

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 970**

51 Int. Cl.:

C07D 233/76 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2013 PCT/US2013/065591**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14066151**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2013 E 13785745 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2912021**

54 Título: **Inhibidores de agrecanasa**

30 Prioridad:

26.10.2012 US 201261718965 P

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

11.12.2017

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**DURHAM, TIMOTHY, BARRETT;
MARIMUTHU, JOTHIRAJAH y
WILEY, MICHAEL, ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 970 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

Inhibidores de agrecanasa

El tejido conectivo es un componente necesario de todos los mamíferos. Proporciona rigidez, diferenciación, uniones y, en algunos casos, elasticidad. Los componentes del tejido conectivo incluyen, por ejemplo, colágeno, elastina, proteoglicanos, fibronectina y laminina. Estos productos bioquímicos constituyen (o son componentes de) estructuras, tales como la piel, el hueso, los dientes, el tendón, el cartílago, la membrana basal, los vasos sanguíneos, la córnea y el humor vítreo. La artritis es una forma de trastorno de las articulaciones que implica la inflamación del tejido conectivo de una o más articulaciones. Independientemente del tipo de artritis, los síntomas comunes de todos los trastornos artríticos incluyen niveles diversos de dolor, hinchazón, rigidez de las articulaciones y, algunas veces, un dolor constante alrededor de la articulación o articulaciones.

Se estima que la mitad de los pacientes humanos de 65 años y mayores, casi todos los pacientes de 75 años y mayores, tienen osteoartritis. Existen muchos tratamientos para la osteoartritis (OA), que varían del Tylenol a los opiáceos (para tratar el dolor por OA) y la cirugía de reemplazo de la articulación total extrema. Actualmente no existe ningún tratamiento aprobado que haya demostrado afectar a la progresión de la OA.

La artritis es mucho más común en perros que en otros animales domésticos. La artritis es una enfermedad terrible, ya que causa el dolor de los animales y restringe la movilidad. Cualquier perro puede padecer artritis, aunque los perros de edad más avanzada y las razas más grandes pueden ser más susceptibles. Los perros activos, como los perros de trabajo o caza, también pueden estar en mayor riesgo debido a sus niveles de actividad mayores.

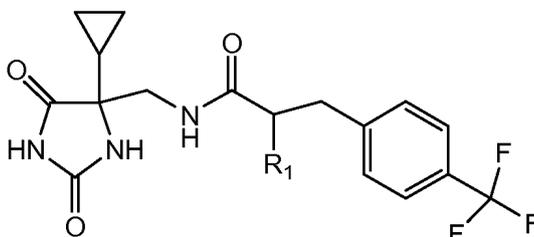
La caracterización bioquímica del cartílago en la articulación artrítica muestra una pérdida significativa de dos componentes clave de la matriz, el colágeno, en particular el colágeno de tipo II, y el agrecano. La degradación del agrecano es uno de los primeros cambios observados en la erosión del cartílago, en particular en la osteoartritis (OA). Los estudios han indicado que el agrecano es catabolizado por dos proteasas de matriz extracelular identificadas como agrecanasas. Dos proteasas agrecanasa, ADAMTS-4 (una desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospodina (en inglés *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs*), agrecanasa 1) y ADAMTS-5 (agrecanasa 2), se han identificado como particularmente eficaces el catabolismo del agrecano. Existe una necesidad de proporcionar un tratamiento más eficaz de la artritis y, en particular, un tratamiento de la OA.

La degradación o erosión de las articulaciones se produce en diversas enfermedades, incluyendo la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la osteoartritis, la artritis hipertrófica y la osteoartritis. Adicionalmente, la inflamación aguda de las articulaciones puede ir acompañada de la destrucción del cartílago. Son ejemplos de enfermedades que implican la inflamación aguda de las articulaciones son la artritis por yersinia, la artritis pro pirofosfato, la artritis gotosa y la artritis séptica. Además, otro factor que puede conducir a la destrucción o la degeneración del cartílago es el tratamiento con cortisona.

El documento WO 02/096426 desvela una serie de derivados de hidantoína que se dice que son útiles como inhibidores de metaloproteinasa de la matriz (MMP), de la enzima convertidora de TNF- α (TACE), la agrecanasa o una combinación de las mismas. Los derivados se desvelan como útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios, incluyendo la osteoartritis.

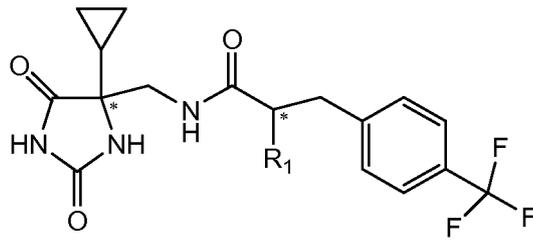
La presente invención proporciona compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento de la artritis y, en particular, de la osteoartritis, así como para la inhibición de la erosión del cartílago. Los compuestos de la presente invención presentan potencia hacia ADAMTS 4 y/o ADAMTS 5.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula:

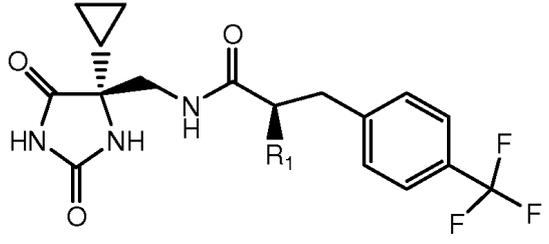


Fórmula I

en la que R_1 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, dimetilo y ciclopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como puede verse en la Fórmula I, los compuestos de las invenciones tienen dos centros quirales, o un centro quiral cuando R_1 es dimetilo:

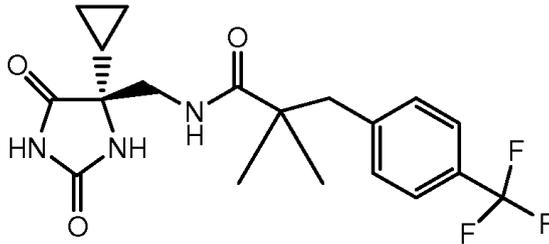


La presente invención proporciona compuestos de fórmula:



Fórmula Ia

en la que R₁ se selecciona entre metilo, etilo, propilo y ciclopropilo, o

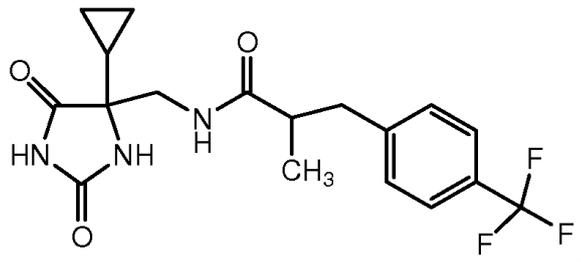


Fórmula Im

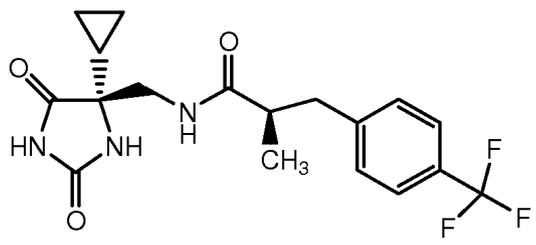
5

cuando R₁ es de dimetilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

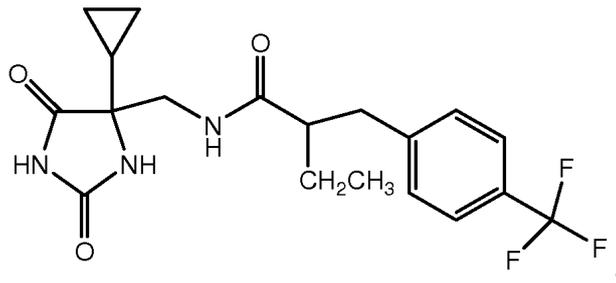
La presente invención proporciona compuestos de fórmulas:



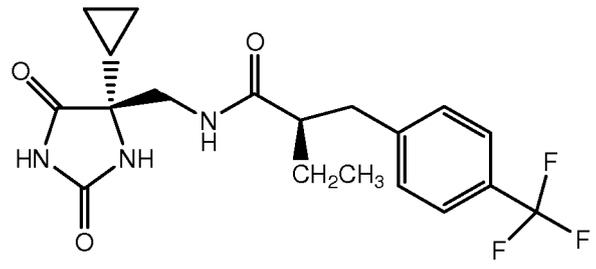
Fórmula Ib



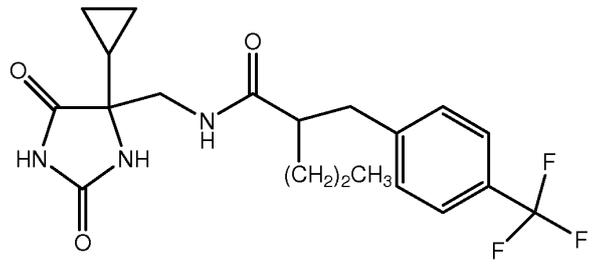
Fórmula Ic



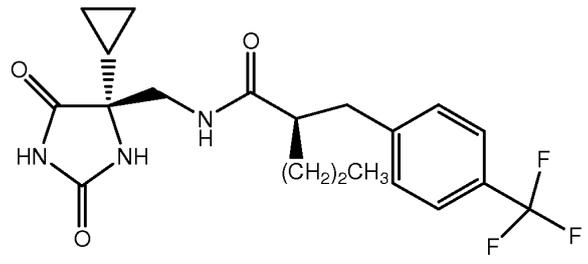
Fórmula Id



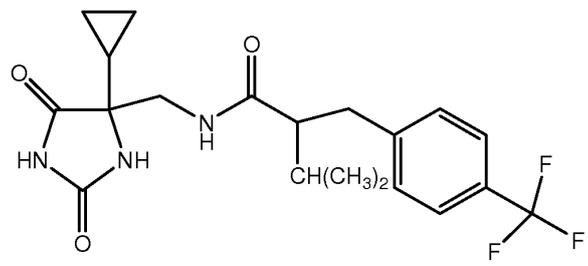
Fórmula Ie



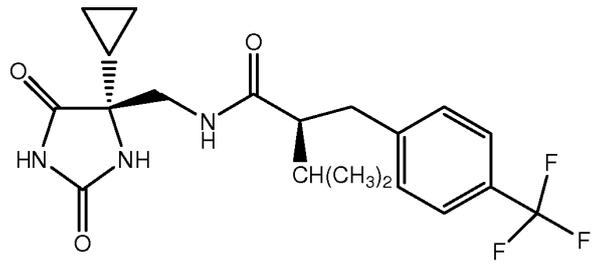
Fórmula If



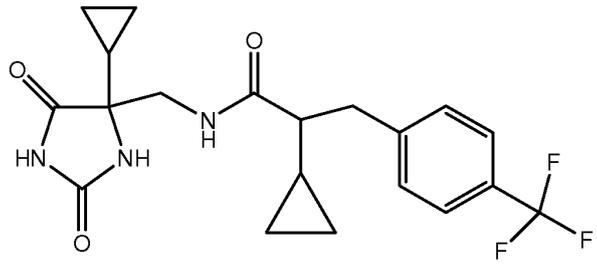
Fórmula Ig



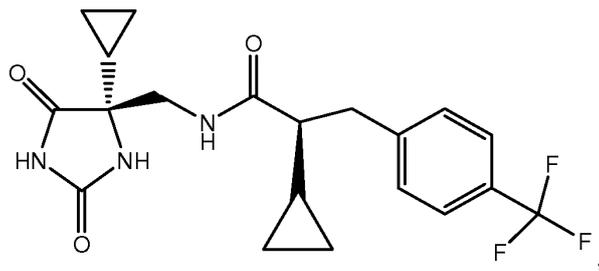
Fórmula Ih



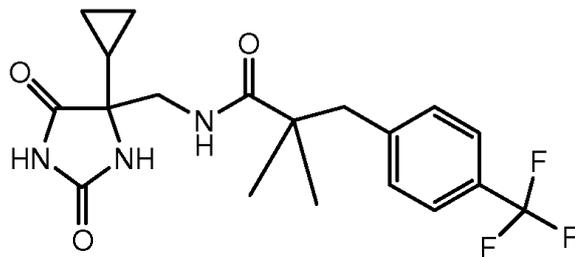
Fórmula Ii



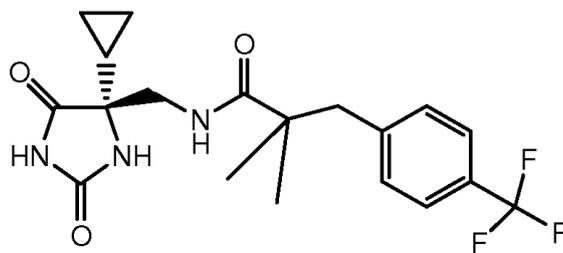
Fórmula Ij



Fórmula Ik



Fórmula II



Fórmula Im

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento y en particular de un medicamento para el tratamiento de la artritis o la inhibición de la erosión del cartílago.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis o la inhibición de la erosión del cartílago.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, uso o composición de acuerdo con la presente invención, en combinación con uno o más de otros agentes activos.

15 Como se ha señalado anteriormente, los compuestos preferidos de la invención presentan una unión mejorada a la agrecanasa, en particular ADAMTS4/5 e inhiben su actividad. En consecuencia, estos compuestos pueden inhibir la degradación del agrecano. La inhibición de la degradación del agrecano en el cartílago puede usarse en el tratamiento de la artritis, preferentemente la OA, y/o su o sus secuelas patológicas o síntomas.

20 "Paciente" se refiere a un mamífero, e incluye, seres humanos, otros primates (por ejemplo, monos, chimpancés, etc.), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, caballos, etc.), animales de granja (por ejemplo, cabras, ovejas, cerdos, vacas, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, etc.) y animales salvajes y de zoológico (por ejemplo, lobos, osos, ciervos, etc.). El término "paciente" también se refiere a los mamíferos que padecen efectos patológicos adversos de la erosión del cartílago, la artritis y/o la osteoartritis, en particular seres humanos y/o animales de compañía tales como perros y gatos o animales domesticados tales como caballos.

25 "Cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para tratar la artritis o la osteoartritis, y/o una o más de las secuelas de la artritis o la osteoartritis. Para el uso sobre o en mamíferos, los intervalos para los procedimientos incluyen de 0,01 a 1000 mg/kg y de forma más deseable, de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del mamífero. La frecuencia de la administración también dependerá de varios factores, y puede ser una sola dosis administrada una vez al día, una vez a la semana o una vez al mes, durante un tiempo determinado por el médico o veterinario especialista. Pueden administrarse agentes activos adicionales con los compuestos de la presente invención.

30 "Farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente solicitud, por ejemplo con referencia a sales y componentes de la formulación tales como vehículos, se refiere a aquellas sales y componentes que no son perjudiciales para el paciente y que son compatibles con otros ingredientes, agentes activos, sales o componentes. Farmacéuticamente aceptable incluye "veterinariamente aceptable" y, por tanto, incluye aplicaciones en mamíferos tanto humanos como no humanos independientemente.

35 "Inhibir" se refiere a su significado generalmente aceptado que incluye el tratamiento profiláctico de un paciente sujeto a incurrir en la erosión del cartílago y el mantenimiento bajo control y/o el tratamiento de la erosión del cartílago existente en un paciente. Como tal, el presente procedimiento incluye el tratamiento médico terapéutico y/o profiláctico, según sea apropiado.

40 Como se usa en el presente documento, el término "administrar" se refiere a la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente. La administración puede producirse a través de diversos medios, incluyendo la administración oral, la administración parenteral tal como inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o similares; o la aplicación tópica con o sin penetración transdérmica, por ejemplo.

45 Los compuestos de la presente invención inhiben la agrecanasa y, por tanto, pueden tener un uso ventajoso en el tratamiento de la artritis y especialmente preferido para el tratamiento de la OA. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de la presente invención, es decir, de Fórmula I, que es capaz de, o eficaz para, tratar o aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas descritas en el presente documento. Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico teniendo en cuenta las circunstancias y condiciones relativas a un paciente, tales como la edad, el peso, la progresión y la gravedad de la enfermedad. Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por una diversidad de vías. Más preferentemente, dichas composiciones son para la administración oral, tal como en forma de comprimido, cápsula, solución o suspensión.

55 Por tanto, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pueden

encontrarse ejemplos de sales farmacéuticamente en S. M. Berge, y col., "*Pharmaceutical Salts*", *J. Phar. Sci.*, 66: 1-19 (1977) y "*A Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*", Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (editores) *Verlag Helvetica Chimica Acta*, 2002. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y se conforma en comprimidos, cápsulas, suspensiones, soluciones, polvos y similares. Se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación y pueden encontrarse ejemplos en Remington, "*The Science and Practice of Pharmacy*" (A. Gennaro, y col. editores 19ª Ed. Mack Publishing Co. 1995) que se incorpora por referencia en el presente documento. Las formulaciones pueden administrarse a través de diversos medios, incluyendo la administración oral, la administración parenteral, tal como la inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o similares; la aplicación tópica con o sin penetración transdérmica. Pueden incluirse agentes activos adicionales en la formulación que contiene un compuesto de la invención.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la presente invención. Pueden servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

Los compuestos de la presente invención pueden encontrar un uso ventajoso para el tratamiento de la artritis y las secuelas que conlleva. Como se usa en el presente documento, el término artritis incluye, pero no se limita a, artritis reumatoide (AR), artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico (LES), gota, esclerodermia, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, osteoartritis (OA) y síndrome de Reiter (artritis reactiva). Los compuestos de la presente invención pueden encontrar un uso particularmente ventajoso en el tratamiento de la osteoartritis (OA).

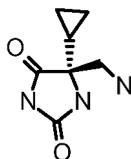
Cuando se usa en combinación con otro agente activo, por ejemplo un agente anti-inflamatorio o un agente para aliviar el dolor, que puede ser o bien un esteroide o un agente no esteroideo. El compuesto de la presente invención y el otro agente activo pueden administrarse simultáneamente, ya sea en una sola formulación o en formulaciones separadas. Como alternativa, el compuesto de la presente invención y el otro agente pueden administrarse secuencialmente o según sea necesario para el paciente.

Como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se indican: "n-BuLi" se refiere a n-butil litio; "DCM" se refiere a diclorometano; "Dibal-H" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "EDTA" se refiere a ácido etilendiaminotetraacético; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "Et₂O" se refiere a dietil éter; "EtOH" se refiere a etanol; "Ej" se refiere al ejemplo; "IPA" se refiere a alcohol isopropílico; "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio; "MeOH" se refiere a metanol; "Prep" se refiere a preparación; "t-Boc o Boc" se refiere a *tert*-butoxicarbonilo; TFA se refiere a ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "X", como se usa en el presente documento se refiere a haluros, es decir, I, Br, Cl o F; "Cl₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50 % de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente.

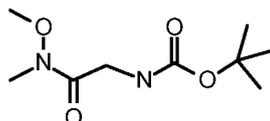
Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de acuerdo con reacciones como las que se representan en los siguientes Ejemplos.

Preparación 1

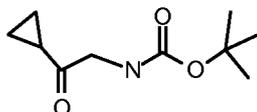
Clorhidrato de (5R)-5-(aminometil)-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona ABS



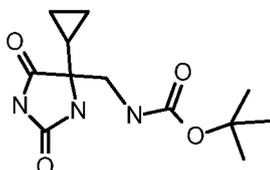
Etapa 1: síntesis de N-[2-(metoxi(metil)amino)-2-oxo-etil]carbamato de *tert*-butilo



A una solución de Boc-Gly-OH (4250 g, 24,26 mol), N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (2839 g, 29,10 mol) y DMAP (297 g, 2,43 mol) en diclorometano (36 l), se le añadió trietilamina (5,54 l) a 0 °C durante un período de 90 min seguido de la adición de clorhidrato de EDC (5674 g, 29,60 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h después se calentó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl 1,0 M a pH 3 a 4, se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se dejó reposar y se separó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1,0 M (15 l), agua (15,0 l) y salmuera (8,0 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,985 g; rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Síntesis de N-(2-ciclopropil-2-oxo-etil)carbamato de terc-butilo

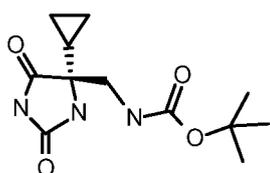
5 A una solución de N-[2-(metoxi(metil)amino)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (2.455,3 g, 11,25 mol) en THF (9,0 l) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (5,34 l, 10,69 mol) a -30 °C a través de un embudo de adición durante un período de 60 min de manera que la temperatura interna no sobrepasase los 0 °C. Después, la mezcla se calentó lentamente a 10 °C y se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en THF (27,0 l, 13,50 mol) a través de un embudo de adición durante un período de 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 24 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl 1,0 M a pH 5-6, después se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (12 l y 10 l). La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua (10 l) y salmuera (8 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,24 kg (rendimiento del 100 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis de N-[(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

15 Una mezcla del compuesto N-(2-ciclopropil-2-oxo-etil)carbamato de terc-butilo (4,204 g, ~21,10 mol), KCN (1,786 g, 27,43 mol) y (NH₄)₂CO₃ (4,866 g, 50,64 mol) en metanol (16,0 l) y agua DI (19,5 l) se agitó a 65 °C durante 72 h. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del metanol y después se extrajo con EtOAc (20 l, 5 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera (8,0 l), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado combinado se dividió en dos porciones iguales. Cada porción se concentró hasta un volumen de 15 l y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Los precipitados se filtraron y se lavaron con EtOAc (1,0 l, 3 veces). El sólido de color blanco resultante se combinó y se secó al vacío a 45 °C durante 3 días para proporcionar el compuesto del título (3,605 g, rendimiento del 64,3 %).

Etapa 4: Aislamiento de N-[(4R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo

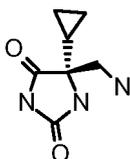
ABS



25 Los enantiómeros de N-[(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo pueden separarse usando una columna quiral. Columna: Chiralpak AD®, 11x33 cm, 20 μm; Caudal/detección: 800 ml/min/230 nm; Fase móvil: metanol.

Etapa 5: Síntesis de (5R)-5-(aminometil)-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona

ABS

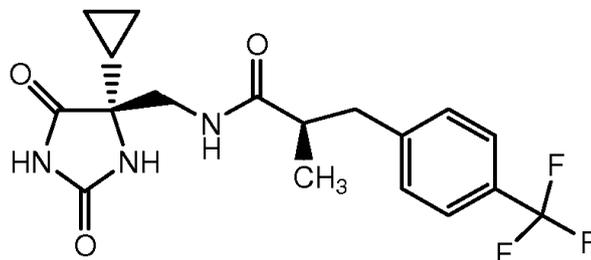


30 Se disolvió N-[(4R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo (310 g, 1,151 mmol) en MeOH (3,1 l) a 6 °C. Se añadió HCl 4 M en dioxano (310 ml) y la mezcla se calentó a 25 °C. Después de agitar durante 22 h, se añadió una segunda porción de HCl 4 M en dioxano (110 ml) y la agitación continuó durante 16 h más. Se dejó que la reacción se asentase sin agitación durante 2 días. Después, la mezcla se diluyó con tolueno

(6 l). El compuesto del título se recogió por filtración de la mezcla en forma de un sólido de color blanco (180 g).

Ejemplo 1

(2R)-N-[[[(4R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]-2-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida

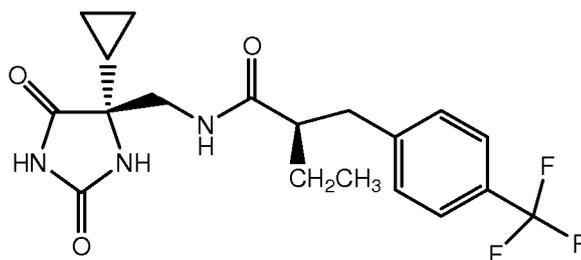


Fórmula Ic

- 5 La síntesis como se ha descrito esencialmente en el Ejemplo 2 puede usarse para fabricar el compuesto anterior, mediante el uso de cloruro de propanoilo en lugar de cloruro de butanoilo.

Ejemplo 2

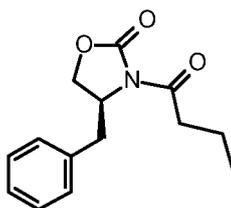
(2R)-N-[[[(4R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]metil]butanamida



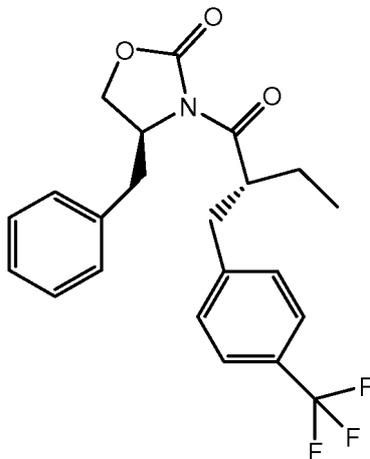
Fórmula Ie

- 10 Etapa 1: Síntesis de (4S)-4-bencil-3-butanoil-oxazolidin-2-ona

ABS



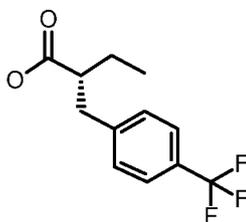
- 15 A un MFR (matraz de fondo redondo) de 3 bocas se le añadió diclorometano (2,4 l), (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (200 g, 1,13 moles) y N,N-dimetil-4-piridinamina, (13,6 g; 111,32 mmoles). El matraz se enfrió en un baño de agua helada y se añadió trietilamina (472 ml; 3,39 moles) gota a gota a 0 °C. Después, a la solución resultante se le añadió gota a gota cloruro de butanoilo (152,2 ml, 1,46 moles) durante 3 h, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La reacción después se filtró y el filtrado se lavó con HCl 1 M (ac.) (500 ml, 1 vez) y NaHCO₃ saturado (500 ml, 1 vez). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (275 g, EM: [M+H]⁺ = 248,1 m/z).

Etapa 2: Síntesis de (4S)-4-bencil-3-[(2R)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]butanoil]oxazolidin-2-ona

5 A un MFR de 3 bocas de 5 l se le añadieron THF (2 l) y (4S)-4-bencil-3-butanoil-oxazolidin-2-ona (270 g, 1,09 moles) en atmósfera de N₂. La solución resultante se enfrió a -68 °C en un baño de acetona-hielo seco. A la solución fría se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,320 ml de solución 1 M de THF; 1,32 moles) gota a gota durante 1,5 h mientras la temperatura interna se mantenía entre -68 a -60 °C. Una vez completada la adición, la reacción se agitó a -68 °C durante 30 min. Después, a la solución fría se le añadió bromuro de 4-trifluorometilbencilo (278 g; 1,16 moles) en THF (1 l) durante 30 min a -68 °C. Después de 1,5 h, la reacción se vertió en HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 l, 1 vez). Los extractos se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ ac. (2 l, 1 vez) y salmuera (2 l, 1 vez). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido se trituró con EtOH (600 ml) a 15 °C. La filtración proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (270 g, EM: [M+H]⁺ = 406 m/z).

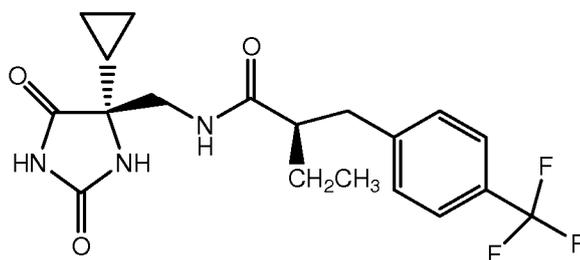
Etapa 3: Síntesis del ácido (2R)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]butanoico

ABS



15 A un MFR de 3 bocas se le añadieron tetrahydrofurano (4,2 l) y agua (0,8 l). Se añadió (4S)-4-bencil-3-(2-(benciloxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)oxazolidin-2-ona (250 g; 616,65 mmoles) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió peróxido de hidrógeno (4,93 moles, 500,30 ml) gota a gota durante 45 min. Se añadió LiOH (1,08 moles, 45,28 g) en 1,2 l de agua gota a gota durante 1 h. Después, la mezcla resultante se agitó a 2 °C durante 1 h. Se disolvió sulfito de sodio (2,47 moles; 310,90 g) en 2 l de agua y la solución resultante se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 1 h. Una vez completada la adición, la mezcla se lavó con DCM (2 l, 2 veces; 1 l, 1 vez). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado (100 ml) a pH = 1. La suspensión resultante se extrajo con EA (2 l, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución de Na₂SO₃ (2 l, 1 vez) y salmuera I (2 l, 1 vez), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron para proporcionar el compuesto del título (140 g, EM: [M+H]⁺ = 247 m/z).

Etapa 4: Síntesis de (2R)-N-[[4(R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]butanamida (Ejemplo 2)

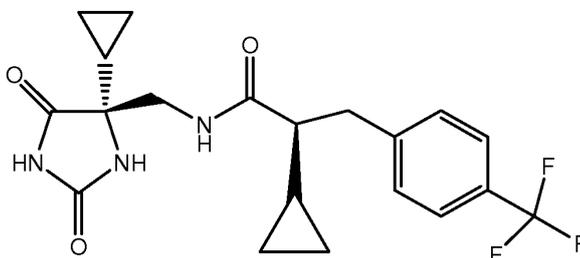


Fórmula Ie

5 A un MFR de 3 bocas (2 l) se le añadieron diclorometano (996 ml), dimetilformamida (200 ml), ácido (2R)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]butanoico (53 g, 215 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (215 mmoles; 81,84 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió N,N-dimetil-etanamina (1,08 moles; 116,80 ml) en una porción. La mezcla se agitó durante 30 min. A la solución resultante se le añadió (5R)-5-(aminometil)-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona (237 mmoles; 49 g) en una porción. La solución resultante se agitó durante 2,5 h. Después se detuvo la agitación y la mezcla se dejó reposar
10 abierta al aire durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 2 M (ac.) (200 ml, 2 veces), NaHCO₃ al 5 % (ac.) (200 ml, 2 veces) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un aceite. El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (250 ml) provocando que precipitase un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter de petróleo (100 ml, 2 veces) para proporcionar el compuesto del título (55 g; EM: [M+H]⁺ = 398 m/z).

15 Ejemplo 3

(2S)-2-ciclopropil-N-[[4(R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]-3-[[4-(trifluorometil)fenil]propanamida

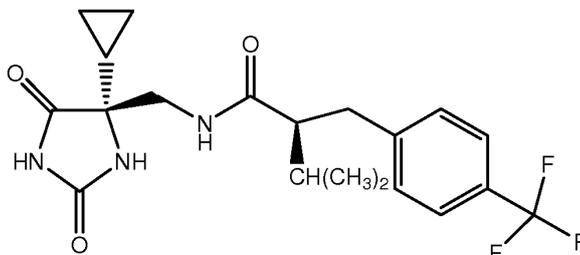


Fórmula Ik

La síntesis como se ha descrito esencialmente en el Ejemplo 2 puede usarse para fabricar el compuesto anterior, mediante el uso de cloruro de 2-ciclopropilacetilo en lugar de cloruro de butanoílo.

20 Ejemplo 4

(2S)-N-[[4(R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]-3-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]butanamida

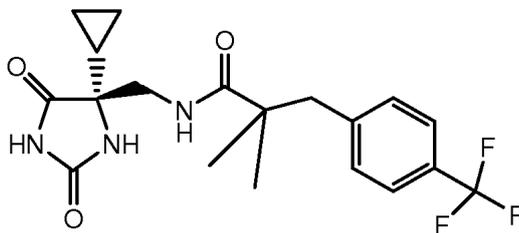


Fórmula Ii

La síntesis como se ha descrito esencialmente en el Ejemplo 2 puede usarse para fabricar el compuesto anterior, mediante el uso de cloruro de 3-metilbutanoílo en lugar de cloruro de butanoílo.

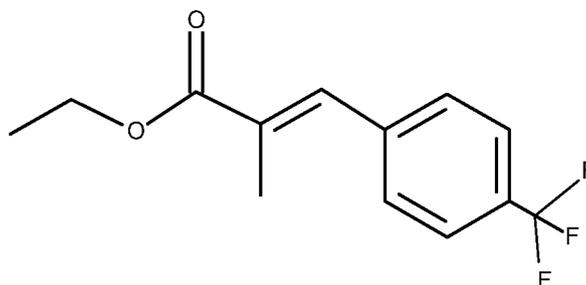
Ejemplo 5

N-[[[(4R)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil]-2,2-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida



Ejemplo Im

Etapa 1: Síntesis de (E)-2-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoato de metilo

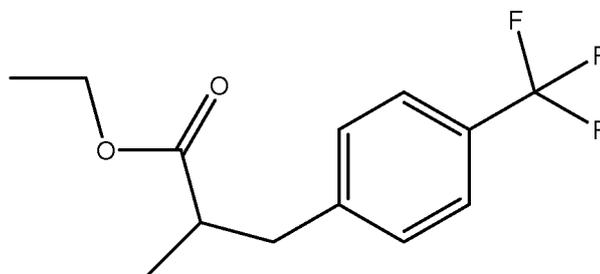


5

Disolver 2-dietoxifosforilpropanoato de etilo (5,24 g, 22 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (3,48 g, 20 mmol) en THF seco (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Enfriar la solución resultante a 0 °C. Añadir cuidadosamente NaH al 60 % en peso (960 mg, 24 mmol). Dejar calentar hasta la temperatura ambiente y agitar durante 12 h. Concentrar la reacción. Purificar el residuo usando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,18 g).

10

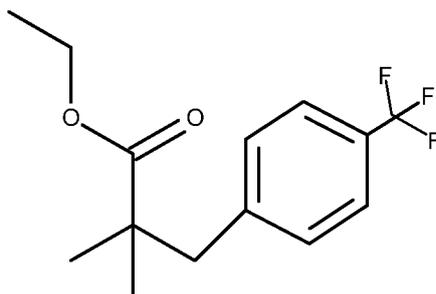
Etapa 2: Síntesis de 2-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo



15

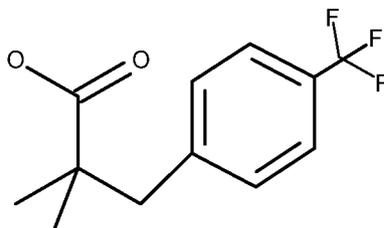
Disolver (E)-2-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoato de etilo (2,58 g, 10 mmol) en una suspensión de Pd-C al 10 % en peso (258 mg)/MeOH (20 ml) en un MFR en atmósfera de nitrógeno, ya que la exposición del Pd-C al oxígeno puede conducir a un incendio. Purgar cuidadosamente el matraz con hidrógeno y agitar la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. Purgar el nitrógeno del matraz y desgasificar el disolvente para retirar todo el hidrógeno antes de exponerlo al aire. Filtrar la suspensión a través de un lecho de celite. Concentrar el filtrado para proporcionar el compuesto del título (2,39 g).

Etapa 3: Síntesis de 2,2-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo



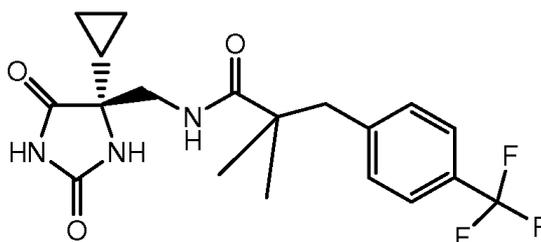
- 5 A una solución de LDA (2,9 ml de 2 M) en THF (30 ml) a -78 °C añadir 2-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (1 g, 3,85 mmol). Agitar durante 10 min, después añadir yoduro de metilo (1,48 g, 10,4 mmol) y agitar durante 15 min adicionales. Detener la reacción con 10 ml de HCl 1 N y dejar calentar a temperatura ambiente. Extraer con EtOAc (50 ml). Lavar el extracto con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (475 mg).

Etapa 4: Síntesis de ácido 2,2-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico



- 10 Disolver 2,2-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (400 mg, 1,46 mmol) en MeOH (2 ml) y añadir solución acuosa de NaOH (3 ml de 3 N). Calentar a 80 °C y agitar durante 3 h. Enfriar a temperatura ambiente y acidificar con HCl 1 N hasta pH ≈ 4. Extraer con EtOAc. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar para proporcionar el compuesto del título (272 mg).

Etapa 5: Síntesis de N-[[4R)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]-2,2-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida



- 15 Ejemplo Im

A una solución de amina (205 mg, 1 mmol) en 15 ml de acetonitrilo seco añadir N,N-diisopropiletil amina (387 mg, 3 mmol). A la solución resultante añadir ácido 2,2-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (246 mg, 1 mmol), EDCI (229 mg, 1,2 mmol) y HOAT (163 mg, 1,2 mmol). Agitar durante 12 h a temperatura ambiente. Usar HPLC preparativa para aislar el compuesto del título (282 mg).

Ejemplo	EMEN [M+H] ⁺ m/z
1	384,2
2	398,0
3	410,0
4	412,2
5	398,0

- 20 Los siguientes protocolos de ensayo y resultados que demuestran adicionalmente la utilidad y eficacia de los compuestos y/o procedimientos de la presente invención se proporcionan con fines de ilustración y no tienen por objeto ser limitantes de ninguna manera. Todos los ligandos, radiomarcadores, disolventes y reactivos empleados en los siguientes ensayos están fácilmente disponibles de fuentes comerciales o pueden sintetizarse fácilmente por un experto en la materia.
- 25 Se realizaron ensayos de unión a agrecanasa para demostrar que los compuestos incluidos dentro de la presente invención presentan afinidad por la agrecanasa. Más específicamente, los compuestos preferidos de presente invención presentan una afinidad mejorada por la agrecanasa como se ejemplifica por su afinidad de unión en los ensayos AlphaScreen de ADAMTS-4 y ADAMTS-5.
- 30 Se sabe que las metaloproteasas de matriz (MMP) están implicadas en varios procesos homeostáticos incluyendo la remodelación de tejidos, la actividad sheddasa y la endocitosis. Los inhibidores de MMP de amplio espectro sometidos a ensayo en clínica se han asociado a fibroplasia y rigidez de las articulaciones y efectos secundarios relacionados denominados colectivamente como síndrome musculoesquelético (SME). Por tanto, se desea una

selectividad por la agreganasa por encima de las MMP en general. De forma similar, para la familia ADAMTS, se han asociado varios miembros a funciones críticas diferentes de la inhibición de la agreganasa deseada. Los compuestos de la presente invención también presentan potencia (es decir, inhibición de ADAMTS-4 y ADAMTS-5) en plasma y/o un aumento de la selectividad por ADAMTS-4 y ADAMTS-5 por encima de MMP-2 y MMP-14.

5 Ensayo AlphaScreen de ADAMTS-4 y ADAMTS-5:

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse usando un ensayo AlphaScreen de las agreganastas ADAMTS-4 y ADAMTS-5 (Miller J.A., y col. *Anal. Biochem.* 2003, 314, 260-265), con las siguientes modificaciones: Normalmente se incubaron ADAMTS-4 3 o 4 nM o ADAMTS-5 2,1 nM con sustrato peptídico 43-mérico 80 nM +/- inhibidores (concentración final de DMSO del 1 %) durante 3 horas a temperatura ambiente en una placa de 96 pocillos de superficie no de unión de color blanco (Corning 3990). Los inhibidores se diluyeron en serie 3 veces y se sometieron a ensayo a concentraciones de partida finales de hasta aproximadamente 100 μ M. El ensayo después se inactivó con un cóctel que contenía EDTA (62,5 mM), Tris(hidroximetil)aminometano (Tris) 50 mM, (pH 7,5), cloruro de calcio 10 mM, cloruro de sodio 100 mM, Brij® 35 al 0,2 % (componente principal del polioxietileno(23) lauril éter), albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 %, sobrenadante de hibridoma de anticuerpo monoclonal BC3 (dilución final 1:2000), perlas donantes conjugadas de estreptavidina y perlasceptoras conjugadas de anti-IgG de ratón (concentración final de 15 μ g/ml para ambas perlas). La placa se cubrió con cinta de papel de aluminio y se dejó que la unión se incubase durante la noche. La placa después se leyó en un lector AlphaScreen Fusion Alpha de Perkin Elmer. Los datos se analizaron usando el programa ActivityBase™ (IDBS Alameda, CA). Se usó un ensayo similar con la enzima ADAMTS-4 de perro purificada. Los datos de los compuestos representativos de la invención se proporcionan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Ej. N.º	CI ₅₀ de ADAMTS-4 (μ M)	CI ₅₀ de ADAMTS-5 (μ M)	CI ₅₀ de ADAMTS-4 de perro (μ M)
1	0,002	0,001	0,001
2	0,002	0,002	0,001
3	0,002	0,002	0,002
4	0,014	0,008	NA
5	0,007	0,004	NA

Ensayo AlphaScreen de desplazamiento de plasma de rata y perro

El AlphaScreen ensayo se modificó para incluir el ensayo de inhibidores contra ADAMTS-5 en presencia de plasma de rata Lewis al 50 % con el fin de determinar los efectos de la unión a proteínas plasmáticas sobre la potencia del inhibidor. La relación entre la CI₅₀ del inhibidor contra ADAMTS-5 en plasma de rata Lewis al 50 % frente a la CI₅₀ del inhibidor en tampón se calculó y se describió como el desplazamiento de plasma del inhibidor. El ensayo se completó de la misma manera utilizando ADAMTS-5 10 nM en lugar de 2,1 nM. Se usó un ensayo similar con ADAMTS-4 de perro en presencia de plasma de perro al 25 %. Los datos de los compuestos representativos de la invención se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

Ej. N.º	CI ₅₀ de plasma de rata (μ M)	CI ₅₀ de plasma de perro (μ M)
1	0,015	0,183
2	0,020	0,326
3	0,018	0,101
4	0,146	NA
5	0,064	NA

Ensayo de fluorescencia *in vitro* de actividad de la MMP-2

Se usó un ensayo continuo en el que el sustrato era un péptido sintético que contenía un grupo fluorescente (7-metoxicumarina, Mca), que se inactivó mediante la transferencia de energía a un grupo 2,4-dinitrofenilo. El sustrato era el péptido Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH. Cuando el péptido se escindió por MMP se observó un gran aumento de la fluorescencia. La fuente de la enzima para este ensayo era pro-MMP-2 humana de longitud completa, recombinante, expresada en células de ovario de hámster chino (CHO), que posteriormente se activó mediante un compuesto organomercúrico, acetato 4-aminofenil mercúrico (APMA). El APMA se retiró a través de una columna de desalado (MMP-2 Calbiochem® número de catálogo PF023). El tampón de ensayo consistía en Tris 100 mM-HCl (pH 7,5), NaCl 100 mM, CaCl₂ 10 mM y albúmina sérica humana 10 μ M. Cada pocillo de las placas de 96 pocillos consistía en 100 μ l de una mezcla de reacción que consistía en tampón de ensayo, MMP (concentración final de 0,2 nM, preparada mediante dilución en tampón de ensayo) y concentraciones variadas de inhibidor (preparadas diluyendo en serie un inhibidor dado en DMSO en una placa de polipropileno de 96 pocillos usando un esquema de dilución de 10 puntos o de 11 puntos). Las reacciones enzimáticas se iniciaron

mediante la adición del sustrato a una concentración final de 20 µM. La concentración final de DMSO en el ensayo era del 1,0 %. La placa se incubó durante 2-4 horas a temperatura ambiente y la escisión del sustrato se determinó a temperatura ambiente con un lector de placas de fluorescencia (filtro de excitación de 320 y filtro de emisión de 436) en un LJL Analyst® o un Envision® Wallac.

- 5 Los datos se analizaron mediante el uso de programas de software ActivityBase® v. 5.3 usando una ecuación 205 de modelo de ajuste de 4 parámetros a partir de la cual se generaron CI₅₀ relativas. La señal máxima se calculó a partir de pocillos sin tratar mediante el inhibidor, pero que tenían enzima, sustrato y DMSO al 1,0 %. La señal mínima se calculó a partir de pocillos que tenían solamente tampón (sin enzima), sustrato y DMSO al 1,0 %.

Ensayo de fluorescencia *in vitro* de otra actividad MMP

- 10 Se usó esencialmente el mismo procedimiento para los ensayos de MMP restantes que para el ensayo de MMP-2, anteriormente, o como se conoce en la técnica. Por ejemplo, para la MMP-14, la fuente de enzima es el dominio catalítico de MMP-14 (MT1-MMP) producido por la activación de una proforma soluble recombinante de la enzima purificada a partir del periplasma. Consiste en restos de aminoácidos Tyr⁸⁹ a Gly²⁶⁵ de MT1-MMP humana madura (Calbiochem® número de catálogo 475935). La concentración final de cada pocillo era de 0,5 nM en lugar de 0,2 nM como en el ensayo de MMP-2. Los datos de los compuestos representativos de la invención se proporcionan a
15 continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	CI50 de MMP1 (µM)	CI50 de MMP2 (µM)	CI50 de MMP3 (µM)	CI50 de MMP7 (µM)	CI50 de MMP8 (µM)	CI50 de MMP9 (µM)	CI50 de MMP12 (µM)	CI50 de MMP13 (µM)	CI50 de MMP14 (µM)
1	No sometido a ensayo	1,75	2,845	>100	0,0179	12	0,009	1,110	3,89
2	0,897	0,704	15,342	>100	<0,00510	0,439	0,026	4,189	7,99
3	39,2	35	99,710	>100	0,804	>100	0,268	46,952	50,2
4	56,8	>100	>100	>100	5,22	>100	3,365	>100	>100
5	4,55	4,652	13,165	>100	0,054	7,59	0,071	4,808	14,870

Modelo de PD por inyección de MIA en ratas

- 20 Puede emplearse el ensayo como se describe en Swearingen y col., *Osteoarthritis and Cartilage* 18 (2010) 1159-1166. Se preparó MIA (Sigma, nº de catálogo I2512, sal de sodio) recién hecho el día de uso a 3 mg en 50 µl de solución salina estéril al 0,9 %. Se anestesiaron ratas Lewis macho de 7-8 semanas de edad y se les inyectó con MIA por vía intraarticular en la rodilla derecha (para inducir la actividad endógena de la agreganasa y la liberación de fragmentos de agreganasa en el fluido sinovial) y solución salina en la rodilla izquierda (contralateral) el día 0. Se dosificaron por vía oral inhibidor de agreganasa (3, 10 o 30 mg/kg) o vehículo [hidroxietilcelulosa al 1 % (HEC);
25 Tween 80 al 25 %; antiespumante al 0,05 %], dos veces al día a partir del día 3. Se administró una sola dosis de compuesto el día 7, los animales se sacrificaron 4 h más tarde y las articulaciones de la rodilla se lavaron con 200 µl de solución salina. Se sometió a ensayo el lavado sinovial para determinar los fragmentos de agreganasa escindidos por agreganasa usando el ELISA sándwich NITEGE. La cantidad de fragmentos de agreganasa presentes en el lavado sinovial se determinó basándose en una curva patrón generada con agreganasa de rata digerido con agreganasa. El
30 análisis estadístico se realizó usando el ensayo de Dunnett. Ensayo ELISA Sándwich: Para el ELISA NITEGE, el anticuerpo monoclonal a-NITEGE se inmovilizó sobre placas de ELISA de unión elevada de color blanco (Nunc) durante la noche a 4 °C. Después del bloqueo, se añadieron muestras de lavado de fluido sinovial de rata a la placa y se capturaron fragmentos con una secuencia NITEGE C-terminal. Los fragmentos capturados se detectaron usando el anticuerpo monoclonal a-HABR conjugado con HRP. La señal de ELISA se midió usando el sustrato de
35 sensibilidad máxima Supersignal ELISA Femto (Pierce) y se leyó en un luminómetro Victor. La cantidad de fragmentos de agreganasa presente en la muestra se determinó basándose en una curva patrón generada con agreganasa de condrosarcoma de rata digerido con agreganasa (solución madre 850 mg/ml diluida en tampón de dilución de anticuerpo). Los datos se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

	Solución salina	ETM de solución salina	MIA	ETM de MIA	% de inhibición	Valor P
Vehículo	4,00	0,62	27,02	4,29		
Ejemplo 1 10 MPK			15,87	0,92	41,3	0,0052
Ejemplo 1 30 MPK			14,00	1,57	48,2	0,0011
Ejemplo 1 100 MPK			8,06	1,29	70,2	<0,0001

Estudio del biomarcador plasmático ARGN en perros con osteoartritis

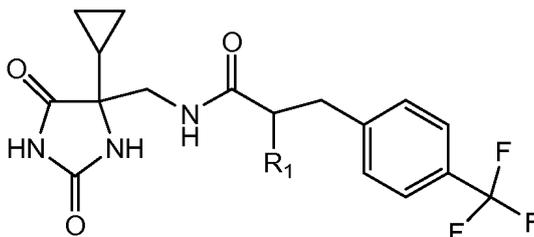
El objetivo de este estudio es determinar la respuesta del biomarcador plasmático ARGN en perros osteoarthríticos (OA) a un compuesto de la invención a través de un intervalo de dosis después de la administración oral diaria durante 21 días. Se admitieron dieciséis (16) perros de laboratorio adultos de raza Beagle \geq 8 años de edad con signos radiológicos de OA en la articulación o articulaciones de la cadera y 4 perros Beagle de control emparejados por edad.

Se recogieron muestras de sangre para las concentraciones plasmáticas de ARGN basales de todos los perros los días 30, 28 y 26 antes de comenzar la administración de la dosis. Los 16 perros con OA se aleatorizaron en bloque por sus concentraciones plasmáticas de ARGN basales promedio a 1 de 4 grupos de tratamiento: placebo, 0,1, 1 y 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2. Los 4 perros de control emparejados por edad sin OA se asignaron todos al grupo de tratamiento con placebo. Comenzando en el día 0, los perros recibieron la administración por sonda oral una vez al día del compuesto Ejemplo 2 en una solución/suspensión durante 3 semanas en función de su grupo de tratamiento asignado. Las muestras de sangre para la determinación de la concentración del ARGN plasmático y del compuesto del Ejemplo 2 se recogieron antes de la primera administración de la dosis y 3 veces por semana durante 4 semanas adicionales (día 28). Se recogieron muestras de sangre adicionales para la determinación de la concentración del ARGN plasmático y del compuesto del Ejemplo 2 antes de y 1, 2, 6, 12 y 24 horas después de la última administración de la dosis (Día 20). Las concentraciones plasmáticas de ARGN se determinaron por inmunoensayo usando un protocolo de ELISA sándwich y la concentración plasmática del compuesto Ejemplo 2 se determinó usando un procedimiento CL-EM/EM. Se calcularon estadísticas resumidas de las concentraciones del ARGN plasmático y del compuesto del Ejemplo 2 y se realizó un análisis farmacocinético no compartimental de las concentraciones del compuesto del Ejemplo 2.

Las concentraciones plasmáticas de ARGN se inhibieron de manera sensible a la dosificación con inhibiciones medias el Día 21 del 33,8 %, 70,7 % y 80,3 % después de la dosificación diaria con 0,1, 1 y 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2, respectivamente. La inhibición del ARGN en perros normales y perros con OA tratados con placebo fue comparativamente baja, variando del -1,30 % al 13,4 %. Las concentraciones ARGN no fueron sustancialmente diferentes entre perros normales y perros con OA tratados con placebo. Las concentraciones plasmáticas del compuesto del Ejemplo 2 aumentaron con la dosis de manera subproporcional y se alcanzaron rápidamente concentraciones en el estado estacionario. Es evidente que el aumento de las dosificaciones y la exposición sistémica del compuesto del Ejemplo 2 dio como resultado el aumento de la inhibición de concentraciones plasmáticas de ARGN. Por tanto, el compuesto del Ejemplo 2 inhibió su agreganasa diana en perros con OA de origen natural tras la administración oral una vez al día.

La invención se describe mediante las siguientes cláusulas.

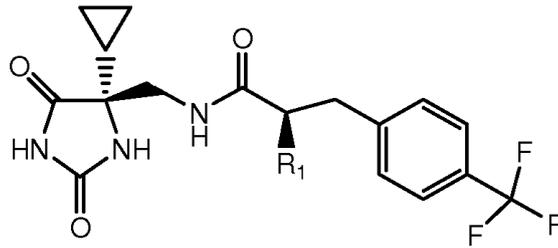
1. Un compuesto que tiene la fórmula:



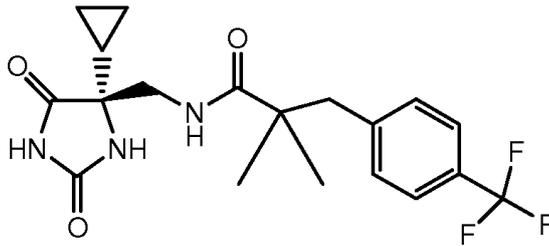
Fórmula I

- en la que R_1 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, dimetilo y ciclopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1 que tiene la fórmula:



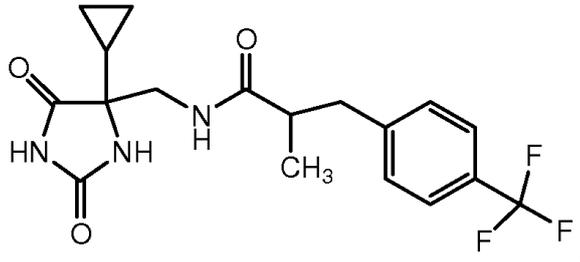
Fórmula Ia o



Fórmula Im

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1 que tiene la fórmula:

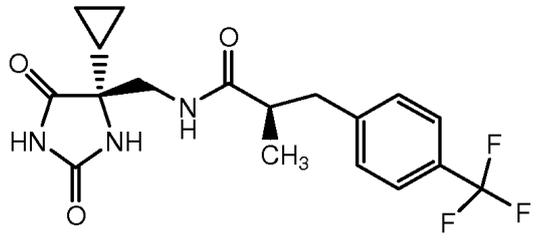


Fórmula Ib

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la cláusula 3 que tiene la fórmula:

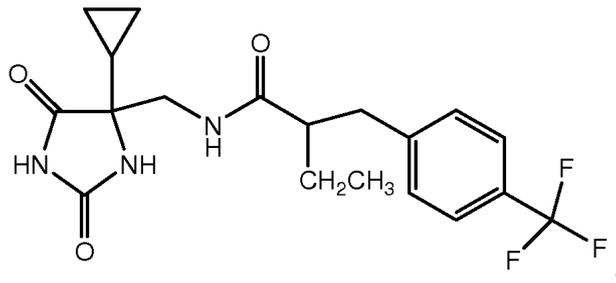


Fórmula Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

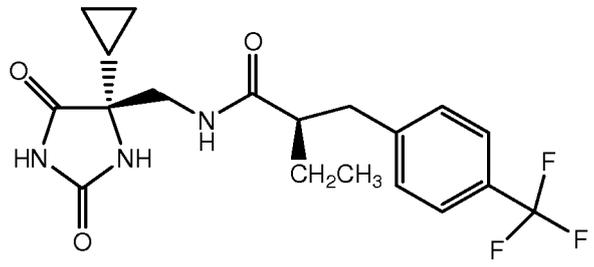
5. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1 que tiene la fórmula:



Fórmula Id

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

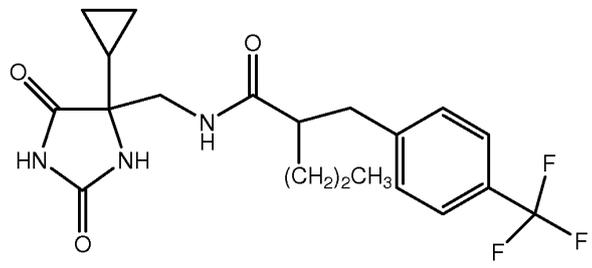
6. El compuesto de acuerdo con la cláusula 5 que tiene la fórmula:



Fórmula Ie

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

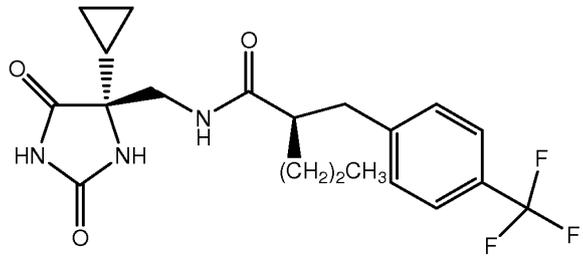
7. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1 que tiene la fórmula:



Fórmula If

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la cláusula 7 que tiene la fórmula:

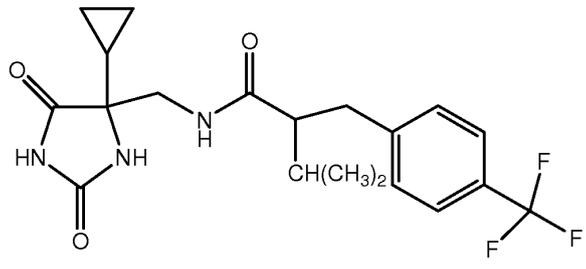


Fórmula Ig

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

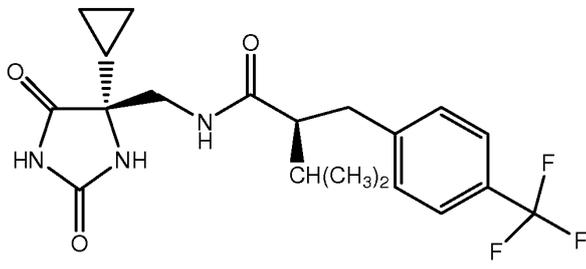
9. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1 que tiene la fórmula:



Fórmula Ih

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

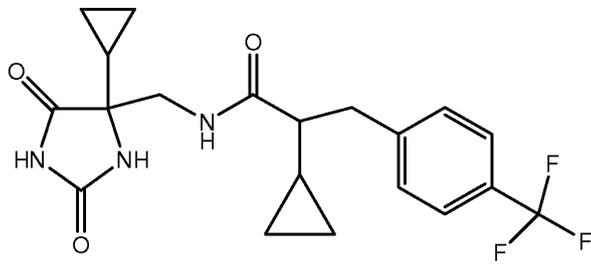
10. El compuesto de acuerdo con la cláusula 9 que tiene la fórmula:



Fórmula Ii

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

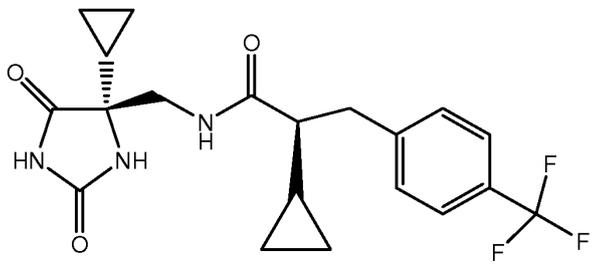
11. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1 que tiene la fórmula:



Fórmula Ij

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la cláusula 11 que tiene la fórmula:

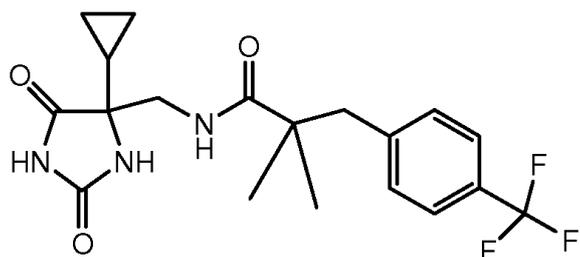


Fórmula Ik

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

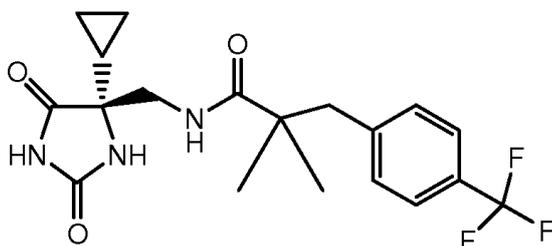
13. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1 que tiene la fórmula:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la cláusula 13 que tiene la fórmula:



Fórmula Im

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 16. La composición farmacéutica de la cláusula 15, en la que dicha composición incluye al menos un agente activo adicional.

17. La composición farmacéutica de la cláusula 15 o 16, en la que dicha composición es una composición farmacéutica humana.

18. La composición farmacéutica de la cláusula 15 o 16, en la que dicha composición es una composición veterinaria.

15 19. La composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 15 a 18, en la que dicha composición farmacéutica está adaptada para la administración oral.

20. La composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 15 a 19, en la que dicha composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, solución o suspensión.

20 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis.

23. Un compuesto para su uso de acuerdo con la cláusula 22, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar con al menos un agente activo adicional.

25 24. Un compuesto para su uso de acuerdo con la cláusula 22 o 23, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar a un ser humano.

25. Un compuesto para su uso de acuerdo con la cláusula 22 o 23, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar a un perro.

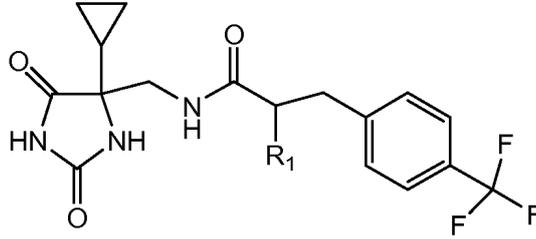
30 26. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 22 a 25, en el que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar por vía oral.

27. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 22 a 26, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar en un comprimido, cápsula, solución o suspensión.
- 5 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la erosión del cartílago.
29. Un compuesto para su uso de acuerdo con la cláusula 28, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar con al menos un agente activo adicional.
30. Un compuesto para su uso de acuerdo con la cláusula 28 o 29, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar a un ser humano.
- 10 31. Un compuesto para su uso de acuerdo con la cláusula 28 o 29, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar a un perro.
32. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 28 a 31, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar por vía oral.
- 15 33. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 28 a 32, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ha de administrar en un comprimido, cápsula, solución o suspensión.
34. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento.
35. El uso de la cláusula 34, en el que dicho medicamento es para el tratamiento de la artritis.
- 20 36. El uso de la cláusula 34 o 35, en el que dicho medicamento es para la inhibición de la erosión del cartílago.
37. El uso de cualquiera de las cláusulas 34 a 36, en el que dicho medicamento está adaptado para la administración oral.
38. El uso de cualquiera de las cláusulas 34 a 37, en el que dicho medicamento está en forma de un comprimido, cápsula, solución o suspensión.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

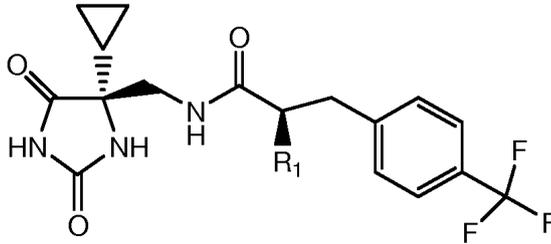


Fórmula I

en la que R₁ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, dimetilo y ciclopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

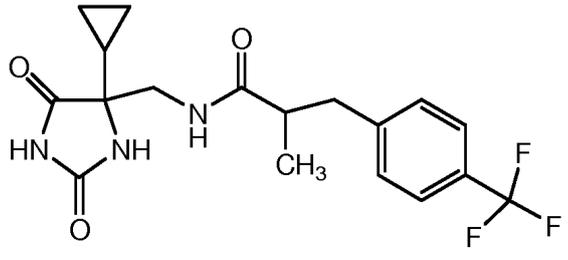
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



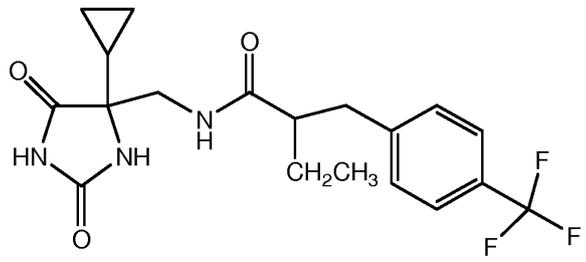
Fórmula Ia;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

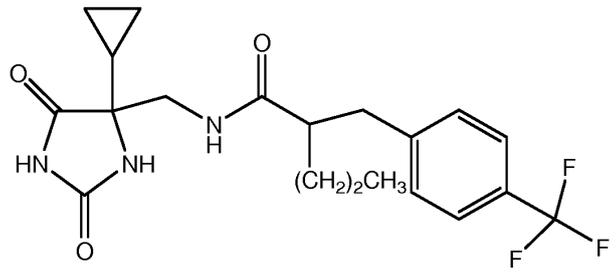
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



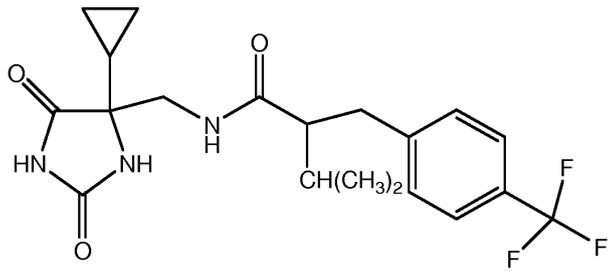
Fórmula Ib;



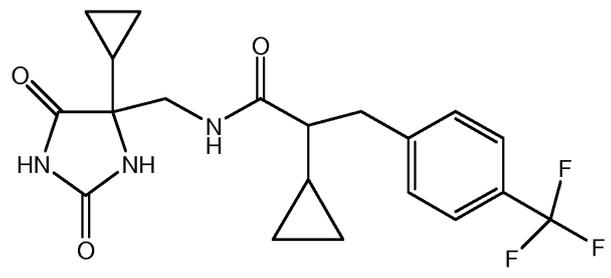
Fórmula Id;



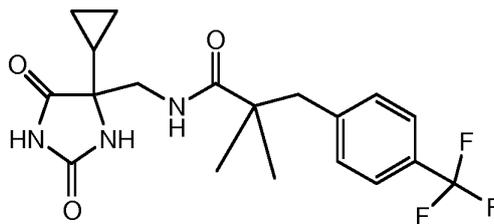
Fórmula If;



Fórmula Ih;



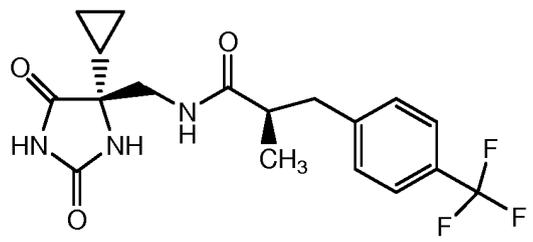
Fórmula Ij; o



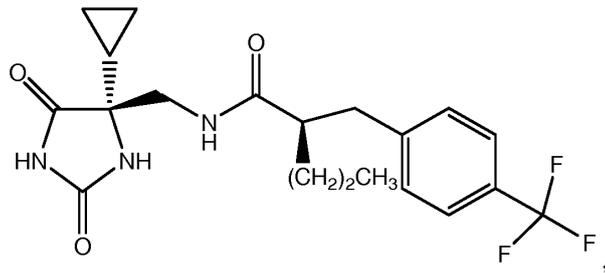
Fórmula Il;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

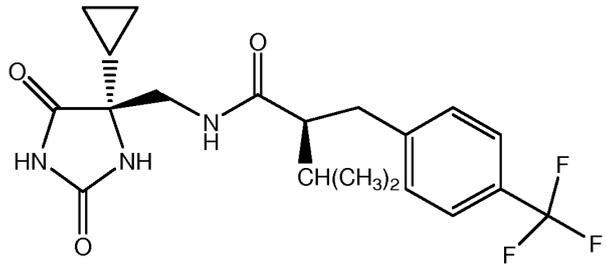
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene la fórmula:



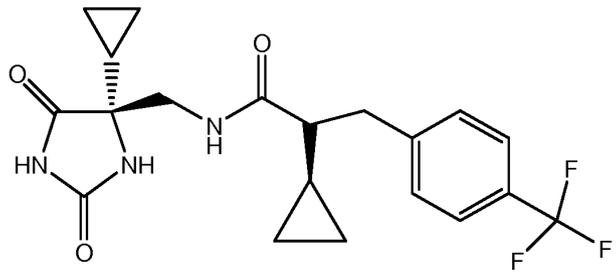
Fórmula Ic;



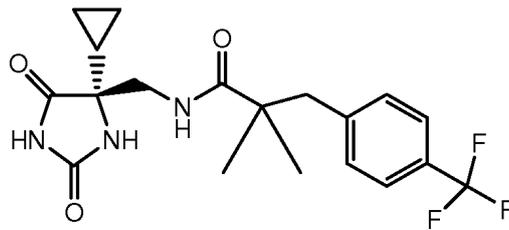
Fórmula Ig;



Fórmula Ii;



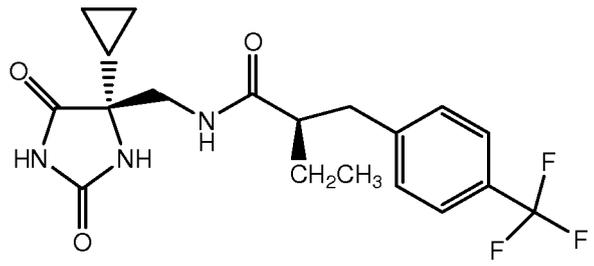
Fórmula Ik; o



Formula Im;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



Fórmula Ie

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicha composición farmacéutica está adaptada para la administración oral.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en la que dicha composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, solución o suspensión.

10 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la erosión del cartílago.