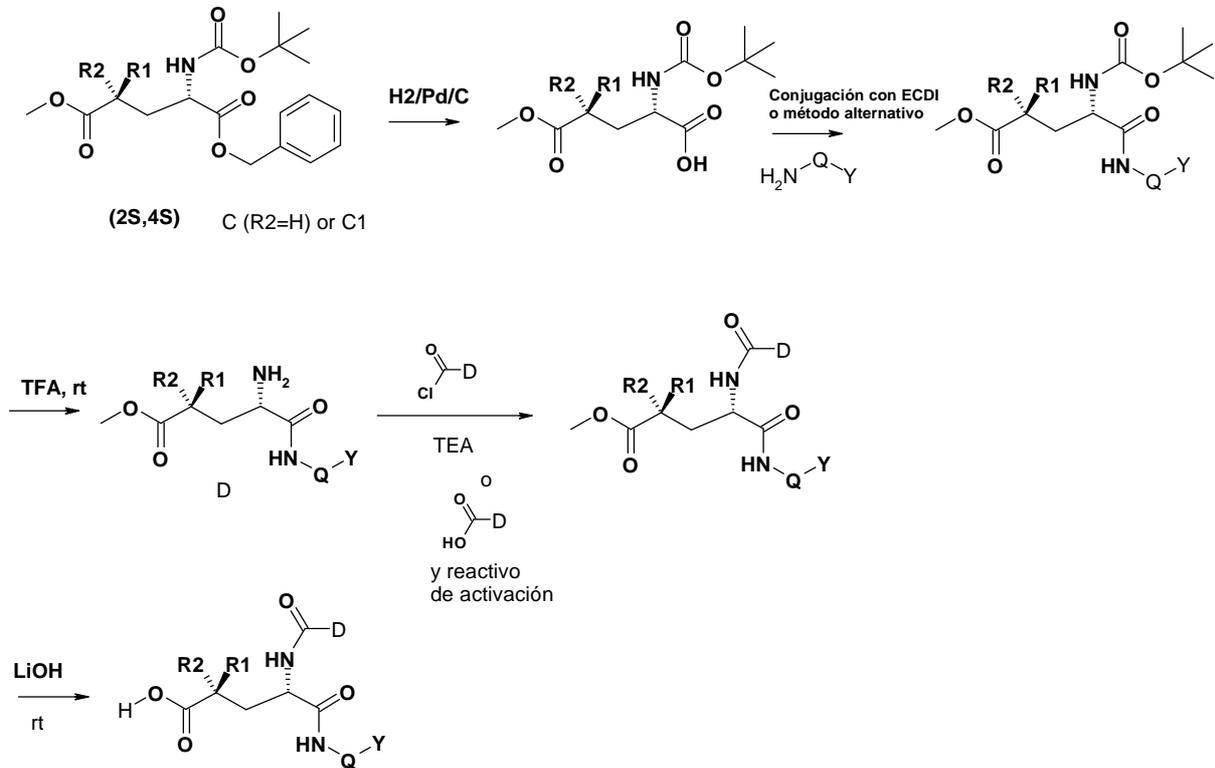
10 Mediante una segunda secuencia de desprotonación-alquilación también son accesibles compuestos dialquilados como C1:



Los siguientes compuestos intermedios pueden producirse usando esta secuencia sin limitarla a los ejemplos que se muestran:



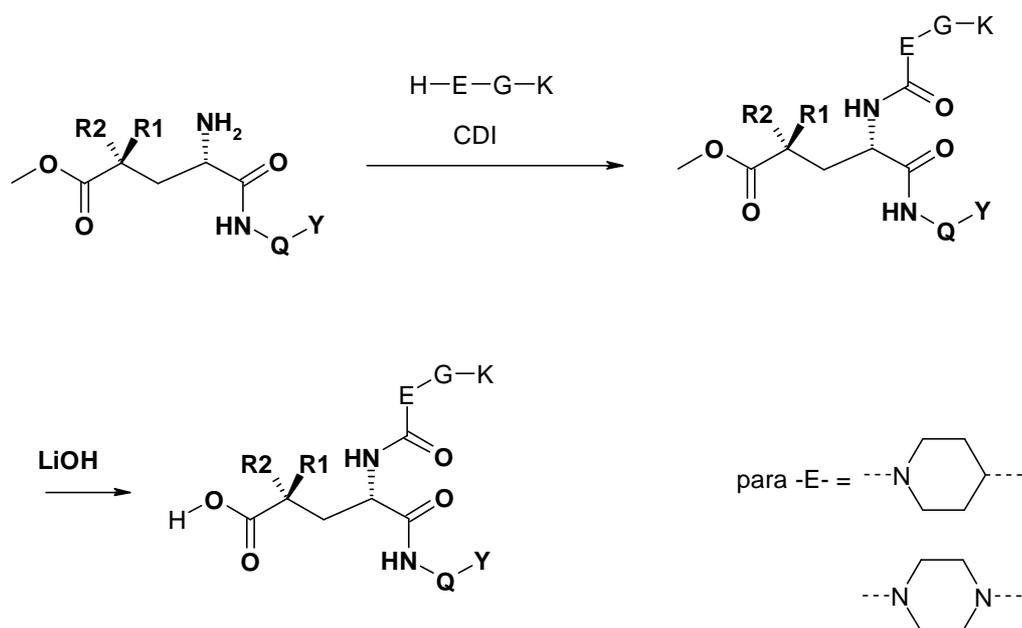
El acceso a compuestos de fórmula I, siendo D = -E-G-K o L y E un resto aromático, heteroaromático, cicloalifático o cicloheteroalifático, se consigue mediante la siguiente secuencia:



La escisión hidrogenolítica del éster bencílico, la formación de amida usando métodos convencionales de conjugación conocidos por los expertos en la materia (p. ej., conjugación con EDCl, o uso de clorformato de isobutilo y NMM) y la escisión de BOC en condiciones ácidas (p. ej., TFA en DCM o HCl en dioxano) proporcionan el compuesto intermedio D. La formación de amida usando cloruros de ácido D-COCl o la aplicación de otros métodos de conjugación usando el ácido correspondiente y el reactivo de activación n (p. ej., T3P), seguido por la escisión del éster metílico en condiciones suaves (LiOH en agua, metanol, THF o solventes similares o mezclas apropiadas) para impedir la racemización da lugar a los compuestos de la fórmula.

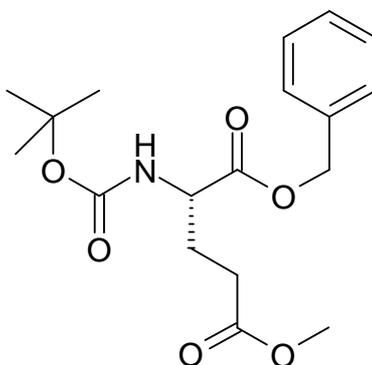
En caso de que se requieran cloruros de ácido D-COCl, estos se pueden preparar a partir de los ácidos correspondientes que están disponibles en el mercado o se producen por diversos métodos como se muestra en los ejemplos. Lo mismo ocurre para los elementos estructurales de amina NH₂-Q-Y requeridos.

El acceso a compuestos de fórmula I, siendo D = -E-G-K o L y E un resto N-piperidinilo o N-piperazinilo se consigue mediante la siguiente secuencia:



Ejemplo 3: ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-butírico (tabla 1a, compuesto 13)

Etapas 1: éster 1-bencil éster 5-metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanodioico

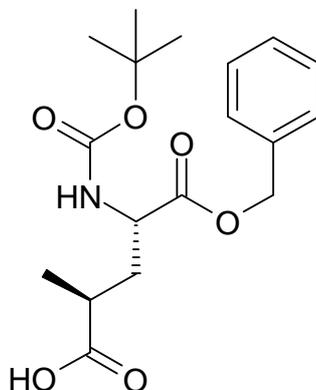


Se recogió el éster 1-bencílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanodioico (10 g; 29,63 mmol) en DMF anhidro (100 ml) junto con carbonato de potasio (6,13 g; 44,45 mmol) y se enfrió a 0 °C. A esto se añadió yoduro de metilo (2,02 ml; 32,60 mmol) gota a gota y se agitó durante 3 h para completar la reacción. El contenido del matraz se filtró a través de un relleno de celite y se concentró para obtener un producto sin procesar que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo al 25 %) para obtener el producto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 9,5 g (91 %, sólido blanquecino).

CL/EM: (método C) 252,0 (M-BOC), tR. 4,94 min; 98,2 % (ADC1 A).

Etapa 2: éster 1-bencil éster 5-metilico del ácido (2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanodioico

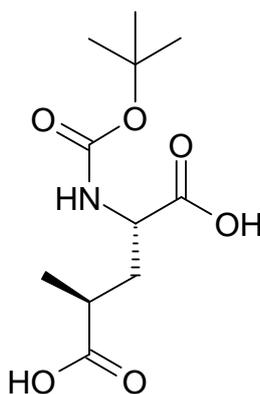


- 5 Se añadió éster 1-bencil éster 5-metilico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanodioico (5 g; 14,24 mmol) en THF seco (10 ml) a una solución en agitación de bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF) (29,9 ml; 29,9 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se añadió yoduro de metilo (2,64 ml; 42,72 mmol) gota a gota a la masa de reacción y se agitó durante 1 h a -78 °C para completar la reacción. El contenido del matraz se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera respectivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el producto sin procesar que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo al 15 %).

Rendimiento: 3,8 g (73 %, sólido blanquecino).

CL/EM: (método A) 266,0 (M-BOC), tR. 5,13 min; 90,5 % (máx.); 88,86 % (220 nm).

- 15 Etapa 3: éster 5-metilico del ácido (2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanodioico

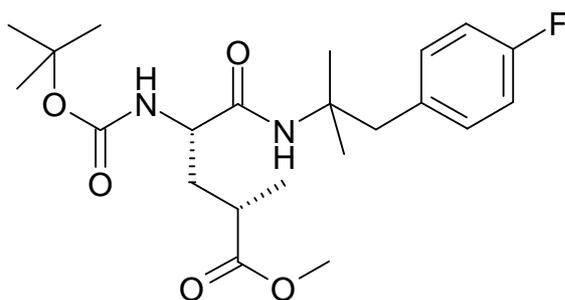


- 20 Se recogió el éster 1-bencil éster 5-metilico del ácido (2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanodioico (2,5 g; 6,84 mmol) en metanol seco (50 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (250 mg) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 h para completar la reacción. La masa de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener el producto como un aceite incoloro.

Rendimiento: 1,6 g (85 %, aceite incoloro).

CL/EM: (método C) 176,0 (M-BOC), tR. 3,33 min; 98,5 % (ADC1 A).

Etapa 4: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico

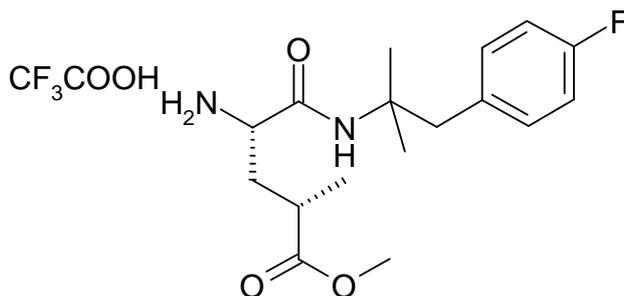


- 5 Se recogió el éster 5-metílico del ácido (2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanodioico (2 g; 7,26 mmol) y N-metilmorfolina (1 g; 10,89 mmol) en tolueno (25 ml) y se añadió 2-(4-fluorofenil)1,1-dimetiletilamina (1,33 g; 7,90 mmol) y cloroformato de isobutilo (1,2 ml; 8,74 mmol). La masa de reacción se agitó a TA durante 1 h para completar la reacción. La masa de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el producto sin procesar, que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo al 25 %).

Rendimiento: 2,75 g (92 %, goma incolora).

CL/EM: (método C) 425,2 (M+1), tR. 5,35 min; 99,5 % (ADC1 A).

- 10 Etapa 5: sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico

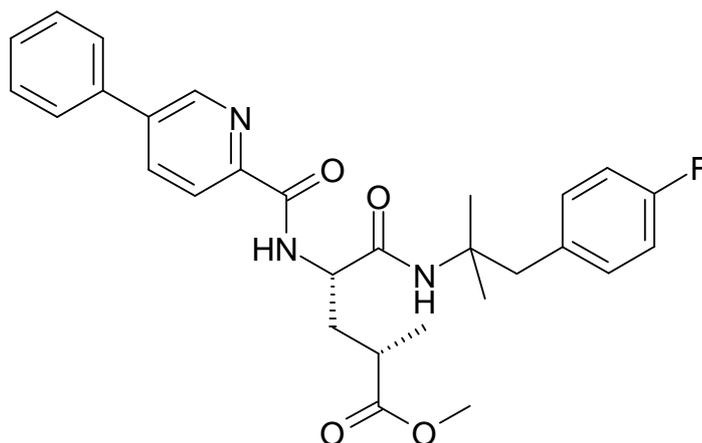


- 15 Se recogió el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (2,75 g; 6,48 mmol) en DCM seco (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota y se agitó durante 5 h para completar la reacción. La masa de reacción se concentró y se obtuvo la mezcla azeotrópica con tolueno dos veces para obtener la sal del título como un aceite incoloro.

Rendimiento: 2 g (72%, aceite incoloro).

CL/EM: (método C) 325,2 (M+1), tR. 3,48 min; 98,7 % (ADC1); 81,8 % (220 nm).

- 20 Etapa 6: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-butírico

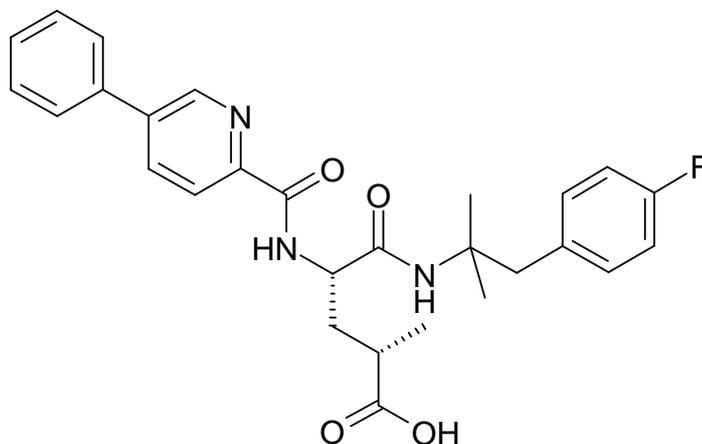


- 5 Se recogieron la sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (0,43 g; 1 mmol) y ácido 5-fenilpiridin-2-carboxílico (0,2 g; 1 mmol) en DCM seco (10 ml) y se añadió trietilamina (0,42 ml; 3 mmol). El contenido del matraz se enfrió a 0 °C y se añadió solución de T3P al 50 % en acetato de etilo (0,63 g; 2 mmol) gota a gota y se agitó durante 2 h para completar la reacción. La masa de reacción se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un producto sin procesar que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo al 15 %) para obtener el producto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 0,2 g (40 %, sólido blanquecino).

- 10 CL/EM: (método A) 506,2 (M+1), tR. 5,75 min; 91,32 % (máx.).

Etapa 7: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-butírico



- 15 Se recogió el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-butírico (0,2 g; 0,39 mmol) en una mezcla de solventes THF (3 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidratado (33 mg; 0,78 mmol) y se agitó durante 2 h para completar la reacción. El contenido del matraz se concentró y la masa sin procesar se inactivó con solución acuosa diluida de HCl. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y secó por aspiración para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

- 20 Rendimiento: 0,17 g (89 %, sólido blanquecino).

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12,12 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 9,28 Hz, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 8,13-8,15 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 6,92 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 3,01 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 13,08 Hz, 1H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,92 Hz, 3H).

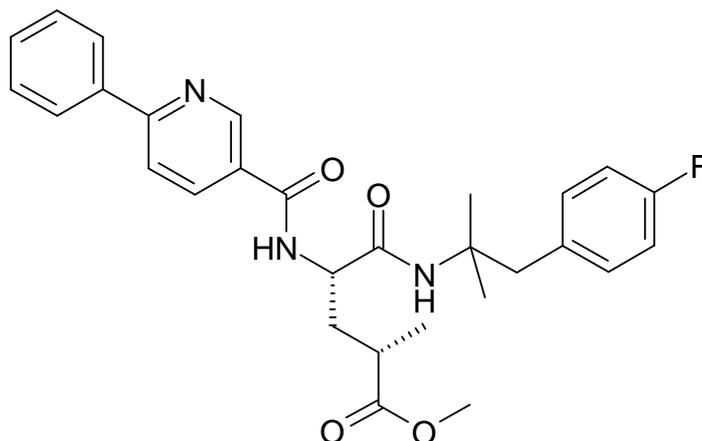
CL/EM: (método B) 492,3 (M+1), tR. 5,01 min; 95,1 % (máx.); 94,3 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,96 min; 95,8 % (máx.); 96,6 % (254 nm).

Pureza quiral: 95,75 %

5 **Ejemplo 4: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico (tabla 1a, compuesto 14)**

Etapa 1: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico

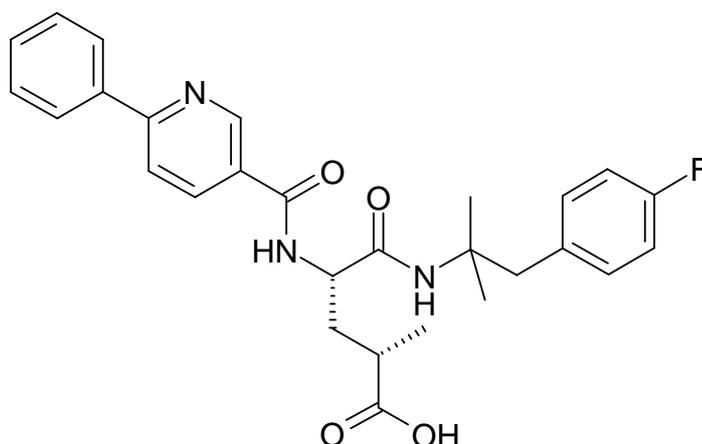


10 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 6 del ejemplo 1 usando ácido 6-fenilnicotínico (80 mg; 0,4 mmol) y sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (0,18 g; 0,4 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 0,12 g (60 %, sólido blanquecino).

CL/EM: (Método A) 506,2 (M+1), tR. 4,87 min; 97,9 % (máx.); 97,7 % (254 nm).

15 Etapa 2: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico



Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 7 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico (0,1 g; 0,19 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20 Rendimiento: 30 mg (31 %, sólido blanquecino).

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12,21 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 4,49-4,55 (m, 1H), 3,05 (d, J = 13,12 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 12,56 Hz, 1H), 2,06-2,40 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (d, J = 7,04 Hz, 3H).

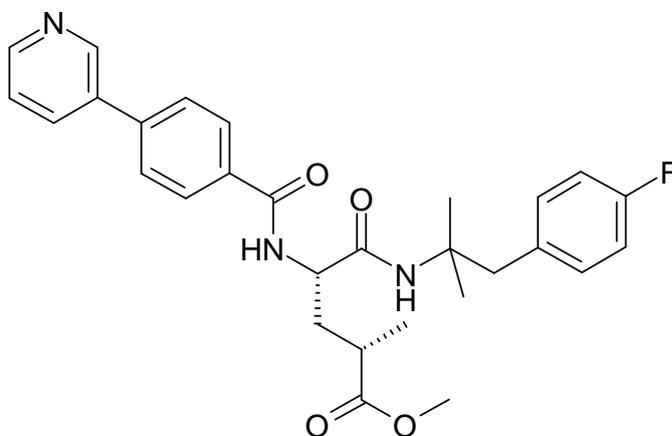
5 CL/EM: (método B) 490,3 (M-1), tR. 4,73 min; 95,2 % (máx.); 95,2 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,52 min; 96,1 % (máx.); 95,6 % (254 nm).

Pureza quiral: 100 %

Ejemplo 5: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico (tabla 1a, compuesto 16)

10 Etapa 1: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico

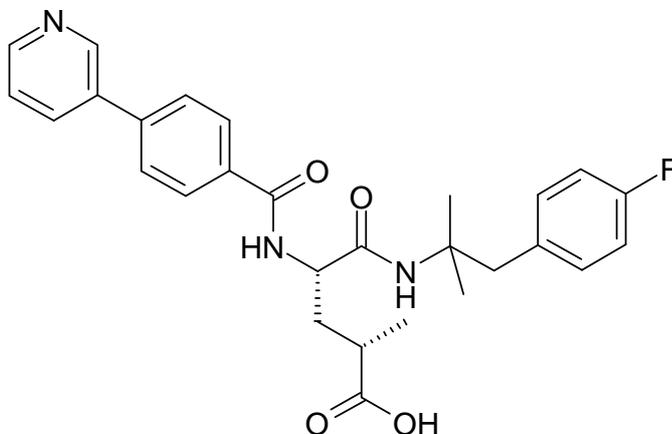


15 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 6 del ejemplo 1 usando ácido 4-piridin-3-ilbenzoico (120 mg; 0,6 mmol) y sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (0,26 g; 0,6 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 130 mg (39 %, sólido blanquecino).

CL/EM: (método A) 506,2 (M+1), tR. 3,89 min; 99,3 % (máx.); 98,2 % (254 nm).

Etapa 2: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico



20 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 7 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico (0,1 g; 0,19 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 40 mg (46 %, sólido blanquecino).

5 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,68 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,84 Hz, 2H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 13,04 Hz, 1H), 2,41-2,43 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,92 Hz, 3H).

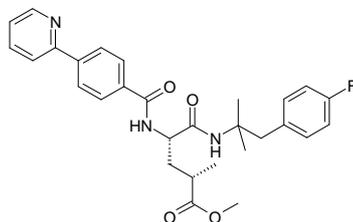
CL/EM: (método B) 490,3 (M-1), tR. 4,34 min; 99,7 % (máx.); 99,3 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 3,49 min; 99,3 % (máx.); 98,6 % (254 nm).

Pureza quiral: 100 %

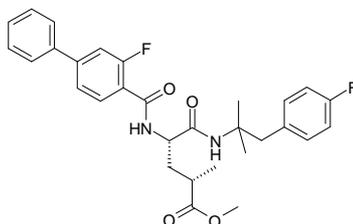
10 Aplicando el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 usando los ácidos apropiados como parejas de conjugación, se han preparado los siguientes ésteres:

Ejemplo 6: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]l]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico



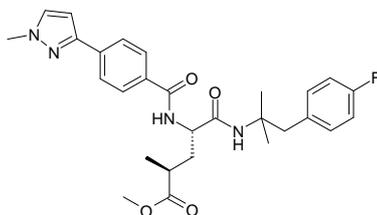
CL/EM: (método A) (M+1); 506,2; tR. 3,94 min; 86,6 % (máx.).

15 **Ejemplo 7: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(3-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]l]-2-metil-butírico**



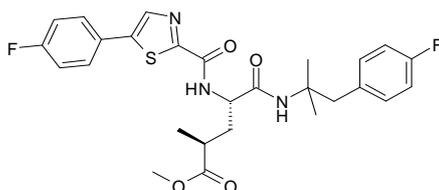
CL/EM: (método A) 523,3 (M+1), tR. 5,82 min; 99,3 % (máx.); 99,1 % (254 nm).

20 **Ejemplo 8: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]l]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico**



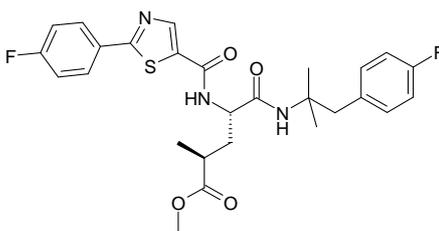
CL/EM: (método A) 509,2 (M+1), tR. 4,64 min; 95,6 % (máx.).

Ejemplo 9: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]l]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico



CL/EM: (método A) 530,2 (M+1), tR. 5,70 min; 94,4 % (máx.); 90,7 % (220 nm).

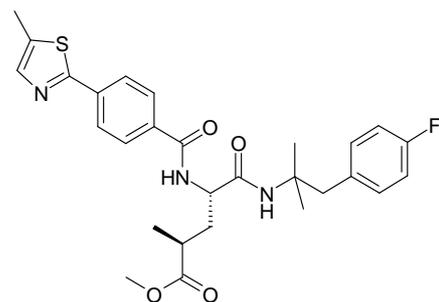
Ejemplo 10: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico



5

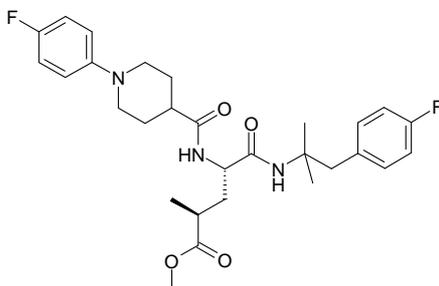
CL/EM: (método A) 530,2 (M+1), tR. 5,39 min; 98,9 % (máx.); 99,1 % (220 nm).

Ejemplo 11: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico



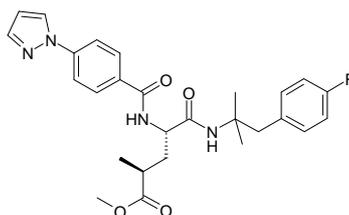
10 CL/EM: (método A) 526,2 (M+1), tR. 5,15 min; 94,4 % (máx.); 84,0 % (254 nm).

Ejemplo 12: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico



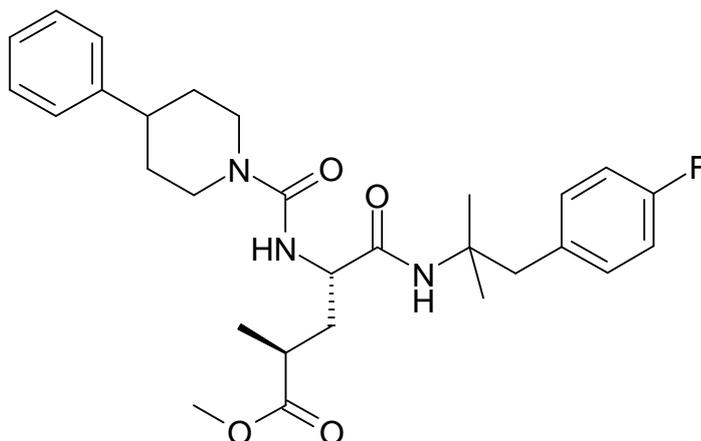
CL/EM: (método A) 530,2 (M+1), tR. 4,03 min; 98,1 % (máx.); 98,6 % (220 nm).

15 **Ejemplo 13: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico**



CL/EM: (método A) 495,2 (M+1), tR. 4,90 min; 95,2 % (máx.); 93,0 % (220 nm).

Ejemplo 14: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-amino]-butírico



5

Se recogieron la sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (200 mg; 0,89 mmol) y DIPEA (175 mg; 1,35 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió disuccinimidilcarbonato (138 mg; 0,54 mmol) y la masa de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se añadieron 4-fenil piperidina (87 mg; 0,54 mmol) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (82 mg; 0,54 mmol) a la masa de reacción a 0 °C y se agitó durante 16 h a TA para completar la reacción.

10

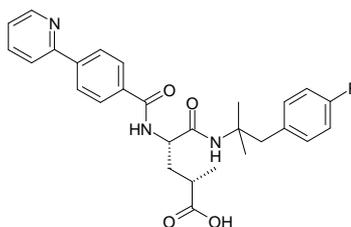
La masa de reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el producto sin procesar que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

Rendimiento: 130 mg (56 %, aceite incoloro).

15 CL/EM: (método A) 512,2 (M+1), tR. 5,46 min; 93,5 % (máx.); 92,9 % (220 nm).

Aplicando el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 3 se han preparado los siguientes ácidos a partir de los ésteres correspondientes:

Ejemplo 15: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico (tabla 1a, compuesto 10)



20

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (s, 1H), 8,71 (d, J = 3,88 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 8,00-8,07 (m, 3H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H),

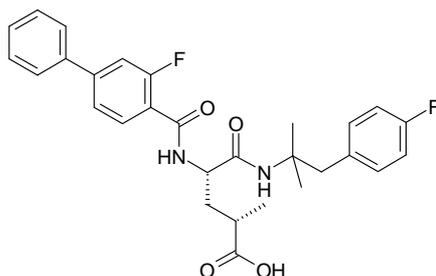
4,51-4,53 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,42-2,43 (m, 1H), 2,09-2,15 (m, 1H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 492,3 (M+1), tR. 4,34 min; 96,9 % (máx.); 98,8 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 3,53 min; 96,6 % (máx.); 97,9 % (254 nm).

5 Pureza quiral: 99,7 %

Ejemplo 16: ácido (2S,4S)-4-[(3-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (tabla 1a, compuesto 11)



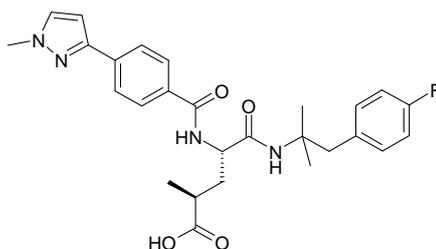
10 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,31 (s, 1H), 8,30-8,33 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 3H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 2H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,09 (d, J = 12,64 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,96 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 509,3 (M+1), tR. 5,27 min; 95,5 % (máx.); 95,9 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 5,29 min; 95,8 % (máx.); 95,1 % (254 nm).

15 Pureza quiral: 100 %

Ejemplo 17: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico (tabla 1, compuesto 9)



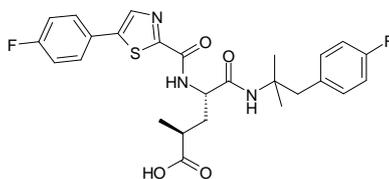
20 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,15 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87-7,96 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,91-7,12 (m, 4H), 4,47-4,51 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,03 (d, J = 13,04 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,96 Hz, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,05 (d, J = 9,88 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 495,2 (M+1), tR. 4,15 min; 95,8 % (máx.); 94,5 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,11 min; 96,2 % (máx.); 93,1 % (254 nm).

25 Pureza quiral: 100 %

Ejemplo 18: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico (tabla 1a, compuesto 2)



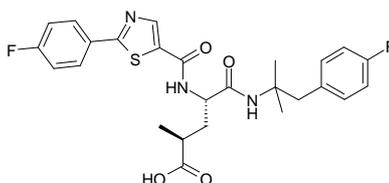
5 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,01 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 3,06 (d, J = 13,08 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 1,50-1,91 (m, 3H), 1,22 (d, J = 3,44 Hz, 6H), 0,84 (d, J = 6,60 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 516,3 (M+1), tR. 5,19 min; 98,9 % (máx.); 98,4 % (220 nm).

HPLC: (método A), tR. 5,21 min; 97,1 % (máx.); 95,6 % (220 nm).

Pureza quiral: 100 %

10 **Ejemplo 19: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico (tabla 1a, compuesto 20)**



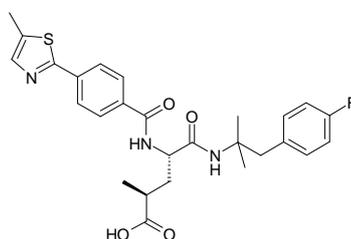
15 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,18 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,76 Hz, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 3,06 (d, J = 12,96 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,39-2,40 (m, 1H), 2,07-2,08 (m, 1H), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (d, J = 6,96 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 516,0 (M+1), tR. 5,19 min; 96,3 % (máx.); 94,2 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,93 min; 96,9 % (máx.); 94,7 % (254 nm).

Pureza quiral: 94,2 %

20 **Ejemplo 20: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico (tabla 1a, compuesto 19)**



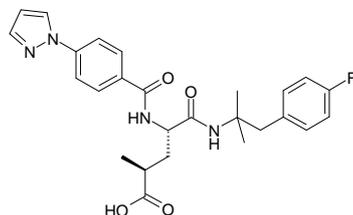
25 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,19 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 4H), 7,67 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 4,47-4,52 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,96 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 13,04 Hz, 1H), 2,38-2,51 (m, 4H), 2,06-2,12 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (d, J = 7,04 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 512,2 (M+1), tR. 4,64 min; 98,8 % (máx.); 97,7 % (220 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,67 min; 98,7 % (máx.); 97,5 % (220 nm).

Pureza quiral: 99,6 %

Ejemplo 21: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]l]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico



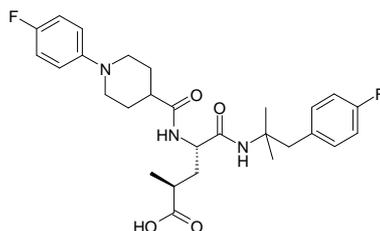
- 5 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,21 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,52 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 7,80 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 6,59-6,60 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 3,04 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (d, J = 7,04 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 481,0 (M+1), tR. 4,33 min; 97,2 % (máx.); 94,9 % (254 nm).

- 10 HPLC: (método A), tR. 4,36 min; 97,9 % (máx.); 95,5 % (254 nm).

Pureza quiral: 99,6 %

Ejemplo 22: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]l]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico (tabla 1a, compuesto 12)



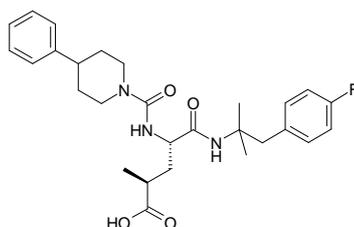
- 15 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,12 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,98-7,11 (m, 8H), 4,25-4,31 (m, 1H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,84 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 2,44-2,48 (m, 1H), 1,73-1,91 (m, 6H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 516,3 (M+1), tR. 3,6^13,61 min; 98,3 % (máx.); 97,8 % (220 nm).

HPLC: (método A), tR. 3,64 min; 99,1 % (máx.); 99,1 % (220 nm).

- 20 Pureza quiral: 100 %

Ejemplo 23: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoi]l]-2-metil-4-[(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-amino]-butírico (tabla 1a, compuesto 18)



- 25 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,19 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 6H), 7,01 (t, J = 8,76 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,96 Hz, 3H), 3,02 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,65-2,88 (m,

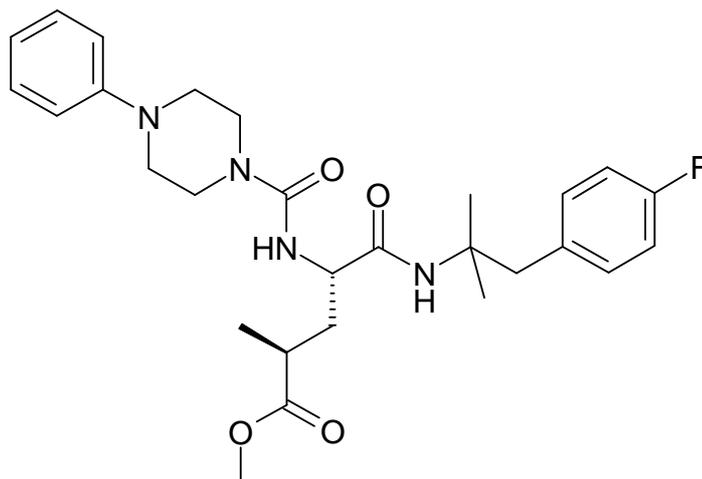
3H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,89-1,91 (m, 1H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,05 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

CL/EM: (método B) 498,3 (M+1), tR. 4,91 min; 95,0 % (máx.); 94,4 % (220 nm).

HPLC: (método B), tR. 4,94 min; 94,7 % (máx.); 90,9 % (220 nm).

5 Pureza quiral: 100 %

Ejemplo 24: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico

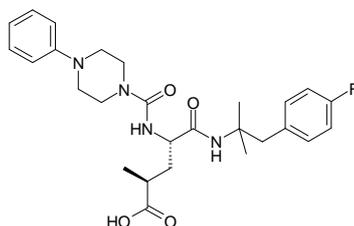


10 Se sintetizó empleando un protocolo similar al del ejemplo 13 usando la sal de TFA del éster metílico del ácido 4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (200 mg; 0,89 mmol) y 4-fenil-piperazina (144 mg; 0,89 mmol) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

Rendimiento: 120 mg (54 %, aceite incoloro).

CL/EM: (método A) 513,3 (M+1), tR. 4,38 min; 95,9 % (máx.).

15 **Ejemplo 25: ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico (tabla 1a, compuesto 15)**



20 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 4H), 6,81 (t, J = 7,24 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,46-3,47 (m, 4H), 3,09-3,10 (m, 4H), 3,02 (d, J = 13,04 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 2,34-2,39 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,80 Hz, 3H).

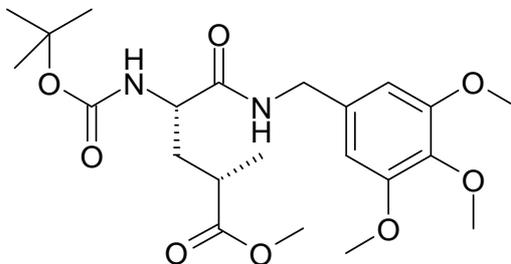
CL/EM: (método A) 499,2 (M+1), tR. 3,93 min; 96,8 % (máx.); 96,2 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 3,91 min; 94,4 % (máx.); 96,1 % (254 nm).

Pureza quiral: 100 %

Ejemplo 26: ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico (tabla 1a, compuesto 1)

Etapa 1: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico



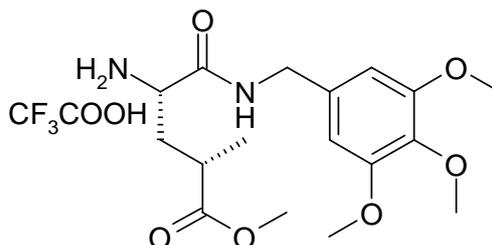
5

Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 4 del ejemplo 1 usando el éster 5-metílico del ácido (2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanodioico (400 mg; 1,4 mmol) y 3,4,5-trimetoxi bencilamina (310 mg; 1,5 mmol) para obtener el compuesto del título como una goma incolora.

Rendimiento: 0,3 g (48 %, goma incolora).

10 CL/EM: (método A) 455,3 (M+1), tR. 3,97 min; 98,5 % (máx.); 98,7 % (220 nm).

Etapa 2: sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico

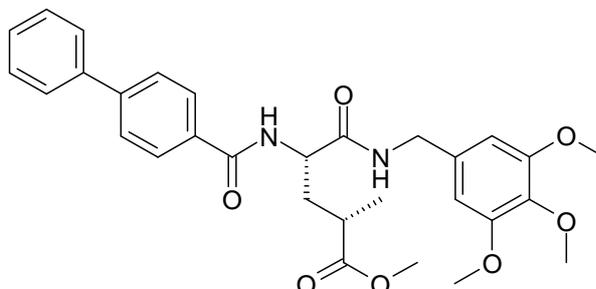


15 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 5 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico (300 mg; 0,66 mmol) y TFA (2 ml) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA.

Rendimiento: 0,25 g (83 %, goma incolora).

CL/EM: (método A) 355,2 (M+1), tR. 2,39 min; 93,8 % (máx.); 93,7 % (220 nm).

Etapa 3: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico



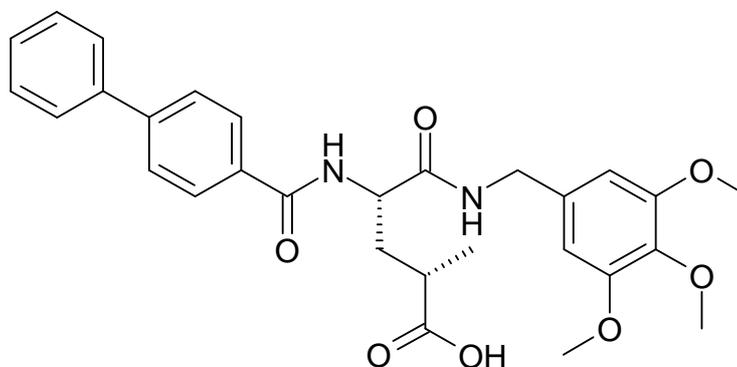
20

Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 6 del ejemplo 1 usando la sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico (250 mg; 0,53 mmol) y ácido bifenil-4-carboxílico (105 mg; 0,53 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 110 mg (38 %, sólido blanquecino).

CL/EM: (método A) 535,2 (M+1), tR. 4,72 min; 95,5 % (máx.).

Etapa 4: ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoi)-butírico



- 5 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 7 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoi)-butírico (100 mg; 0,19 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 60 mg (62 %, sólido blanquecino).

- 10 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,61 (s, 1H), 8,28-8,61 (m, 2H), 7,95-8,02 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 4H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 6,54 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 4,41-4,54 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 3,71-3,73 (m, 6H), 3,58-3,60 (m, 3H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,73-1,92 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,80 Hz, 3H).

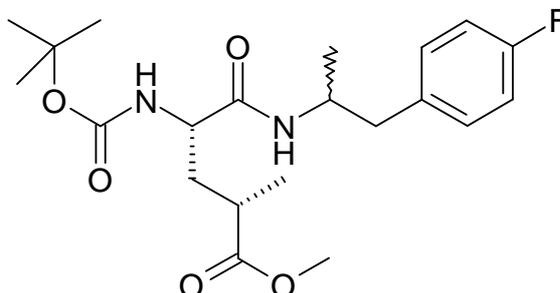
CL/EM: (método A) 521,3, (M+1), tR. 4,10 y 4,21 min, (48,8 y 50,1) % (máx.), (49,3 y 50,1) % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,13 y 4,25 min, (49,6 y 49,1) % (máx.), (49,2 y 49,3) % (254 nm).

Pureza quiral: racemización parcial de estereocentro en C2.

15 Ejemplos 27 y 28:

Etapa 1: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoi]-2-metil-butírico

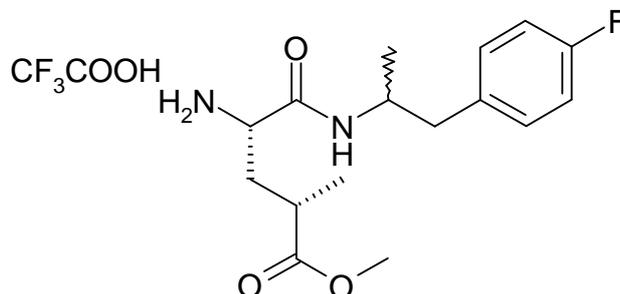


- 20 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 4 del ejemplo usando el éster 5-metílico del ácido (2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanodioico (1,5 g; 5,45 mmol) y clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (1,12 g; 5,99 mmol) para obtener el compuesto del título como una goma incolora.

Rendimiento: 0,9 g (40 %, goma incolora).

CL/EM: (método A) 411,2 (M+1), tR. 4,74 min; 81,2 % (máx.).

Etapa 2: sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico

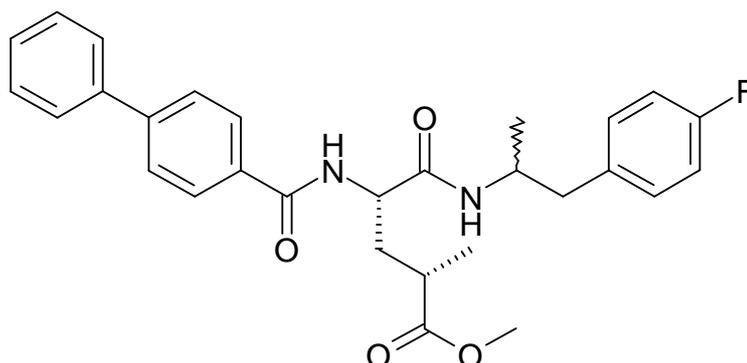


- 5 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 5 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (900 mg; 2,19 mmol) y TFA (2 ml) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA.

Rendimiento: 0,6 g (65 %, goma incolora).

RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃-d₆: δ 8,21 (s, 2H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,12-7,27 (m, 3H), 6,93-6,98 (m, 2H), 3,65-4,11 (m, 6H), 2,54-2,78 (m, 2H), 1,91-2,23 (m, 2H), 0,93-1,20 (m, 6H).

- 10 Etapa 3: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico



- 15 Se sintetizó empleando un protocolo similar al del paso 6 del ejemplo 1 usando la sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (600 mg; 1,43 mmol) y ácido bifenil-4-carboxílico (284 mg; 1,43 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino que mostró dos isómeros en pureza quiral que se separaron mediante preparación quiral y los dos isómeros obtenidos mostraron los siguientes datos.

Isómero A

Rendimiento: 80 mg (12 %, sólido blanquecino).

- 20 RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 7,84-7,86 (m, 2H), 7,41-7,71 (m, 7H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 3H), 6,41-6,53 (m, 1H), 4,57-4,58 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 2H), 1,97-2,61 (m, 3H), 1,17-1,25 (m, 6H).

CL/EM: (método A) 491,2 (M+1), tR. 5,26 min; 96,9 % (máx.); 93,9 % (254 nm).

Isómero B

Rendimiento: 90 mg (13 %, sólido blanquecino).

- 25 RMN ¹H: 400 MHz, CDCl₃: δ 7,86-7,88 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 3H), 6,93-6,98 (m, 5H), 6,47-6,51 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,78-2,81 (m, 2H), 1,81-2,12 (m, 3H), 1,16-1,18 (m, 6H),

CL/EM: (método A) 491,2 (M+1), tR. 5,28 min; 98,8 % (máx.); 97,2 % (254 nm).

Etapa 4: ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico

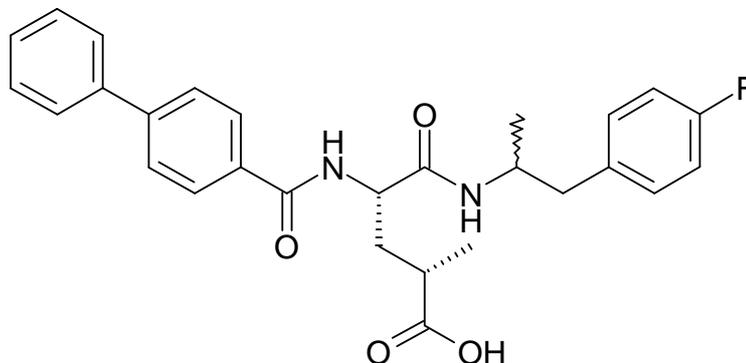


Tabla 1a, compuesto 17:

- 5 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 7 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (isómero A) (80 mg; 0,16 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 50 mg (65 %, sólido blanquecino).

- 10 RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12,22 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,72-7,79 (m, 4H), 7,49 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 4,45-4,50 (m, 1H), 3,92-3,95 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 3H), 2,31-2,50 (m, 1H), 2,01-2,07 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,07 (d, J = 7,04 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,64 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 477,2 (M+1), tR. 4,79 min; 98,7 % (máx.); 98,5 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,81 min; 98,7 % (máx.); 98,4 % (254 nm).

- 15 Pureza quiral: 90,72 %

Tabla 1a, compuesto 3:

Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 7 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (isómero B) (90 mg; 0,18 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

- 20 Rendimiento: 55 mg (63 %, sólido blanquecino).

RMN ¹H: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12,21 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,72-7,78 (m, 4H), 7,49 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 6,98 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 4,42-4,48 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 2,66 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 2,32-2,34 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,64 Hz, 6H).

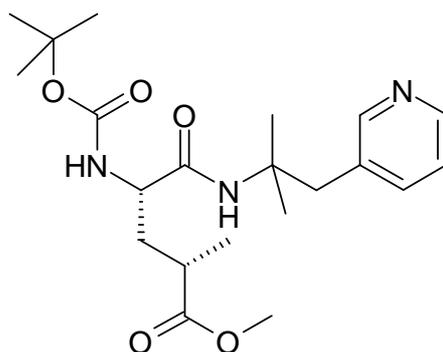
- 25 CL/EM: (método A) 477,2 (M+1), tR. 4,74 min; 97,7 % (máx.); 98,0 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 4,77 min; 98,9 % (máx.); 97,7 % (254 nm).

Pureza quiral: 99,02 %

Ejemplo 29: ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico

- 30 Etapa 1: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico

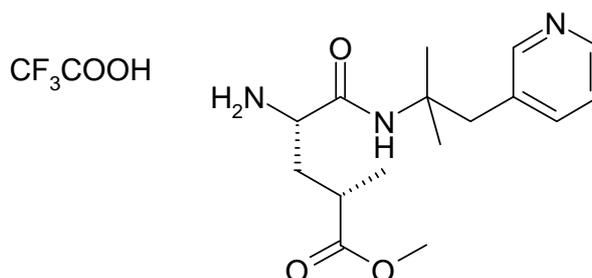


Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 4 del ejemplo 1 usando el éster 5-metílico del ácido (2S,4S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanodioico (0,37 g; 1,34 mmol) y (1,1-dimetil-2-piridin-3-iletil) amina (0,2 g; 1,34 mmol) para obtener el compuesto del título como una goma incolora.

5 Rendimiento: 0,12 g (23 %, goma incolora).

CL/EM: (método C) 408,3 (M+1), tR. 4,87 min; 94,0 % (ADC1 A).

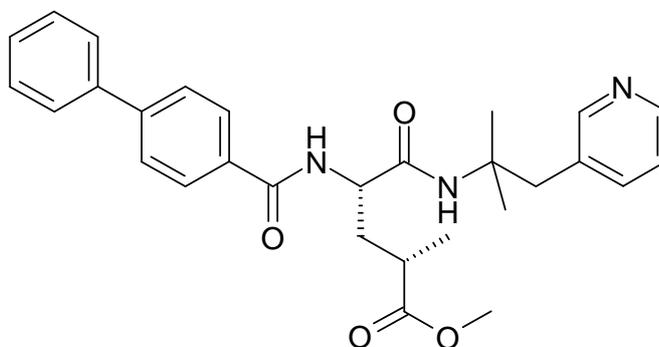
Etapla 2: sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico



10 Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 5 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico (110 mg; 0,27 mmol) y TFA (2 ml) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA que se usó tal cual para la siguiente etapa (confirmado por TLC solo).

Rendimiento: 50 mg (44 %, goma incolora).

15 Etapla 3: éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico



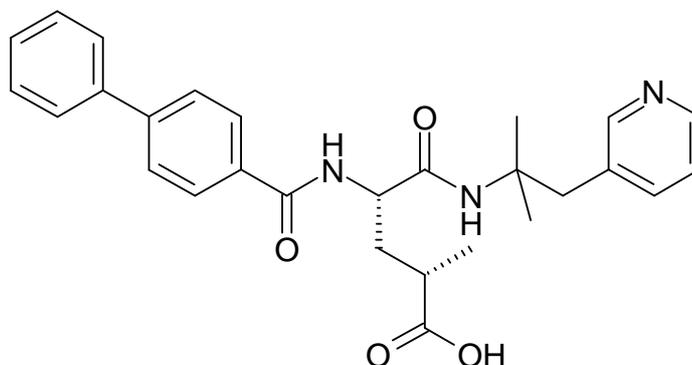
Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 6 del ejemplo 1 usando la sal de TFA del éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico (50 mg; 0,12 mmol) y ácido bifenil-4-carboxílico (24 mg; 0,12 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20

Rendimiento: 20 mg (20 mg, sólido blanquecino).

CL/EM: (método A) 488,3 (M+1), tR. 3,87 min; 36,1 % (máx.).

Etapa 4: ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico (tabla 1a, compuesto 4)



5

Se sintetizó empleando un protocolo similar al de la etapa 7 del ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico (20 mg; 0,04 mmol) para obtener el compuesto del título como su sal de TFA (tras la preparación).

Rendimiento: 10 mg (41 %, sólido gomoso amarillo).

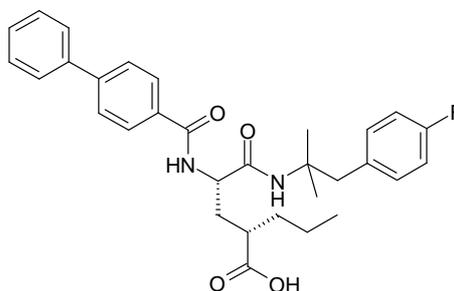
10 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,11 (s, 1H), 8,45-8,54 (m, 3H), 8,01 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,73-7,79 (m, 5H), 7,39-7,52 (m, 5H), 4,43-4,48 (m, 1H), 3,25 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 13,16 Hz, 1H), 1,98-2,48 (m, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,08 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

CL/EM: (método A) 474,2 (M-TFA), tR. 3,48 min; 92,9 % (máx.); 90,2 % (254 nm).

HPLC: (método A), tR. 3,46 min; 91,5 % (máx.); 93,8 % (254 nm).

15 **Ejemplo 30: ácido (2S,4S)-2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-etil-pentanoico (tabla 1a, compuesto 7)**

Aplicando los procedimientos descritos en las etapas 2-7 del ejemplo 1, pero usando bromuro de alilo en la etapa 2 como agente alquilante, seguido de hidrogenación del enlace doble, y usando ácido bifenil-4-carboxílico en la etapa 6, se obtuvo el compuesto del título.



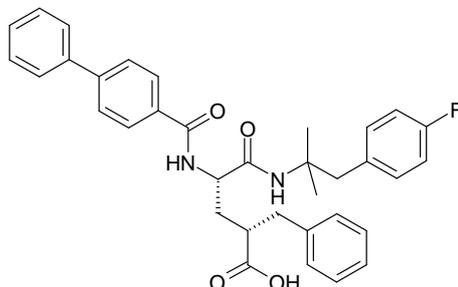
20

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,88 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,04-7,01 (m, 3H), 6,82 (t, J=8,7 Hz, 2H), 4,66 (c, J=8,1 Hz, 1H), 3,18 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,86 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 4H), 1,35-1,15 (m, 5H), 0,89 (t, J=7,2 Hz, 3H).

25 CL/EM: 519,2 (M+1), tR. 3,76 min, (método: Columna: Waters XBridge (C18, 50x2,1 mm, 3,5 micras) válvula:0, flujo: 0,8 ml/min, temp. columna: 35 °C, eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua, gradiente lin.: t=0 min 5 % A, t=3,5min 98 % A, t=6 min 98 % A, detección: DAD (220-320 nm), detección: MSD (ESI pos/neg) intervalo de masa: 100-800.)

Ejemplo 31: ácido (2S,4S)-2-bencil-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico (tabla 1a, compuesto 6)

Aplicando los procedimientos descritos en las etapas 2-7 del ejemplo 1, pero usando bromuro de bencilo en la etapa 2 como agente alquilante y usando ácido bifenil-4-carboxílico en la etapa 6, se obtuvo el compuesto del título.

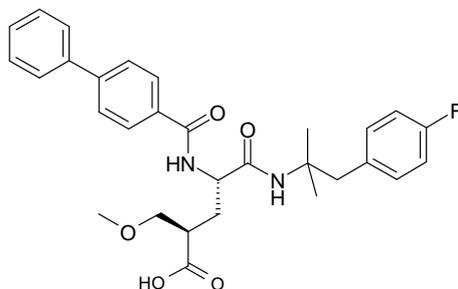


5
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,85 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,61-7,55 (m, 5H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,25-7,11 (m, 5H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,77 (t, J=8,5 Hz, 2H), 4,67 (c, J=8,7 Hz, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 3H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

10
 CL/EM: 567,2 (M+1), tR. 2,27 min, (método: Columna: Waters XBridge (C18, 30x2,1 mm, 3,5 micras) válvula:6, flujo: 1 ml/min, temp. columna: 35 °C, eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua, gradiente lin.: t=0 min 5 % A, t=1,6min 98 % A, t=3 min 98 % A, detección: DAD (220-320 nm), detección: MSD (ESI pos/neg) intervalo de masa: 100-800.)

Ejemplo 32: ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metoximetil-butírico (tabla 1a, compuesto 8)

15
 Aplicando los procedimientos descritos en las etapas 2-7 del ejemplo 1, pero usando bromuro de metoximetilo en la etapa 2 como agente alquilante y usando ácido bifenil-4-carboxílico en la etapa 6, se obtuvo el compuesto del título.

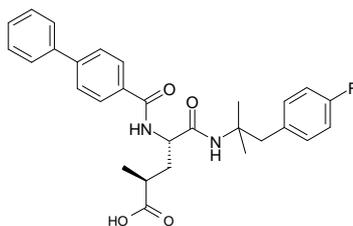


20
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,29 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 4H), 7,51 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,42 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,93 (t, J=8,5 Hz, 2H), 4,55-4,40 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,87 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

25
 CL/EM: 521,2 (M+1), tR. 2,27 min, (método: Columna: Waters XBridge (C18, 50x2,1 mm, 3,5 micras) válvula:0, flujo: 0,8 ml/min, temp. columna: 35 °C, eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua, gradiente lin.: t=0 min 5 % A, t=3,5min 98 % A, t=6 min 98 % A, detección: DAD (220-320 nm), detección: MSD (ESI pos/neg) intervalo de masa: 100-800.)

Ejemplo 33: ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico (tabla 1a, compuesto 5)

Aplicando los procedimientos descritos en las etapas 2-7 del ejemplo 1 y usando ácido bifenil-4-carboxílico en la etapa 6, se obtuvo el compuesto del título.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,88 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,64-7,56 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 3H), 4,70 (c, J=8,5 Hz, 1H), 3,12 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,91 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,37-1,22 (m, 6H).

- 5 CL/EM: 491,2 (M+1), tR. 3,59 min, (método: Columna: Waters XBridge (C18, 50x2,1 mm, 3,5 micras) válvula:0, flujo: 0,8 ml/min, temp. columna: 35 °C, eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua, gradiente lin.: t=0 min 5 % A, t=3,5min 98 % A, t=6 min 98 % A, detección: DAD (220-320 nm), detección: MSD (ESI pos/neg) intervalo de masa: 100-800.)

RMN ¹H:

- 10 Bruker DPX 400 MHz

CL/EM:

Método A

Método: A-TFA al 0,1 % en H₂O, B-TFA al 0,1 % en ACN: flujo- 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50x4,6 mm; 3,5μ), modo +ve

- 15 **Método B**

A: NH₄HCO₃ 10 mM, B: ACN; caudal: 1,0 ml/min

COLUMNA: XBridge C8 (50x4,6 mm; 3,5μ), modo +ve

Método C (ELSD)

A: TFA AL 0,1 % EN H₂O, B: TFA AL 0,1 % EN ACN; caudal: 2,0 ml/min

- 20 COLUMNA: XBridge C8 (50x4,6 mm; 3,5A), modo +ve

HPLC:

Método A

Método: A-TFA al 0,1 % en H₂O, B-TFA al 0,1 % en ACN: flujo- 2,0 ml/min.

Columna: Xbridge C8 (50x4,6 mm; 3,5 μm).

- 25 **Método B:** A: NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O, B: ACN; caudal: 0,8 ml/min

COLUMNA: XBridge C8(150x4,6) mm; 3,5 μm

Pureza quiral:

Información del método: FASE MÓVIL: DEA AL 0,1 % EN HEXANO:IPA: 80:20

COLUMNA: CHIRALCEL OJ-H(250x4,6) mm; 5 μm

- 30 Caudal: 1,0 ml/min

Ejemplo 34: análisis de actividad bioquímica de ADAMTS5: ensayo de escisión peptídica de agregano

ADAMTS-5 es una metaloproteasa con actividad glutamil-endoproteasa y escinde el núcleo proteico del agregano en E373-A374 del dominio interglobular. Para hacer un análisis completo del potencial inhibidor de compuestos sobre la actividad de ADAMTS5, se realizó un ensayo Alphascreen® con un oligopéptido de agregano 43mer biotinilado como sustrato. La escisión por ADAMTS-5 dio lugar a la producción de un neoepítipo N-terminal ARGS en el fragmento C-terminal. La detección de este producto se realiza con microesferas donadoras AlphaScreen®-estreptavidina unidas al marcaje de biotina y un anticuerpo antineoepítipo («ARGSV») que une microesferas receptoras AlphaLisa® recubiertas de IgG antiratón al otro extremo del fragmento generado. De este modo, las microesferas donadoras y receptoras se aproximan y se genera una señal Alphascreen® luminiscente a través de la liberación de oxígeno singlete. La actividad de escisión se podía detectar directamente por el aumento de la señal Alphascreen®.

El ensayo de escisión peptídica de agregano se realizó en el formato de ensayo de AlphaScreen® (Perkin Elmer) de 384 pocillos en placas de microvaloración de pocillos poco profundos Perkin Elmer 384 AlphaPlate (proxiplate) y se utilizó para el cribado de alto rendimiento en un volumen total de 10 µl. Se incubaron AdamTS-5 recombinante humana 4,5 nM (R&D systems, Wiesbaden, Alemania) y el péptido biotinilado ITVQTVTWPDMEPLPRNITEGEARGSVILTKPIFEVSPSPL-K(bio) 30 nM (hecho a medida, Biosynthan, Berlín, Alemania) como sustrato en un volumen total de 6 µl (Tris/HCl 100 mM; NaCl 150 mM; CaCl₂ 10 mM, Brij®-35 al 0,05 %; DMSO al 1 %; BSA al 0,084 %; pH 7,5) en ausencia o presencia del compuesto problema (10 concentraciones por dilución) durante 180 min a 37 °C. La reacción se detuvo y se realizó la primera etapa de detección mediante la adición de 2 µl de solución de detección 1 (EDTA 48 mM, anticuerpo anti-neoepítipo ARG N-terminal de agregano 8 nM, anticuerpo monoclonal de ratón BC3 [MDBioproducts, Egg, Suiza], 100 µg/ml de microesferas donadoras Alphascreen®-estreptavidina [Perkin Elmer, Rodgau, Alemania] en Tris/HCl 100 mM, NaCl 150 mM; Brij®-35 al 0,05 %; BSA al 0,1 %; pH 7,5). Después de una hora de incubación a 37 °C, se añadieron 2 µl de la segunda solución de detección (25 µg/ml de microesferas receptoras anti-ratón AlphaLisa® [Perkin Elmer, Rodgau, Alemania] en Tris/HCl 100 mM; NaCl 150 mM; Brij®-35 al 0,05 %; BSA 0,1 %; pH 7,5). Las placas se incubaron durante 2 horas a 37 °C en oscuridad.

La señal AlphaScreen se midió con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) con el protocolo Alphascreen de Perkin Elmer (modo láser) a la longitud de onda de emisión de 570 nm. El valor completo usado fue la reacción sin inhibidor. Para el valor cero se usó una referencia farmacológica. Los valores de inhibición (IC₅₀) para los compuestos se determinaron usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Ejemplo 35: análisis de la actividad bioquímica de MMP1 y MMP14: ensayo de proteasa con péptido extinguido

Para determinar la modulación de la actividad proteasa de MMP-1 y MMP-14 respectivamente, se realizó un ensayo enzimático continuo con un sustrato peptídico sintético que se marcó con el fluoróforo MCA ((7-metoxicumarin-4-il)acetilo) extinguido por la segunda etiqueta Dnp (2,4-dinitrofenilo) en el péptido, en placas de microvaloración Greiner de no unión de volumen bajo de 384 pocillos y se usó para el cribado de alto rendimiento. La escisión del sustrato peptídico por MMP-1/14 produjo un aumento de la intensidad de fluorescencia. Para medir la actividad inhibidora de los compuestos, se determinó el aumento dependiente del tiempo (medición cinética) de la intensidad de fluorescencia, que se correlaciona directamente con la conversión del sustrato.

El dominio catalítico de la MMP-1 recombinante humana a 10 nM (Enzo Life Sciences, Lörsch, Alemania) y el dominio catalítico de la MMP-14 recombinante humana 2,3 nM (Enzo Life Sciences, Lörsch, Alemania), respectivamente, se mezclaron con el sustrato peptídico MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dap(DNP)-Ala-Arg-NH₂ (Enzo Life Sciences, Lörsch, Alemania) a 7,5 µM en un volumen total de 10 µl (Hepes 25 mM; NaCl 100 mM; CaCl₂ 10 mM; Brij®-35 0,02 %; DMSO 1 %; pH 7,6) en ausencia o presencia del compuesto problema (10 concentraciones de dilución). Tras la adición del sustrato, se realizó una primera medida de la intensidad de fluorescencia (punto temporal 1) (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a una longitud de onda de excitación 340 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm. Tras la incubación de la reacción durante 150 min a temperatura ambiente, la segunda medida se realizó con los mismos parámetros que se describen anteriormente. Para analizar la actividad de las MMP, se calcularon las diferencias en las intensidades de fluorescencia. El valor completo usado fue la reacción sin inhibidor. El valor cero farmacológico usado fue GM6001 (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) a una concentración final de 340 y 160 nM, respectivamente. Los valores de inhibición (IC₅₀) se determinó usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Ejemplo 36: ensayo de degradación del cartílago inducida por IL-1 para analizar inhibidores de ADAMTS-5

El ensayo se basó en explantes de cartílago bovino para la articulación metacarpiana (MCP) con un diámetro de 4 mm y un grosor de 1-2 mm. Los explantes se recogían el día del sacrificio. Antes de iniciar el experimento, los explantes se incuban en medio DMEM + 10 % de suero + 30 µg/ml de ácido ascórbico durante 48 h (200 µl). La

preincubación se realiza para aumentar la ventana del ensayo. Los explantes se incuban a 37 °C y CO₂ al 7,5 %. El número de replicados para todos los grupos es n = 4.

5 La inducción de la degradación del cartílago se induce mediante el tratamiento de los explantes con IL-1 alfa (10 ng/ml) es medio sin suero durante 5 días. Como control negativo, se dejaron los explantes sin tratar en medio DMEM sin suero. Este control no es parte del cálculo basal, sino un control interno del grado de degradación que depende estrictamente de la calidad de la IL-1 alfa. IL-1 alfa induce la actividad de proteasas como ADAMTS-5 y las MMP que a su vez degradan la matriz. Los productos de degradación de la matriz (GAG: glucosaminoglicanos) se pueden medir en el sobrenadante. El nivel de GAG liberado inducido por IL-1 alfa se define como el nivel de efecto del 0 %. Como control positivo de la inhibición de ADAMTS-5 que se refleja en la disminución de GAG liberado al medio, se usó el compuesto ácido ((S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico del documento WO2007008994 (21 µM). Esto se considera como nivel de efecto del 100 %. Los posibles inhibidores de ADAMTS-5 se analizan primero a una concentración de 1 µM. Los compuestos que reducen la liberación de GAG hasta un 50 % se vuelven a analizar con una concentración de 0,1 µM. Los compuestos con un efecto >50 % sobre la liberación de GAG se seleccionan posteriormente para obtener una curva dosis-respuesta completa (30 µM; 10 µM; 3 µM; 1 µM; 0,3 µM; 0,1 µM; 0,03 µM; 0,01 µM). Esta curva dosis-respuesta es la base para el cálculo de la IC₅₀.

Se incuban IL-1 alfa y los inhibidores de ADAMTS-5 durante 5 días; posteriormente se miden los niveles de GAG en el sobrenadante. Los explantes se digieren con papaína para determinar la cantidad de GAG en los explantes.

Ejemplo 37: ensayo de explante de cartílago

20 Para investigar el efecto de posibles inhibidores de cathepsina D sobre la degradación del cartílago, se usó un modelo inducido por pH en explantes bovinos. El pH del medio en el que se cultivan los explantes coincidía aquí con el pH fisiopatológico de una rodilla artrósica. Este pH es de 5,5. En este modelo *ex vivo* se investiga posteriormente la acción de los posibles inhibidores de cathepsina D con respecto a la detención del proceso de degradación del cartílago. Si el cartílago se destruye, los glucosaminoglicanos (GAG) se liberan del sobrenadante del cultivo celular. La cantidad de GAG liberada se pueden determinar cuantitativamente con la ayuda de DMMB (clorhidrato de azul de dimetilmetileno). Cuando se detectan GAG sulfatados usando clorhidrato de azul de dimetilmetileno, se utiliza la disminución de la absorción a 633 nm. Puesto que el proceso también puede realizarse a concentraciones muy bajas de GAG, no se produce la precipitación de un complejo colorante/GAG incluso después de la incubación prolongada de DMMB con GAG, lo que a veces ocurre después de solo un corto periodo de tiempo en otros métodos de medición. Para determinar la concentración, también se registra una línea de calibración usando sulfato de condroitina. Los valores de GAG se pueden usar para calcular un valor de IC₅₀, es decir, una concentración a la que una sustancia muestra el 50 % de su acción.

Soluciones:

Medio de incubación, pH 7,4:

35 DMEM sin SBF, adición del 1 % de penicilina/estreptomicina y 30 µg/ml de ácido ascórbico, el medio no se conserva.

Medio de incubación, pH 5,5:

DMEM sin SBF, el pH se ajusta mediante la adición de MES y se monitoriza usando un medidor de pH, adición del 1 % de penicilina/estreptomicina y 30 µg/ml de ácido ascórbico.

40 Soluciones para la medición de GAG:

Solución de tinción de DMMB (V = 500 ml):

Se disuelven 8 mg de DMMB (azul de dimetilmetileno) en 2,5 ml de etanol + 1 g de formato sódico + 1 ml de ácido fórmico y se completa hasta 500 ml con agua bidestilada.

Medio de incubación: SBF (medio sin SBF)

45 Soluciones de sulfato de condroitina (curva patrón)

Preparación de soluciones patrón con las siguientes concentraciones: 50 µg/ml; 25 µg/ml; 12,5 µg/ml; 6,25 µg/ml; 3,125 µg/ml; 1,56 µg/ml; 0,78 µg/ml y un control blanco del medio. La preparación de la solución patrón se realiza en el medio con el que también se realizó el experimento.

1.) Procedimiento: degradación de cartílago inducida por pH de explantes bovinos

En primer lugar se preparan los explantes bovinos. La inducción de la degradación del cartílago se realiza en placas de 96 pocillos. Se cultiva un explante por pocillo. En cada caso se añaden 200 μ de DMEM (medio de incubación pH 5,5) sin SBF + 30 μ g/ml de ácido ascórbico. Como control negativo, se incubaron explantes (n = 4) a pH 7,4 (sin SBF). Este control no se incluye en el cálculo de los datos, sino que garantiza que el cambio de pH tiene el efecto deseado sobre la liberación de GAG. En este punto se añaden las sustancias que se desean analizar. No se realiza preincubación de los explantes. Los explantes se cultivan con las correspondientes sustancias durante 3 días en el incubador a 37 °C y 7,5 % de CO₂.

2.) Procedimiento de incubación

Para investigar el efecto de los inhibidores de catepsina D sobre la liberación de GAG (glucosaminoglicano), las sustancias se emplean a la concentración deseada y se cultivan durante 3 días. Los compuestos que se desea analizar se analizan en un primer experimento a una concentración de 1 μ M y 1 % de DMSO. Las sustancias que tienen un efecto >50 % sobre la liberación de GAG (esto se corresponde con <50 % del control en el Assay Explorer) se analizan en el siguiente experimento a 100 nM y 1 % de DMSO. Las sustancias que tienen un efecto >50 % sobre la liberación de GAG en estas condiciones (esto se corresponde con <50 % del control en el Assay Explorer) se analizan en una relación concentración/efecto. Los compuestos aquí se analizan a las siguientes concentraciones: 30 μ M; 10 μ M; 3 μ M; 1 μ M; 0,3 μ M; 0,1 μ M; 0,03 μ M; 0,01 μ M.

El control positivo usado es pepstatina A a una concentración de 0,01 μ M. La ventana del ensayo está definida por el control (pH 5,5), que se define como un 0 % de efecto, y el control de pH 5,5 + pepstatina A 0,01 μ M, definido como un 100 % de efecto. Tras la incubación durante 3 días, se recogieron los sobrenadantes del cultivo celular y se conservaron a -20 °C o se midieron directamente. La cantidad de GAG liberada se midió fotométricamente.

Se documenta el efecto (1 valor) de la sustancia correspondiente en % basado en el control positivo (pH 5,5 + pepstatina A 0,01 μ M) y en el control negativo (pH 5,5) para las concentraciones de 1 μ M y 100 nM. El valor representa el promedio de 4 replicados. En la determinación de una relación concentración/efecto, se documentó un valor de IC₅₀ en la base de datos (Assay Explorer).

4.) Medición

Los sobrenadantes del cultivo celular (200 μ l) se miden directamente o se conservan a -20 °C. Para garantizar una determinación exacta de la concentración (μ g/ml de GAG en el sobrenadante) de GAG, los valores de medición deben estar localizados en la región lineal de la curva patrón. Para garantizar esto, se introdujeron de forma rutinaria diversas diluciones (1/5, 1/10, 1/20, 1/40). Las diluciones se preparan con medio y se introducen automáticamente (Hamilton) en una placa de 384 pocillos (15 μ l). Del mismo modo, se añaden automáticamente (o utilizando una pipeta multicanal) 60 μ l de solución DMMB. Se produce una rápida reacción de color, que se mide posteriormente a 633 nm usando un lector de placas (por ejemplo Envision).

Dependiendo de la cantidad de muestra presente, se realiza al menos una doble determinación.

El lector de placas de microvaloración proporciona los datos como archivos csv o xls y se guardan como datos sin procesar basados en este formato (xls) o se utilizan para calcular el efecto porcentual del compuesto en particular.

5.) Controles de calidad

Como control para la inducción de la degradación del cartílago inducido por pH, se incubaron 4 explantes a pH 7,4. Este pH se corresponde con el pH fisiológico del cartílago, por lo que se espera que no tenga efecto sobre la liberación de GAG. Por tanto, estos valores de GAG (μ g/ml de sobrenadante) son siempre significativamente inferiores a los valores de GAG para la incubación a pH 5,5.

Un control adicional, sirviendo ambos para la comprobación del experimento, pero importante también para la definición de la ventana del ensayo, es el control pepstatina (pH 5,5 + 0,01 μ M de pepstatina A). Esta sustancia bloquea inespecíficamente la actividad de la mayoría de las proteasas y, por tanto, determina el posible efecto máximo de un compuesto.

(1) Klompmakers, A. y Hendriks, T. (1986) Anal. Biochem. 153, 80-84, Spectrophotometric Determination of Sulfated Glycosaminoglycans.

(2) Groves, P.J. y col. (1997) Anal. Biochem. 245, 247-248

Polyvinyl alcohol-stabilised binding of sulfated GAGs to dimethylmethylene blue.

6.) Resultados

Se determinaron los valores de IC₅₀ para algunos compuestos de la tabla del ejemplo 1 usando este ensayo y dichos valores se muestran en la tabla del ejemplo 1.

Ejemplo 38: investigación del efecto antihiperálgico en animales

5 Para inducir una reacción inflamatoria, se inyectó una solución de carragenano (CAR, 1 %, 50 µl) por vía intraarticular en una de las articulaciones de la rodilla de una rata. La articulación no inyectada se usó como control. Se utilizaron seis animales por grupo. El umbral se determinó por medio de un tornillo micrométrico (medio-lateral en la articulación de la rodilla), y la hiperálgia térmica se determinó por medio de una fuente de infrarrojos directa mediante el método de Hargreaves (Hargreaves y col., 1988) en la almohadilla plantar. Puesto que el sitio de inflamación (articulación de la rodilla) es diferente del sitio de medición (almohadilla plantar), se utiliza aquí el término hiperálgia térmica secundaria, cuyo mecanismo es de importancia para el descubrimiento de analgésicos efectivos.

15 Descripción del experimento de hiperálgia térmica (prueba de Hargreaves): se pone al animal de experimentación en una cámara de plástico sobre una lámina de cuarzo. Antes de la prueba, se le da al animal de experimentación en primer lugar aproximadamente 5-15 minutos para que se familiarice con el entorno. Tan pronto como el animal de experimentación deja de moverse con frecuencia una vez transcurrida la fase de familiarización (fin de la fase de exploración), la fuente de luz infrarroja, cuyo foco está en el plano del fondo de vidrio, se coloca directamente debajo de la pata trasera que se desea estimular. Se inicia entonces un experimento pulsando el botón: la luz roja da lugar a un aumento de la temperatura de la piel de la pata trasera. El experimento finaliza cuando el animal de experimentación eleva la pata trasera (como expresión de que se ha alcanzado el umbral de dolor) o se apaga automáticamente la fuente de luz infrarroja cuando se ha alcanzado una temperatura máxima preespecificada. La luz reflejada por la pata se registra mientras el animal de experimentación permanece quieto. La retirada de la pata interrumpe esta reflexión, tras lo cual la fuente de luz infrarroja se apaga y se registra el tiempo desde el encendido al apagado. El instrumento se calibra de tal forma que la fuente de luz infrarroja aumenta la temperatura de la piel a aproximadamente 45 grados centígrados en 10 s (Hargreaves y col. 1988). Para la prueba se usa un instrumento fabricado por Ugo Basile para este fin.

20 El CAR se adquirió en Sigma-Aldrich. La administración del inhibidor específico de catepsina D, compuesto n.º 23 (del ejemplo 1, tabla 1, ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metilbutirilamino)pentanoilamino]butirilamino)-5-fenilpentanoilamino)-3-metilpentanoilamino]-3-metilbutílico) se realizó por vía intraarticular 30 minutos antes del CAR. Se usó triamcinolona (TAC) en una cantidad de 10 µg/articulación como control positivo y el solvente (vehículo) se usó como control negativo. La hiperálgia se indica como la diferencia en los tiempos de retirada entre la pata inflamada y la no inflamada.

25 Resultado: TAC era capaz de reducir la inflamación inducida por CAR, pero el inhibidor específico de DDR2 no. Por el contrario, el inhibidor específico de DDR2 era capaz de reducir el grado de hiperálgia térmica en función de la dosis.

Evaluación: se ha demostrado que los compuestos de la presente invención ejercen una acción antihiperálgica. Es posible postular esto porque los compuestos de la presente invención no muestran efecto sobre la hinchazón inflamatoria y, por tanto, sobre la activación de la hiperálgia. Por ello se puede asumir que los compuestos de la presente invención desarrollan una acción de reducción del dolor en seres humanos.

40 Ejemplo 39: estabilidad de los compuestos según la invención en líquido sinovial bovino

Extracción del líquido sinovial bovino:

Para la preparación de explantes bovinos (para la cámara de difusión u otros ensayos) se usó pezuña de vaca (articulaciones metacarpianas) o rodilla de vaca. Se obtuvo el líquido sinovial de ambas articulaciones. Con este fin, el líquido sinovial se extrajo cuidadosamente de la articulación abierta usando una jeringa de 10 ml y una cánula y se transfirió a un tubo Eppendorf de 2 ml. Los tubos Eppendorf se etiquetaron dependiendo del animal (está disponible la documentación de la vaca). En este punto debe asegurarse de que no se introduce sangre en el espacio articular durante la preparación de las articulaciones. Si este fuera el caso, el líquido sinovial adquiriría un color rojizo y deberá ser desechado en consecuencia. El líquido sinovial es básicamente un líquido muy viscoso y de transparente a color amarillento. Se documenta la extracción junto con un análisis macroscópico del líquido sinovial.

Lote para el análisis de la estabilidad de las sustancias del líquido sinovial (LS):

5 Para comprobar la estabilidad de los compuestos individuales, se hace una mezcla de cuatro líquidos sinoviales bovinos diferentes. Para este fin se usa aproximadamente 1 ml de cada LS. La mezcla se prepara directamente en un recipiente de vidrio de 5 ml. Los LS se mezclan exhaustivamente, pero con cuidado. No se deben formar burbujas ni espuma. Para ello, se utiliza un agitador vorticial a la velocidad más baja. Los compuestos que se desea analizar se analizan a una concentración inicial de 1 μM (a menos que requiera otra cosa). Tras la adición de la sustancia, el lote se mezcla de nuevo exhaustivamente pero con cuidado. Para el control visual, todos los lotes de LS se fotografían y las fotos se archivan en el archivo eLabBio del correspondiente experimento. La figura 1 muestra la fotodocumentación de este tipo a modo de ejemplo. Los lotes se incuban en el incubador durante 48 h a 37 °C y CO_2 al 7,5 %.

10 Obtención de muestras:

15 La obtención de muestras se realiza después de los tiempos acordados previamente (a menos que se requiera otra cosa, véase más adelante). Se extraen 200 μl de LS de la mezcla por cada tiempo y se transfieren directamente a un tubo Eppendorf de «baja adsorción» de 0,5 ml. Los tubos Eppendorf de «baja adsorción» se usan para minimizar la interacción de las sustancias con el plástico de los tubos. Se han introducido previamente 200 μl de acetonitrilo en el tubo Eppendorf, de modo que se forma una mezcla 1 + 1 del LS. Esto simplifica el posterior análisis, aunque puede producirse la precipitación de proteínas inmediatamente después de la adición del LS. Esto se debe anotar en el protocolo. La muestra de 0 h se toma inmediatamente después de la adición de la sustancia. Esto corresponde al valor de 100 % en el cálculo de la estabilidad. Preferiblemente, la concentración empleada se debe obtener de aquí. Las muestras se pueden congelar a -20 °C.

- 20
- 0 h
 - 6 h
 - 24 h
 - 48 h

25 El control negativo usado es LS sin sustancia. El control positivo usado es LS con 1 μM de sustancia. Esto se corresponde con el valor de 0 h y por tanto una estabilidad del 100 %.

Las muestras se conservan a -20 °C en tubos Eppendorf de «baja adsorción». Posteriormente, las muestras se miden cuantitativamente.

Procesamiento de los datos:

30 Las concentraciones medidas (ng/ml) se representan frente al tiempo en una gráfica (GraphPad Prism®). El porcentaje de estabilidad de la sustancia se determina aquí. El valor del 100 % utilizado es el valor inicial en el LS en el tiempo 0 h. Los datos se guardan en eLabBio con el correspondiente número de experimento y se documenta en la base de datos MSR (como el porcentaje de estabilidad después de los correspondientes tiempos de incubación).

Resultados:

35 Todos los compuestos medidos permanecieron estables (véanse las tablas del ejemplo 1). La estabilidad de los compuestos se definió como una recuperación >80 % del compuesto después de 48 h.

Ejemplo 40: Viales para inyección

40 Una solución de 100 g de un compuesto de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del compuesto de fórmula I.

Ejemplo 41: Solución

45 Se prepara una solución de 1 g de un compuesto de fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

Ejemplo 42: Pomada

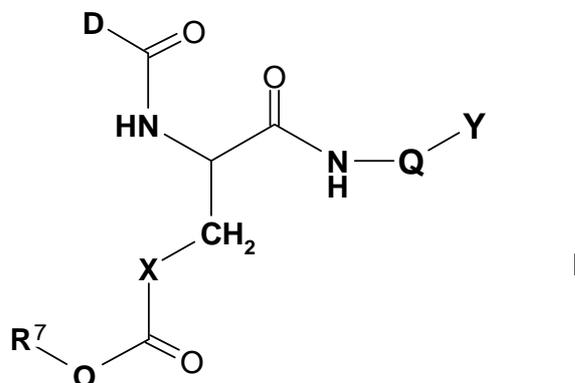
Se mezclan 500 mg de un compuesto de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo 43: Ampollas

5 Una solución de 1 kg de un compuesto de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de un compuesto de fórmula I.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I,



donde

- 5 X es CHR¹ o CR¹R², donde opcionalmente R¹ y R² con el átomo de C al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo que contiene de 3 a 7 átomos de C donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR- o -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,
- 10 D -E-G-K o -L,
- E, K son independientemente entre sí un ciclo de hidrocarburo saturado, insaturado o aromático que no está sustituido o está sustituido de 1 a 4 veces por R¹ o R², o un heterociclo saturado, insaturado o aromático monocíclico con 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por R¹, R², =S, =NR¹ u =O,
- 15 G es un enlace sencillo,
- L es -E-G-K, donde E y K, además del enlace sencillo G, están unidos a través de un enlazador alquilo adicional que contiene de 1 a 3 átomos de C, donde opcionalmente un grupo CH₂ está sustituido por -CR¹R²-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹-, -OCO-, -NR¹CONR²-, -NR¹CO-, -NR¹SO₂R²-, -COO-, -CONR¹- o -CH=CH-,
- 20 Y es H, R¹ o un ciclo de hidrocarburo saturado, insaturado o aromático que no está sustituido o está sustituido de 1 a 4 veces por R¹ o un heterociclo saturado, insaturado o aromático monocíclico con 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por R¹, =S, =NR¹ u =O,
- 25 Q es un enlace sencillo o un enlazador alquilo lineal, ramificado o mono- o bicíclico que contiene de 1 a 10 átomos de C donde opcionalmente de 1 a 5 grupos CH₂ están sustituidos por -CR³R⁴-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³-, -OCO-, -NR³CONR⁴-, -NR³CO-, -NR³SO₂R⁴-, -COO- o -CONR³- y donde opcionalmente de 1 a 20 átomos de H están sustituidos por F o Cl, donde R³ y R⁴ con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclilo que contiene de 3 a 7 átomos de C donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO- o -CONR- y -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,
- 30 R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por Hal, E, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCONR'R'', NRSO₂R', NRCOR', un alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de C que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos por =S, =NR, =O, E, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCONR'R'', NRSO₂R' o NRCOR', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C- o -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 20 átomos de H están sustituidos por F o Cl, y un cicloalquilo o heterociclilo que contiene de 3 a 7 átomos
- 35
- 40

de C que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por =S, =NR, =O, E, OR, NRR',
 5 SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCONR'R'', NR⁵SO₂R' o NRCOR', donde
 opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-,
 -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NR⁵SO₂R'-, -COO-, -CONR- y -CH=CH- y donde
 opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,

R,R'

se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por H, Hal, E, R⁵,
 10 OR⁵, NR⁵, SO₂R⁵, SO₂NR⁵R⁶, CN, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂R⁶, NR⁵COR⁶,
 un alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de C que no está sustituido o
 mono-, di- o trisustituido por =S, =NR⁵, =O, Hal, E, R⁵, OR⁵, NR⁵, SO₂R⁵, SO₂NR⁵R⁶, CN,
 COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂R⁶ o NR⁵COR⁶, donde opcionalmente de 1 a 3
 15 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵-, -OCO-, -NR⁵CONR⁶-,
 -NR⁵CO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONR⁵-, -C≡C- o -CH=CH- y donde opcionalmente de
 1 a 20 átomos de H están sustituidos por F o Cl, y un cicloalquilo o heterociclilo que contiene
 de 3 a 7 átomos de C que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por =S, =NR⁵, =O,
 20 Hal, E, R⁵, OR⁵, NR⁵, SO₂R⁵, SO₂NR⁵R⁶, CN, COOR⁵, CONR⁵R⁶, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂R⁶ o
 NR⁵COR⁶, donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -S-, -SO-,
 -SO₂-, -NR⁵-, -OCO-, -NR⁵CONR⁶-, -NR⁵CO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONR⁵- o
 -CH=CH- y donde opcionalmente de 1 a 11 átomos de H están sustituidos por F o Cl,

R⁵, R⁶

son independientemente entre sí H, alquilo o un heterocilo o ciclo de hidrocarburo saturado,
 20 insaturado o aromático mono- o bicíclico con de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de
 N, O y S

R⁷

es H o alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de C, y

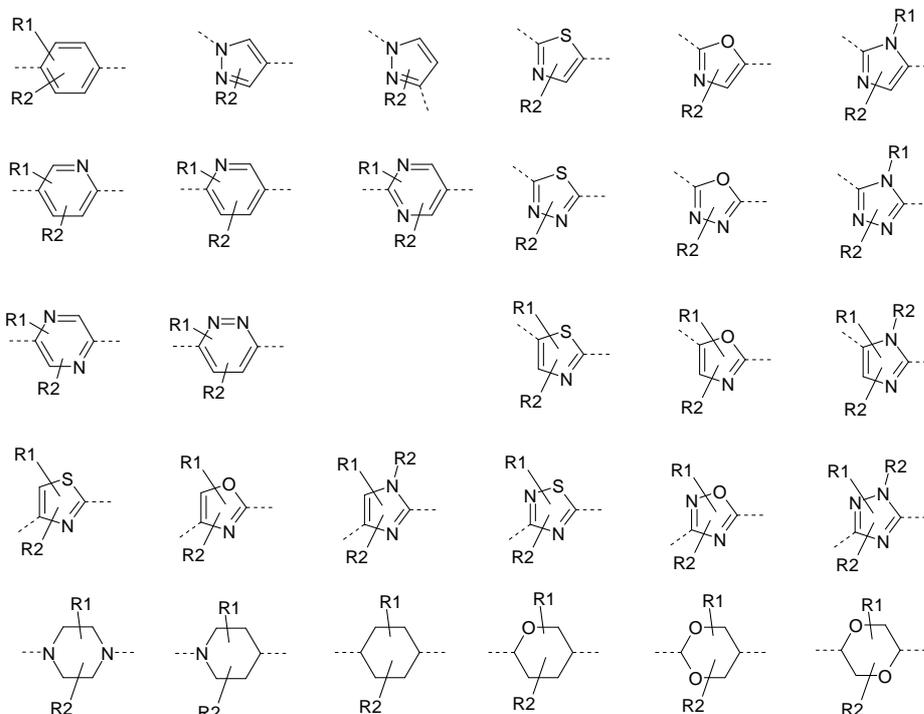
Hal

F, Cl, Br o I,

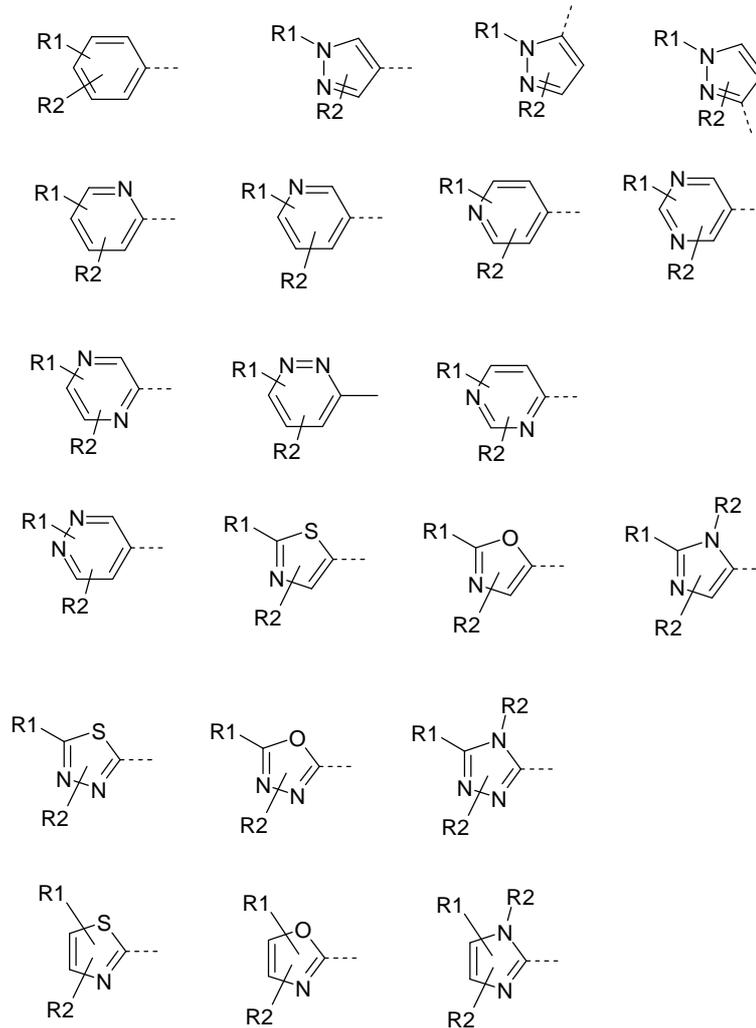
25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en
 todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1 en los que

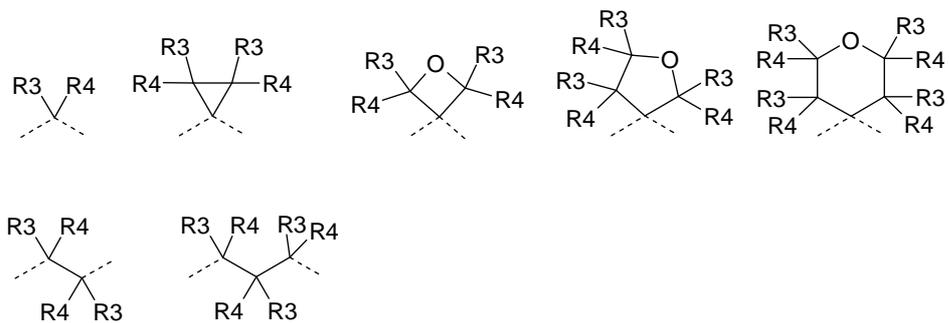
E es



K es



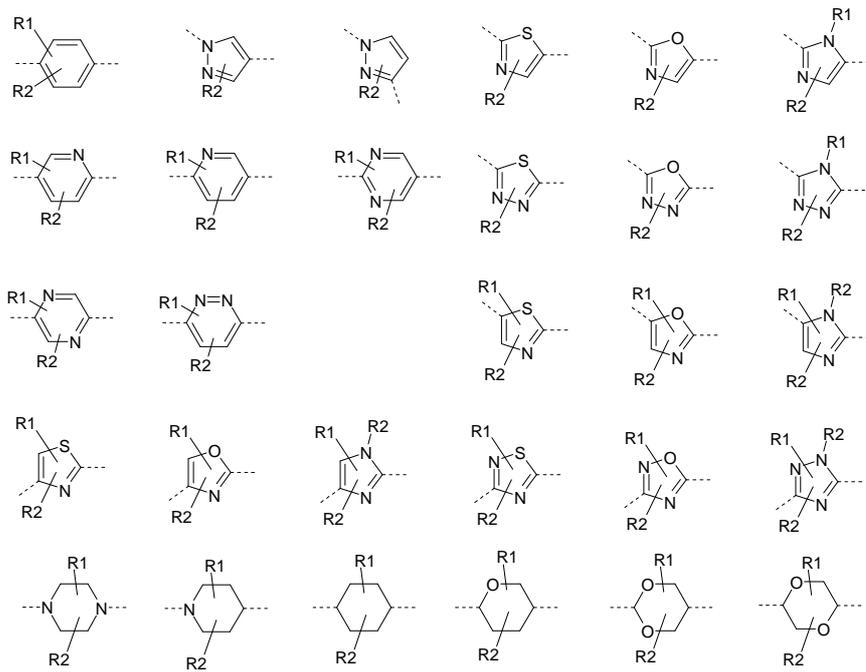
Q es



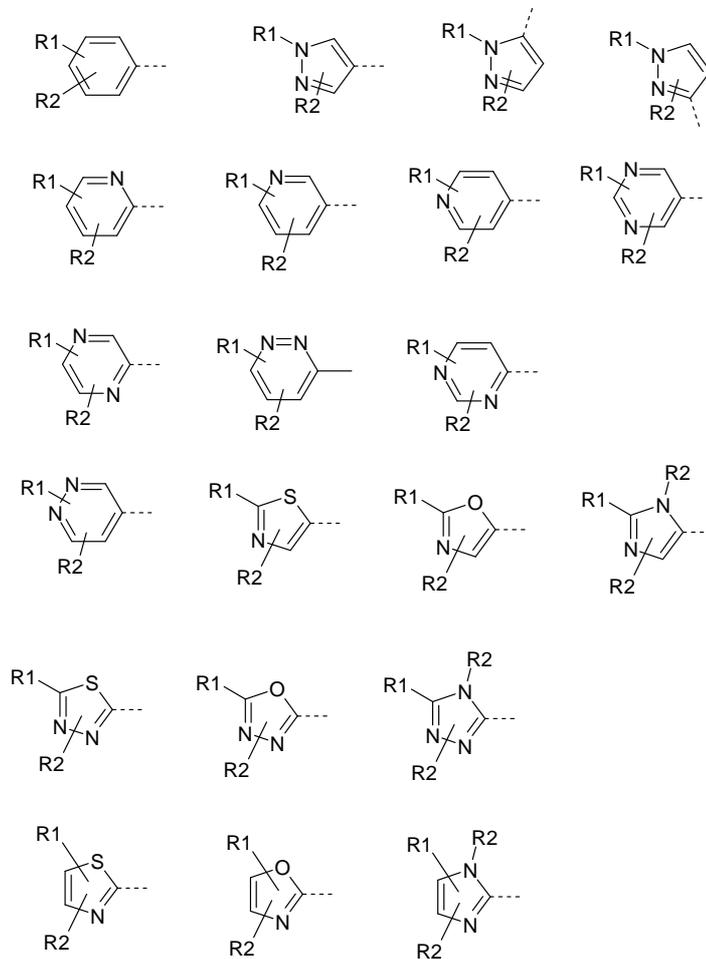
5 y X, D, G, L, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos en la reivindicación 1 y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 en los que

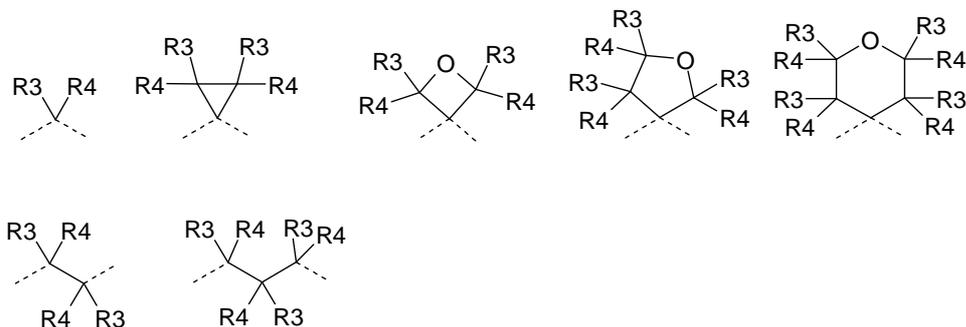
E es



K es



Q es

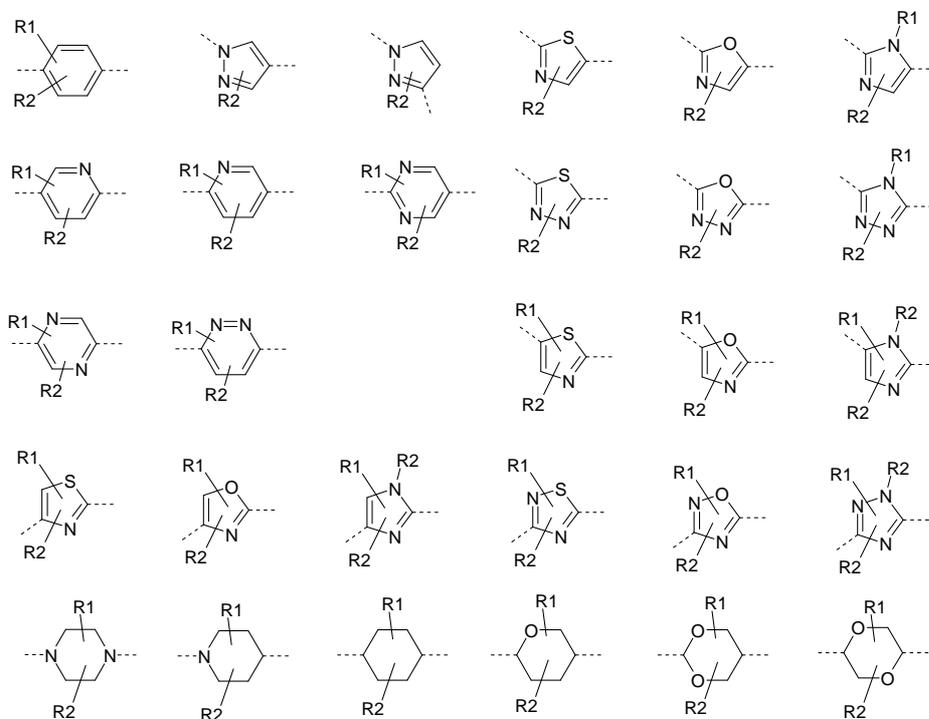


5 R^1, R^2 son independientemente entre sí un alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de C que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por E, OR, NRR', COOR, CONRR', NRCOR' o NRCONR'R'', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -COO- o -CONR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F, o un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de C que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos por E, OR, NRR', COOR, CONRR', NRCOR' o NRCONR'R'', donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH₂ están sustituidos por -O-, -NR-, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -COO- o -CONR- y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F,

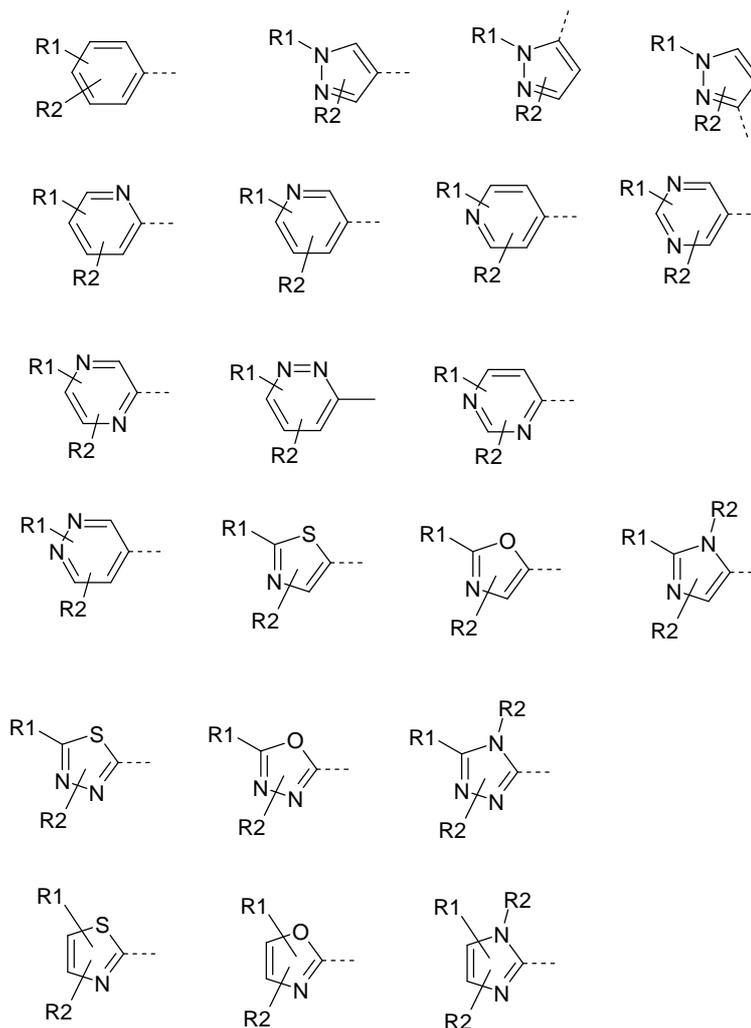
10 y X, D, G, L, Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen independientemente entre sí los significados descritos en la reivindicación 1 y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según la reivindicación 1 en los que

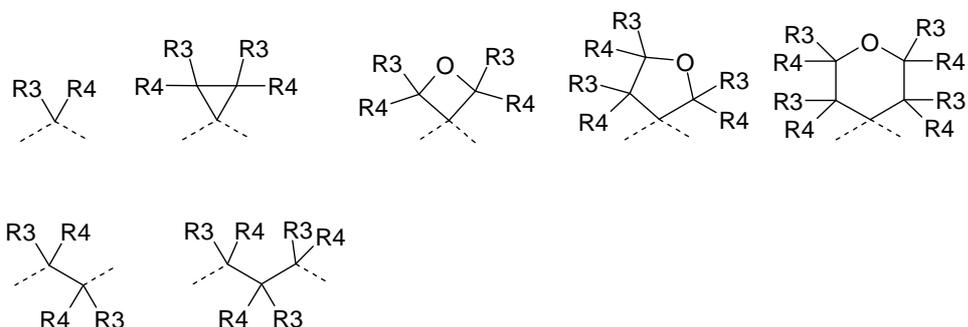
15 E es



K es



Q es



5 R^1, R^2 son independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 2-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, OH u OR, que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por E u OR y donde opcionalmente de 1 a 3 grupos CH_2 están sustituidos por $-O-$ o $-NR-$ y donde opcionalmente de 1 a 10 átomos de H están sustituidos por F,

10 y X, D, G, L, Y, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen independientemente entre sí los significados descritos en la reivindicación 1 y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por

- a) Ácido 4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico
- b) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- 5 c) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- d) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico
- e) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- f) Ácido (2S,4S)-2-bencil-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico
- g) Ácido (2S,4S)-2-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-etil-pentanoico
- 10 h) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metoximetil-butírico
- i) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico
- j) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico
- 15 k) Ácido (2S,4S)-4-[(3-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- l) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- m) Ácido 4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-butírico
- 20 n) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico
- o) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico
- p) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico
- 25 q) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico
- r) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- s) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico
- 30 t) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- u) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(6-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-butírico
- v) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-3-il-benzoilamino)-butírico
- 35 w) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-piridin-2-il-benzoilamino)-butírico
- x) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(3-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico

- y) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico
- z) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- 5 aa) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- bb) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzoilamino]-butírico
- 10 cc) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-4-[[1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-2-metil-butírico
- dd) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico
- ee) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-amino]-butírico
- 15 ff) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-amino]-butírico
- gg) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxi-bencilcarbamoil)-butírico
- 20 hh) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- ii) Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-metil-butírico
- jj) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazin-2-il-benzoilamino)-butírico
- kk) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-2-metil-4-(1,1,3-trimetil-butilcarbamoil)-butírico
- 25 ll) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[(5-fenil-pirazin-2-carbonil)-amino]-butírico
- mm) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico
- nn) Ácido (2S,4S)-4-[4-(1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-benzoilamino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-butírico
- 30 oo) Ácido (2S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-butírico
- pp) Ácido (S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-2,2-dimetil-butírico
- qq) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-oxetan-3-ilcarbamoil]-2-metil-butírico
- rr) Ácido (2S,4S)-4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-2-metil-butírico
- 35 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
6. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o las sales, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 que comprende excipientes y/o adyuvantes adicionales.

8. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o las sales, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional de medicamento.
- 5 9. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica, caracterizado porque un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforman en una forma farmacéutica adecuada junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido.
- 10 10. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.
- 15 11. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia, hiperalgesia, artritis reumatoide, lesión articular, artritis reactiva, cirrosis, enfermedades inflamatorias como enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, gastritis, psoriasis, eccema y dermatitis, asma, reacción alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infección pulmonar, neumonía intersticial, aterosclerosis, osteoporosis, degeneración macular asociada a la edad, infarto de miocardio, ulceración de la córnea, cáncer, metástasis e invasión tumoral, degradación no controlada de la matriz extracelular como en la artrosis, enfermedades del sistema nervioso central, curación anómala de heridas, esclerosis múltiple, angiogénesis y reestenosis.
- 20 12. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia, hiperplasia, artritis reumatoide, lesión articular, artritis reactiva, enfermedades del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, angiogénesis, cáncer, metástasis e invasión tumoral.
- 25 13. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, artritis reumatoide, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia e hiperalgesia.
- 30 14. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 6 a 8 para su uso en la administración intraarticular en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, artritis reumatoide, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia e hiperalgesia.
- 35 15. Conjunto compuesto por envases independientes de
- 40 a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y/o las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.