

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 649 964**

(51) Int. Cl.:

C07K 5/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2012 PCT/EP2012/000069**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12107153**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2012 E 12700091 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2673287**

(54) Título: **Derivados de aminoestatina para el tratamiento de la artrosis**

(30) Prioridad:

08.02.2011 EP 11000974

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.01.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

KLEIN, MARKUS;
TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;
GUEHRING, HANS y
LEUTHNER, BIRGITTA

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 649 964 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 de aminoestatina para el tratamiento de la artrosis

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, en particular, a medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos en cuyo desencadenamiento interviene la catepsina D, en particular, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de artrosis, lesiones condrales traumáticas artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.

Antecedentes de la invención

La artrosis es la enfermedad articular más extendida a nivel mundial y se encuentran indicios radiológicos de artrosis en la mayoría de personas de más de 65 años. A pesar de esta importancia fundamental para el sistema sanitario, hasta este momento las causas de la artrosis todavía no se han aclarado y las medidas preventivas eficaces todavía continúan siendo un objetivo lejano. La reducción de la cavidad articular (debido a la destrucción del cartílago articular) junto con alteraciones de los huesos subcondrales y la formación de osteofitos son las características radiológicas de la enfermedad. Para los pacientes, no obstante, la prioridad son los dolores (dolores en reposo nocturnos y relacionados con cargas) con la subsiguiente limitación funcional. Esto es también lo que lleva a los pacientes al aislamiento social con las correspondientes deuteropatías.

El concepto artrosis se refiere, según una definición no oficial en Alemania, a un «desgaste articular» que sobrepasa los niveles habituales de la edad. Se considera que las causas son un exceso de carga (peso corporal algo elevado), causas congénitas o traumáticas, como alineación incorrecta de las articulaciones, o también deformaciones óseas debidas a osteopatías como la osteoporosis. Asimismo, la artrosis puede originarse como consecuencia de otras enfermedades (artrosis secundaria), por ejemplo de una inflamación articular (artritis), o ir acompañada del desarrollo de derrames debido a sobrecargas (reacción inflamatoria secundaria) (artrosis activada). La literatura especializada angloamericana distingue entre la osteoartrosis (osteoarthritis [OA] en inglés), en la que la destrucción de las superficies articulares probablemente se debe fundamentalmente a efectos de carga, y la artritis (arthritis, rheumatoid arthritis [RA] en inglés), en la que tiene prioridad la degeneración articular debido a un componente inflamatorio.

Fundamentalmente, las artrosis se diferencian según su causa. La artrosis alcaponúrica se basa en un aumento de los depósitos de ácido homogentísico en las articulaciones en caso de la susodicha alcaponuria. En la artrosis hemofílica se presentan con regularidad hemorragias intraarticulares en caso de hemofilia (hemartrosis). La artrosis úrica se produce por el efecto mecánico de cristales de urato (ácido úrico) en los cartílagos sanos (W. Pschyrembel y col.: *Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und einem Anhang Nomina Anatomica*. Editorial Walter de Gruyter & Co, 253. Edición, 1977).

La displasia de las articulaciones representa la causa clásica de una artrosis. En el ejemplo de la cadera está claro que la zona más cargada mecánicamente en una posición fisiológica de cadera presenta una superficie claramente más grande que en el caso de una cadera displásica. Sin embargo, las cargas debidas a las fuerzas que actúan sobre la articulación son en su mayor parte independientes de la forma de la articulación. Se reparten fundamentalmente sobre la(s) zona(s) de carga principal(es). De esta manera, se produce una mayor carga por presión en una zona pequeña que en una zona más grande. Por lo tanto, en una cadera displásica la carga biomecánica por presión del cartílago articular es mayor que en una posición fisiológica de cadera. En general, se considera que este principio es la causa de la aparición frecuente de alteraciones artrósicas en las articulaciones de soporte que difieren de la forma anatómica ideal.

Si las consecuencias de una lesión son las responsables de un desgaste prematuro, se habla de una artrosis posttraumática. Como otras causas de una artrosis secundaria se habla de razones mecánicas, inflamatorias, metabólicas, químicas (quinolonas), tróficas, hormonales, neurológicas y genéticas. En la mayoría de casos, sin embargo, se declara como diagnóstico una artrosis idiopática en la que el médico expresa la aparente falta de una enfermedad causal (H. I. Roach y S. Tilley, *Bone and Osteoarthritis* F. Bronner y M. C. Farach-Carson (editores), editorial Springer, volumen 4, 2007).

Las causas medicamentosas de una artrosis pueden ser, por ejemplo, antibióticos del tipo inhibidores de gírase (fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, levofloxacino). En tejidos con una mala vascularización (cartílago articular hialino, tejidos de tendón), estos medicamentos provocan una complejación de iones magnesio, lo cual tiene como consecuencia que se producen lesiones irreversibles en el tejido conjuntivo. Normalmente estas lesiones son más marcadas en niños y jóvenes en fase de crecimiento. Las tendopatías y artropatías son efectos secundarios conocidos de esta clase de medicamentos. En adultos, según informaciones de farmacólogos y reumatólogos independientes, estos antibióticos provocan una desintegración fisiológica acelerada del cartílago articular hialino (M. Menschik y col., *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1997, págs. 2562-2565; M. Egerbacher y col., *Arch. Toxicol.* 73, 2000, págs. 557-563; H. Chang y col., *Scand. J. Infect. Dis.* 28, 1996, págs. 641-643; A. Chaslerie y col., *Therapie* 47, 1992, pág. 80).

También un tratamiento prolongado con fenprocumón puede favorecer una artrosis a causa de la reducción del grosor del hueso en caso de cargas de la estructura interna de la articulación.

Además de la edad, se conocen como factores de riesgo de la osteoartrosis las sobrecargas mecánicas, (micro)traumatismos, desestabilizaciones de la articulación provocadas por la pérdida de mecanismos de seguridad, así como factores genéticos. Sin embargo, no se han aclarado completamente ni el origen ni las posibilidades de intervención (H. I. Roach y S. Tilley, *Bone and Osteoarthritis* F. Bronner y M. C. Farach-Carson (editores), editorial Springer, volumen 4, 2007).

En una articulación afectada por artrosis el contenido de monóxido de nitrógeno aumenta temporalmente. De un modo similar, podría observarse a causa de una irritación mecánica elevada del tejido condral (P. Das y col., *Journal of Orthopaedic Research* 15, 1997, págs. 87-93. A. J. Farrell y col. *Annals of the Rheumatic Diseases* 51, 1992, págs. 1219-1222; B. Fermor y col., *Journal of Orthopaedic Research* 19, 2001, págs. 729-737), mientras que una estimulación mecánica moderada repercute de una forma más bien positiva. Con ello, los efectos de fuerza mecánica intervienen como causa en el avance de la osteoartrosis (X. Liu y col., *Biorheology* 43, 2006, págs. 183-190).

Fundamentalmente, la terapia de la artrosis persigue dos objetivos. Por un lado, la ausencia de dolor bajo una carga habitual y, por otro lado, impedir las limitaciones mecánicas o las alteraciones de una articulación. Estos objetivos no se pueden conseguir a largo plazo mediante un tratamiento del dolor como único método terapéutico sintomático, ya que con este tratamiento no se puede impedir el avance de la enfermedad. Si se quiere conseguir esto último, se debe detener la destrucción del cartílago. Puesto que en pacientes adultos el cartílago articular no se puede regenerar, es de suma importancia, además, la eliminación de factores patogénicos como displasias articulares o alineaciones incorrectas que provocan un aumento de cargas de presión puntuales del cartílago articular.

Finalmente, con la ayuda de medicamentos se intenta impedir o detener los procesos degenerativos en los tejidos condrales.

La matriz extracelular, que está compuesta en primer lugar de colágeno, proteoglucanos y agua, es fundamental para el estado funcional y, con ello, para la capacidad de resistencia frente a cargas del cartílago articular. Entre las enzimas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular se encuentran, en particular, las metaloproteínasas, las aggrecanasas y las enzimas catepsinas. Pero también otras enzimas pueden descomponer principalmente la matriz condral, como por ejemplo la plasmina, la calicreína, la elastasa de neutrófilos, la triptasa y la quimasa.

Las catepsinas pertenecen a la superfamilia papaína de las proteasas lisosomales. Las catepsinas participan en la proteólisis normal y en la transformación de proteínas diana y tejidos, así como en la iniciación de cascadas proteolíticas y activaciones de proenzimas. Además, participan en la expresión del CMH clase II (Baldwin (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90: 6796-6800; Mixuochi (1994) *Immunol. Lett.*, 43:189-193). En realidad, una expresión anómala de la catepsina puede provocar enfermedades graves. Así, se puede comprobar una expresión aumentada de catepsina en células cancerosas, por ejemplo en cáncer de mama, de pulmón, de próstata, de glioblastoma y de cabeza y cuello, y se puede demostrar que la catepsina está asociada con un éxito terapéutico insuficiente en cáncer de mama, de pulmón, de cabeza y cuello, así como en tumores cerebrales (Kos y col. (1998) *Oncol. Rep.*, 5:1349-1361; Yan y col. (1998) *Biol. Chem.*, 379:113-123; Mort y col.; (1997) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 29: 715-720; Friedrick y col. (1999) *Eur. J Cancer*, 35:138-144). Además, al parecer una expresión anómala de la catepsina está implicada en el desarrollo de enfermedades inflamatorias y no inflamatorias, como por ejemplo la artritis reumatoide y la osteoartrosis (Keyszer (1995) *Arthritis Rheum.*, 38:976-984).

El mecanismo molecular de la actividad de la catepsina no se ha esclarecido completamente. Por un lado, se ha descubierto que, por ejemplo, una expresión inducida de catepsina en células B cuyo suero se ha extraído protege de la apoptosis y que un tratamiento de las células con oligonucleótidos antisentido de la catepsina B induce una apoptosis (Shibata y col. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 251: 199-20; Isahara y col. (1999) *Neuroscience*, 91:233-249). Estos estudios sugieren un papel antiapoptótico de las catepsinas. Sin embargo, se encuentran en oposición total respecto a estudios previos que describen las catepsinas como mediadoras de la apoptosis (Roberts y col (1997) *Gastroenterology*, 113: 1714-1726; Jones y col. (1998) *Am. J. Physiol.*, 275: G723-730).

Las catepsinas se sintetizan como zimógenos inactivos en los ribosomas y se transfieren al sistema lisosomal. Tras la disociación proteolítica del propéptido N terminal aumenta la concentración de catepsina en el medio ácido de los lisosomas hasta 1 mM y los lisosomas liberan las catepsinas hacia el medio extracelular.

Entre las catepsinas se distinguen las cisteína catepsinas B, C, H, F, K, L, O, S, V y W, las aspartil catepsinas D y E y la serina catepsina G.

Ejemplos de inhibidores de catepsina en el desarrollo clínico son inhibidores de catepsina K para el tratamiento de la artrosis e inhibidores de catepsina S para el tratamiento de la artritis, del dolor neuropático y la psoriasis.

- Entre las aspartil proteasas también se encuentran, además de la catepsina D, la aspartil proteasa VIH (proteasa VIH-1), la renina, la pepsina A y C, BACE (Asp2, memapsina), la plasmeprina y las aspartil hemoglobinas (Takahashi, T. y col., Ed. Aspartic Proteinases Structure, Function, Biology and Biomedical Implications (Plenum Press, Nueva York, 1995), Adams, J. y col., Ann. Rep. Med. Chem. 31, 279-288, 1996; Edmunds J. y col., Ann. Rep. Med. Chem. 31, 51-60, 1996; Miller, D. K. y col., Ann. Rep. Med. Chem. 31, 249-268, 1996). La catepsina D participa normalmente en la degradación de proteínas intracelulares o fagocitadas y por ello desempeña un papel importante en el metabolismo proteico (Helseth, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 3302-3306, 1984), en el catabolismo proteico (Kay, y col., Intracellular Protein Catabolism (eds. Katunuma, y col., 155-162, 1989) y en el procesamiento de antígenos (Guagliardi, y col., Nature, 343, 133-139, 1990; Van Noort, y col., J. Biol. Chem., 264, 14159-14164, 1989).
- Los niveles elevados de catepsina D se han relacionado con una serie de enfermedades. Así, los niveles elevados de catepsina D están en correlación con pronósticos malos en caso de cáncer de mama y con invasión celular elevada y riesgo elevado de metástasis, así como un tiempo de supervivencia menor sin recidivas tras la terapia y una tasa de supervivencia más reducida en conjunto (Westley B. R. y col., Eur. J. Cancer 32, 15-24, 1996; Rochefort, H., Semin. Cancer Biol. 1:153, 1990; Tandon, A. K. y col., N. Engl. J. Med. 322, 297, 1990). La tasa de secreción de catepsina D en caso de cáncer de mama se obtiene a través de una sobreexpresión del gen y a través de un procesamiento modificado de la proteína. Unos niveles elevados de catepsina D y de otras proteasas, como por ejemplo colagenasa, fabricada en las inmediaciones de un tumor en crecimiento, podrían incluso degradar la matriz extracelular alrededor del tumor y por ello provocar el desprendimiento de células tumorales y la invasión de nuevos tejidos a través del sistema linfático y sanguíneo (Liotta L. A., Scientific American Feb:54, 1992; Liotta L. A. y Stetler-Stevenson W. G., Cancer Biol. 1:99, 1990; Liaudet E., Cell Growth Differ. 6:1045-1052, 1995; Ross J. S., Am. J. Clin. Pathol. 104:36-41, 1995; Dickinson A. J., J. Urol. 154:237-241, 1995).
- Además, la catepsina D está relacionada con alteraciones degenerativas del cerebro, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. Así, la catepsina D está asociada con la descomposición del precursor de la proteína β -amiloide o de un precursor mutante que aumenta la expresión de la proteína amiloide en las células transfectadas (Cataldo, A. M. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 87:3861, 1990; Ladrón, U. S. y col., J. Biol. Chem. 269:18422, 1994, Evin G., Biochemistry 34:14185-14192, 1995). La proteína β -amiloide, que resulta de la proteólisis del precursor de la proteína β -amiloide, provoca la formación de placas en el cerebro y parece ser la responsable del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. También se han encontrado niveles elevados de catepsina D en el líquido cefalorraquídeo de pacientes de Alzheimer y pudo demostrar una elevada actividad proteolítica de la catepsina D frente al precursor mutante de la proteína β -amiloide (Schwager, A. L., y col. J. Neurochem. 64:443, 1995). Además, se mide un aumento significativo de la actividad de la catepsina D en biopsias de pacientes con la enfermedad de Huntington (Mantle D., J. Neurol. Sci. 131:65-70, 1995).
- En la manifestación de una artrosis, la catepsina D probablemente desempeña un papel fundamental en varios niveles. Así, se miden niveles más elevados de ARNm de catepsina D en perros con artrosis espontánea en comparación con perros sanos en el cartílago articular del cóndilo de cadera (Clements D. N. y col., Arthritis Res. Ther. 2006; 8(6):R158; Ritchlin C. y col., Scand. J. Immunol. 40:292-298, 1994). También Devauchelle V. y col. (Genes Immun. 2004, 5(8):597-608) muestran tasas de expresión diferentes de catepsina D en pacientes humanos en caso de artrosis en comparación con la artritis reumatoide (véase también Keyszer G. M., Arthritis Rheum. 38:976-984, 1995). La catepsina D también parece estar implicada en el caso de mucolipidosis (Kopitz J., Biochem. J. 295, 2:577-580, 1993).
- La endopeptidasa lisosomal catepsina D es la proteinasa más extendida en los condrocitos (Ruiz-Romero C. y col., Proteomics. 2005, 5(12):3048-59). La actividad proteolítica de la catepsina D se ha demostrado además en líquidos sinoviales cultivados de pacientes con osteoartrosis (Bo G. P. y col., Clin. Rheumatol. 2009, 28(2):191-9) y también en tejidos de sinovectomía de pacientes con artritis reumatoide se encuentra una elevada actividad proteolítica (Taubert H. y col., Autoimmunity. 2002, 35(3):221-4). Lorenz y col. (Proteomics. 2003, 3(6):991-1002) también escriben que no se ha estudiado con detalle ni la aspartil proteasa catepsina D lisosomal y secretada en contraste con las catepsinas B y L ni con respecto a la artritis y artrosis, sin embargo, Lorenz y col. han encontrado niveles proteicos más elevados de catepsina D en tejidos sinoviales de pacientes con artrosis en comparación con pacientes con artritis reumatoide.
- Gedikoglu y col. (Ann. Rheum. Dis. 1986, 45(4):289-92) han podido demostrar igualmente una actividad proteolítica elevada de catepsina D en tejidos sinoviales y Byliss y Ali (Biochem. J. 1978, 171(1):149-54) en el cartílago de pacientes con artrosis.
- En la artrosis se produce una reducción del valor de pH en las zonas que delimitan el cartílago. Esta reducción del valor de pH tiene una importancia crucial para entender los procesos catabólicos del cartílago.
- En la artrosis también se encuentra una correlación directa del valor de pH reducido en el tejido articular y la gravedad y la evolución de la enfermedad. A un valor de pH de 5,5 se produce una autodigestión del cartílago. Esto se puede inhibir casi completamente en cultivos de explantes (por ejemplo, de ratón, bóvilo o humano) mediante pepstatina o ritonavir. Esto sugiere un papel fundamental, si no incluso un papel clave, de la catepsina D en la artrosis, ya que la pepstatina inhibe las aspartil proteasas con una excepción – BACE1 - y hasta ahora solo se han identificado estas dos

aspartil proteasas en los tejidos condrales. Así, Bo G. P. y col. (Clin. Rheumatol. 2009, 28(2):191-9) también describen el importante papel de la catepsina D en las alteraciones patológicas de las articulaciones.

El inhibidor de aspartil proteasas más conocido es la pepstatina, un péptido que se aisló originalmente de un cultivo de *Streptomyces*. La pepstatina es eficaz frente a pepsina, catepsina y renina. Por eso, muchos inhibidores de aspartil proteasas se han basado en el modelo de la estructura de la pepstatina (patente de EE. UU. núm. 4.746.648; Umezawa, H, y col., J Antibiot (Tokio) 23:259-62, 1970; Morishima, H., y col., J. Antibiot. (Tokio) 23:263-5, 1970; Lin, Ty y Williams, H R., J. Biol. Chem. 254: 11875-83, 1979; Jupp, R A, y col., Biochem. J. 265:871-8, 1990; Agarwal, N S y Rich, D H, J. Med. Chem. 29:2519-24, 1986; Baldwin, E T, y col., Proc. Natl. Acad. Sci., EE. UU 90: 6796-800, 1993; Francis, S E y col., EMBO J 13: 306-17, 1994).

Las aspartil proteasas o la catepsina D se describen con frecuencia como proteínas diana de principios activos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, demencia, alzhéimer, cáncer, malaria, infección por VIH y enfermedades del sistema cardiocirculatorio y vascular y se revelan inhibidores de aspartil proteasas o catepsina D para el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo, en los documentos WO 2009013293, EP 1987834, EP 1872780, EP 1867329, EP 1745778, EP 1745777, EP 1745776, WO 1999002153, WO 1999055687, US 6150416, WO 2003106405, WO 2005087751, WO 2005087215, WO 2005016876, US 2006281729, WO 2008119772, WO 2006074950, WO 2007077004, WO 2005049585, US 6251928 y US 6150416.

Se conocen inhibidores peptídicos de aspartil proteasa, en particular inhibidores de renina o moduladores del sistema renina-angiotensina, por ejemplo, a partir de los documentos EP 77028, EP 161588, EP 337334 y EP 198271.

Se conocen inhibidores peptídicos de catepsina D para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, artritis, en particular artritis reumatoide, a partir de la patente de EE. UU. 3971736. Se conocen inhibidores peptídicos de catepsina D y plasmepsina para el tratamiento de malaria y alzhéimer y para evitar la invasión y metastatización de células cancerosas a partir, por ejemplo, de la patente de EE. UU. 5849691.

Los inhibidores de catepsina D conocidos y los dos compuestos modelo pepstatina y ritonavir inhiben con eficacia la actividad de la catepsina D, sin embargo presentan una selectividad muy reducida frente a otras aspartil proteasas. El papel del sistema renina-angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés) en la regulación de la tensión arterial y del contenido de líquido y electrolitos (Oparyl, S. y col., N. Engl. J. Med. 1974; 291:381-401/446-57) y la eficacia de los inhibidores de renina y pepsina en enfermedades del sistema cardiocirculatorio y vascular es suficientemente conocido y, por tanto, en particular en la aplicación oral o sistémica de estos inhibidores poco selectivos de catepsina D se debe contar con numerosos efectos secundarios y también en la aplicación local se debe contar con complicaciones sistémicas debido a la difusión de los compuestos. Además, precisamente los compuestos peptídicos presentan una estabilidad baja y por eso no entran en consideración para una administración oral o sistémica.

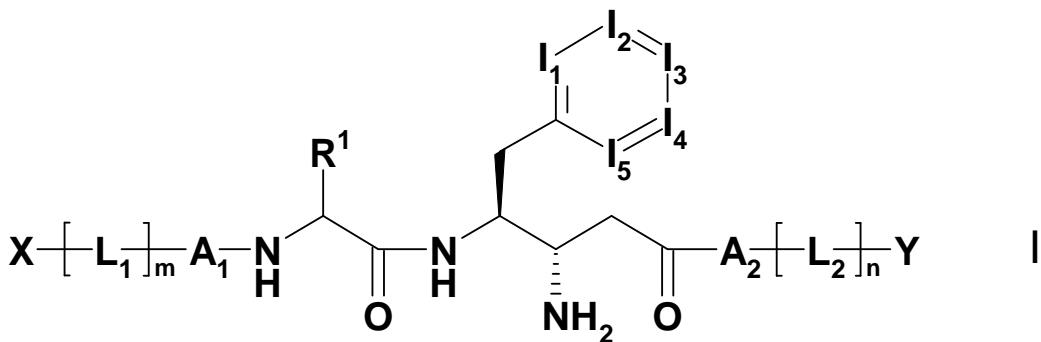
La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

La tarea de la presente invención era, en particular, encontrar nuevos principios activos y, de forma especialmente preferente, nuevos inhibidores de catepsina D que pudieran emplearse para la prevención y el tratamiento de la artrosis y, en particular, que presentaran una elevada selectividad frente a la catepsina D en comparación con la renina y la pepsina. Además, se debían descubrir nuevos inhibidores de catepsina D que al menos fueran suficientemente estables para su aplicación local o intraarticular.

Resumen de la invención

Sorprendentemente se ha descubierto que los derivados de aminoestatina según la invención inhiben la catepsina D con una elevada eficacia y, por lo tanto, presentan una elevada selectividad para la catepsina D en comparación con la renina y la pepsina y, con ello, se debe contar con unos efectos secundarios mínimos en su aplicación para el tratamiento de la artrosis. Además, los compuestos según la invención presentan una estabilidad suficientemente buena en el líquido sinovial, de modo que son adecuados para la aplicación intraarticular y, con ello, para el tratamiento de la artrosis. De una forma igualmente sorprendente se ha demostrado que los derivados de aminoestatina según la invención pueden reducir, en función de la dosis, una hiperalgesia térmica debida a una inflamación.

La invención se define en las reivindicaciones. La publicación se refiere a derivados de aminoestatina de la fórmula general I



en la que

I₁, I₂, I₃, I₄, I₅ son independientemente entre ellos N o CR',

- 5 T es un fenilo o naftilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R, o un heterociclo de uno o dos ciclos saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S que puede estar sustituido una, dos o tres veces con R, =S, =NR' y/o =O,
- 10 R¹ es un alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, T, Hal, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, grupos -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂R', -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH y/o también de 1 a 20 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, T, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃ y/o NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, grupos -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂R', -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH y/o también de 1 a 11 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,
- 15 A₁ representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos, -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- o -NRSO₂-,
- 20 A₂ representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos,
- 25 L₁ es un enlace simple o -CRR'-,
- 30 L₂ es un enlace simple, -CRR'-, -NR-, -NRCR'R- o -NRCRR'CRR'-,
- 35 X, Y son H, T, un alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C no sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', NRSO₂R' y/o NRCOR' en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NR, grupos -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R', -COO-, -CONR-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también de 1 a 20 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o un alquilo cíclico lineal o ramificado con 3-7 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', NRSO₂R' y/o NRCOR' en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NR, grupos -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R', -COO-, -CONR-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también de 1 a 11 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,
- 40 R, R' son independientemente entre ellos H, un alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, T, Hal, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃ y/o NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, grupos -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂R', -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH y/o también de 1 a 20 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃ y/o NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar

sustituidos por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, grupos -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃- y/o por grupos -CH=CH y/o también de 1 a 11 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

- m es 0 – 4,
 5 n es 0 – 2 y
 Hal es F, Cl, Br o I,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Un objeto preferido de la publicación son todos los compuestos de fórmula I mencionados en los que

- 10 R¹ es etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, tetrahidro-furan-3-ilo, tetrahidro-furan-2-ilo, ciclopentilo, pentilo, metilsulfanilmethyl, etilsulfanilmethyl, 2-metilsulfaniletilo o 1-metilsulfaniletilo,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 Otro objeto preferido de la publicación son todos los compuestos de fórmula I mencionados en los que

- A₁ representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos seleccionados del grupo compuesto por alanina, glicina, ciclopripilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmethylglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilanina, O-metil-serina, O-etyl-serina, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- y -NRSO₂-,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Otro objeto preferido de la publicación son todos los compuestos de fórmula I mencionados en los que

- 25 A₂ representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos seleccionados del grupo compuesto por alanina, glicina, ciclopripilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmethylglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilanina, O-metil-serina y O-etyl-serina,

- 30 así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I en los que

- R¹ es etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopripilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, tetrahidro-furan-3-ilo, tetrahidro-furan-2-ilo, ciclopentilo, pentilo, metilsulfanilmethyl, etilsulfanilmethyl, 2-metilsulfaniletilo o 1-metilsulfaniletilo,

- A₁ representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos seleccionados del grupo compuesto por alanina, glicina, ciclopripilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmethylglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilanina, O-metil-serina, O-etyl-serina, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- y -NRSO₂- y

- A₂ representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos seleccionados del grupo compuesto por alanina, glicina, ciclopripilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmethylglicina, 2-

metilsulfaniletiglicina, 1-metilsulfaniletiglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilanina, O-metil-serina y O-etil-serina,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 También se publican todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

A₁ representa dos restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

También se publican todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

10 A₁ representa dos restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos seleccionados del grupo compuesto por valina y leucina,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

También se publican todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

15 A₁ representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos que presentan su configuración S,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

También se publican todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

20 X es T

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

También se publican todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

A₁ es 0 y

25 X es T

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

También se publican todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

30 A₂ representa de 0 a 2 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos que presentan su configuración S y

X es T

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

35 Un objeto especialmente preferido de la presente publicación son todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

R¹ es etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, ciclobutilo o terc-butilo,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Un objeto muy especialmente preferido de la presente publicación son todos los compuestos de fórmula 1 mencionados en los que

5 R¹ es etilo o iso-propilo,

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Se prefieren muy especialmente los siguientes compuestos de fórmula I:

- 10 a.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-butiril-amino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- b.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoil-amino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- c.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-5-fenil-pentanoil-amino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- 15 d.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- e.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etyl)-amida
- 20 f.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etyl]-amida
- g.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 25 h.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(naftalen-1-iloxy)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- i.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(3-metanosulfonilamino-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- j.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 30 k.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-3-fenil-propionilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- l.) 1-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-ciclopropan-carboxilato de etilo
- m.) (2S,3S)-2-[(S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-1-(S)-oxo-pentilamino]-3-metil-pentanoato de metilo
- 35 n.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-4-metil-pentanoato de metilo
- o.) (S)-2-[(S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-fenil-propionilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 40 p.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo

- q.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-(3-fenil-propionilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- r.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-4-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- 5 s.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-2-(3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- t.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- 10 u.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- v.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- w.) ácido (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butírico
- 15 x.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de ((1S,2S)-2-metil-1-fenetilcarbamoil-butil)-amida
- y.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbamoil)-butil]-amida
- 20 z.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- aa.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-butil]-amida
- bb.) (S)-2-[(S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-naftalen-1-il-propionilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 25 cc.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de ((1S,2S)-1-bencilcarbamoil-2-metil-butil)-amida
- dd.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-2-metil-butil]-amida
- 30 ee.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3,3-dimetil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- ff.) ácido (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butírico
- gg.) ácido (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-2-(3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butírico
- 35 hh.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- ii.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(S)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-etil]-amida
- 40 jj.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-2-metil-1-(3-metil-butilcarbamoil)-butil]-amida
- kk.) ácido (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(1S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butírico

- II.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (2,6-dietil-fenil)-amida
- mm.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etyl-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- 5 nn.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-(4-fenil-butirilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (2,6-dietil-fenil)-amida
- oo.) 3-(S)-amino-4-[(S)-(2S,3S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino]-5-fenil-pentanoato de [(2S,3S)-1-[1-((S)-hidroximetil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-butil]-amida
- pp.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-2-(3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- 10 qq.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(S)-2-metil-1-(piridin-3-iloxyimetoil)-propil]-amida
- rr.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(S)-1-(2,4-difluoro-fenoxyimetoil)-2-metil-propil]-amida
- 15 ss.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (S)-1-(2,4-difluoro-fenoxyimetoil)-2-metil-propil]-amida
- tt.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (1-bencil-2-fenil-etyl)-amida
- uu.) [(S)-1-((S)-1-((1S,2S)-2-amino-1-bencil-3-[(S)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-2-naftalen-1-il-etylcarbamoil]-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil)-2-fenil-etyl]-carbamoilato de terc-butilo
- 20 vv.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-fenil-propionilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etyl-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- ww.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-2-[(S)-2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-3-metil-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etyl-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- 25 xx.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-fenil-propionilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- yy.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- zz.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-fenilacetilamino-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- 30 aaa.) N-[(S)-1-1-((S)-(S)-2-(S)-amino-1-bencil-3-[(1S,2S)-1-(1-etyl-propilcarbamoil)-2-metil-butilcarbamoil]-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-4-trifluorometoxi-benzamida
- bbb.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-2-[(S)-2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-3-metil-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- 35 ccc.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-pentanoilamino-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- ddd.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-fenilacetilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etyl-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- eee.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-pentanoilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etyl-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- 40 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los restos de aminoácidos antes mencionados y que figuran a continuación representan los restos de los siguientes aminoácidos:

- aminoácidos naturales: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina

5 - aminoácidos no naturales como, por ejemplo, ciclopripoglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmetilglicina, 2-metilsulfaniletiglicina, 1-metilsulfaniletiglicina, norvalina, ácido aminobutírico, terc-leucina, norleucina, naftilanina, O-metil-serina, O-etyl-serina y similares

10 En la medida que los aminoácidos antes mencionados puedan aparecer en varias formas enantioméricas, anteriormente y a continuación se incluyen todas estas formas y también sus mezclas (por ejemplo, las formas DL).

Asimismo, las siguientes abreviaturas tienen el siguiente significado:

Boc terc-butoxicarbonilo

CBZ benciloxicarbonilo

DNP 2,4-dinitrofenilo

15 FMOC 9-fluorenilmetoxicarbonilo

imi-DNP 2,4-dinitrofenilo en la posición 1 del anillo de imidazol

OMe éster metílico

POA fenoxiacetilo

DCCI diciclohexilcarbodiimida

20 HOBt 1-hidroxibenzotriazol

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

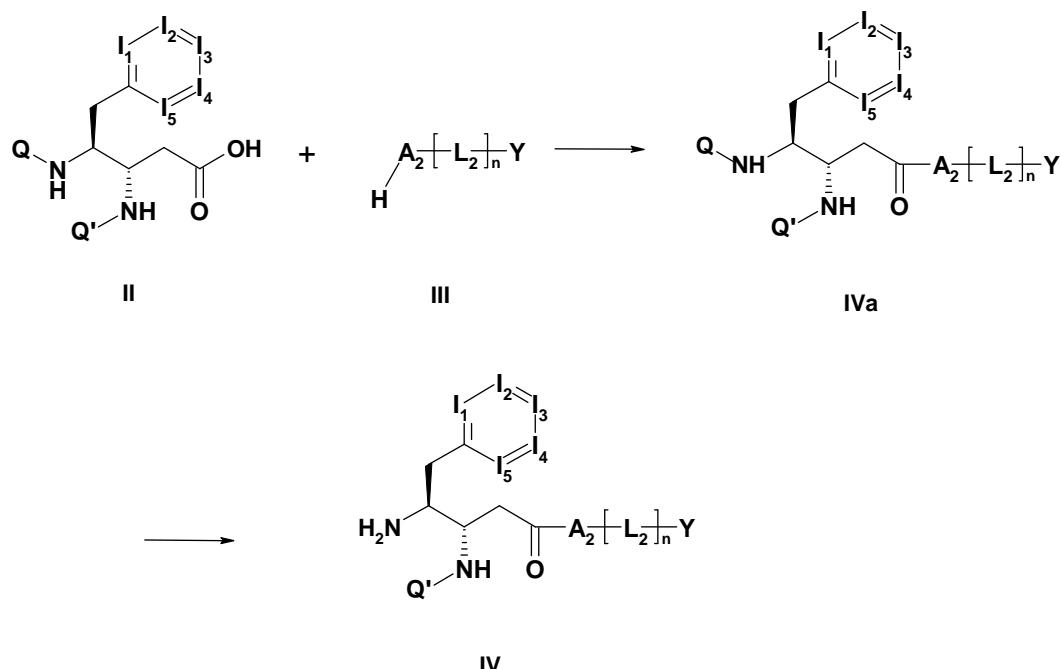
Alquilo es una cadena de hidrocarburo no ramificada (lineal), ramificada o cíclica y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A representa preferentemente metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc- butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1- , 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etylpropilo, hexilo, 1- , 2- , 3- o 4-metilpentilo, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etylbutilo, 1-etyl-1-metilpropilo, 1-etyl-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineales o ramificados, más preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

Alquilo cíclico o cicloalquilo representa preferentemente (A es cíclico, así que representa) preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

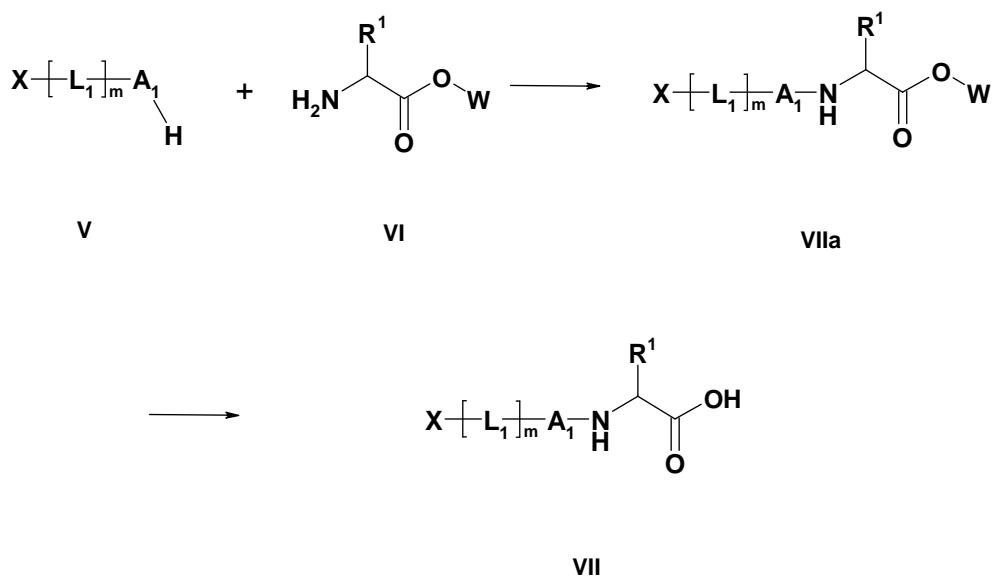
30 Heterociclo de uno o dos anillos saturado, insaturado o aromático representa preferentemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-triadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-triadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-triadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados y representan también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo,

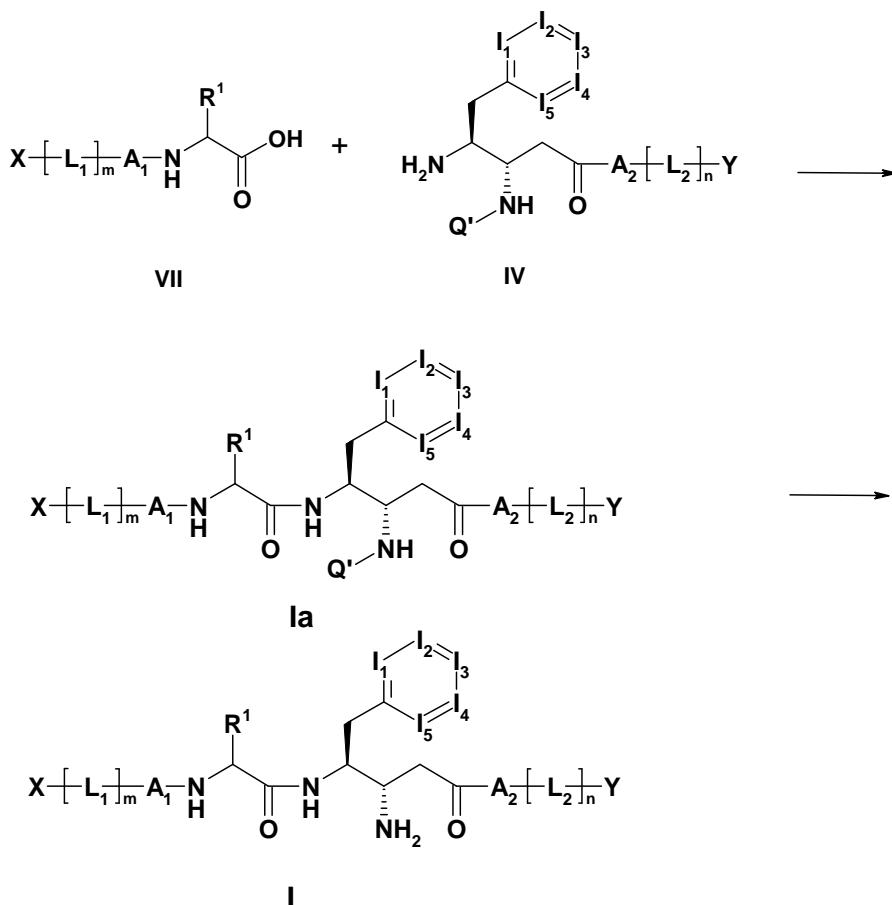
- 5 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etylendioxifenilo, 3,4-etylendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendoxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendoxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, más preferentemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.
- 10 Heterociclo representa también, por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo o 2-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-on-2-ilo.
- 15 De acuerdo con la invención son también todas las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles de estos compuestos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 20 El objeto de la invención está constituido también por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y por los solvatos de estos compuestos.
- 25 Los compuestos según la invención de fórmula I pueden ser quirales debido a su estructura molecular y, por consiguiente, pueden presentarse en distintas formas enantioméricas. Pueden, por lo tanto, presentarse en forma racémica o en una forma ópticamente activa. Puesto que la eficacia farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos según la invención puede ser distinta, puede ser conveniente utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o también ya los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos, mediante los métodos químicos o físicos conocidos por el especialista, o utilizarse ya como tales en la síntesis.
- 30 Se entenderá por derivados farmacéutica o fisiológicamente compatibles, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, así como los compuestos llamados profármacos. Se entenderá por profármacos compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo (véanse también los grupos protectores de amino e hidroxi a continuación), azúcares u oligopéptidos que en el organismo se disocian o se liberan rápidamente para dar los compuestos eficaces según la invención. Entre estos se encuentran también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67.
- 35 Se entenderá por solvatos de los compuestos de la fórmula I, los compuestos de adición de moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos de fórmula I que se formen 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 alcoholos como, por ejemplo, metanol o etanol.
- 40 También son objeto de la invención las mezclas de los compuestos de fórmula I según la invención, por ejemplo las mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera especialmente preferente se trata de mezclas de dos compuestos estereoisoméricos.
- 45 También es objeto de la invención un procedimiento para la elaboración de los compuestos de la fórmula I caracterizado por que
- a) un compuesto de fórmula II, en el que I_1 , I_2 , I_3 , I_4 e I_5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Q y Q' representan grupos protectores de amino perpendiculares entre sí, reacciona con un compuesto de fórmula III, en el que Y, L_2 , n y A_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con la formación de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del compuesto de fórmula II y el grupo amino del compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula IVa y el compuesto de fórmula IVa se transforma en un compuesto de fórmula IV mediante la disociación del grupo protector Q,



y un compuesto de fórmula V, en el que X, L₁, m y A₁ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, reacciona con un compuesto de fórmula VI, en el que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y W representa un grupo protector de ácido, con la formación de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del compuesto de fórmula V y el grupo amino del compuesto de fórmula VI para obtener un compuesto de fórmula VIIa y el compuesto de fórmula VIIa se transforma en un compuesto de fórmula VII mediante la dissociación del grupo protector W.



y un compuesto de fórmula VII, en el que X, L₁, m, A₁ y R¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, reacciona con un compuesto de fórmula IV, en el que I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, Y, L₂, n y A₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Q' es un grupo protector de amino, con la formación de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del compuesto de fórmula VII y el grupo amino del compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula la y el compuesto de fórmula la se transforma en un compuesto de fórmula I mediante la disociación del grupo protector Q',



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

5 Los acoplamientos peptídicos para obtener VIIa y IVa se llevan a cabo, por ejemplo, con ayuda de DAPECI como reactivo de acoplamiento, el acoplamiento para obtener la se lleva a cabo, por ejemplo, con ayuda de un acoplamiento con HATU. Otros métodos de acoplamiento para la formación de un enlace peptídico son conocidos por el especialista. 10 El grupo protector de amino Q de los compuestos de fórmula IVa, por ejemplo un grupo protector BOC, se disocia del compuesto de fórmula IVa, por ejemplo, mediante HCl/dioxano o ATFA/DCM en las condiciones adecuadas. Igualmente, el grupo protector de amino Q' de los compuestos de fórmula la, por ejemplo un grupo protector Z, se disocia del compuesto de fórmula la mediante hidrogenólisis en las condiciones adecuadas, por ejemplo en presencia de Pd/C. Otros grupos protectores, por ejemplo en los grupos carboxilo, por ejemplo carboxilatos de bencilo, en otras partes de la molécula se disocian, por ejemplo, mediante hidrogenólisis en presencia de Pd/c para obtener, por ejemplo en el caso del éster bencílico, el ácido carboxílico libre.

15 También es posible llevar a cabo las reacciones cada una paso a paso y modificar el orden de conexión de los componentes adaptando la idea de grupos protectores.

Por regla general, los productos de partida o los compuestos de partida son conocidos. Si son nuevos, se pueden elaborar según métodos ya conocidos.

Si así se desea, los productos de partida también pueden elaborarse *in situ* de forma que no sea necesario aislarlos de la mezcla de la reacción, sino que puedan transformarse inmediatamente para obtener los compuestos de la fórmula I.

20 Preferentemente los compuestos de fórmula I se obtienen liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular, mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis. Los productos de partida preferidos para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellos que, en lugar de uno o varios grupos libres amino, carboxilo y/o hidroxilo, contienen los correspondientes grupos protectores de amino, carboxilo y/o hidroxilo, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está unido a un átomo de N llevan un grupo protector de amino. Además, se prefieren productos de partida que, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, llevan un grupo protector de hidroxilo. Además, se prefieren

25

productos de partida que, en lugar de un grupo carboxilo libre, llevan un grupo protector de carboxilo. También pueden estar presentes en la molécula del producto de partida varios grupos protectores de amino, carboxilo y/o hidroxilo iguales o distintos. En caso de que los grupos protectores presentes sean distintos entre sí, en muchos casos se pueden disociar selectivamente.

5 El término «grupo protector de amino» es ampliamente conocido y se refiere a los grupos capaces de proteger (bloquear) un grupo amino frente a transformaciones químicas pero que pueden eliminarse fácilmente una vez realizada la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Son grupos típicos, en particular, grupos acilo no sustituidos o sustituidos, además de grupos arilo sustituidos o no sustituidos (p. ej. 2,4-dinitrofenilo) o grupos aralquilo (p. ej. bencilo, 4-nitrobencilo, trifenilmetilo). Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción o serie de reacciones deseadas, por lo demás su tipo y tamaño no son críticos, si bien se prefieren aquellos con 1 a 20 átomos de C, en particular aquellos con 1 a 8 átomos de C. El término «grupo acilo» debe comprenderse en el sentido más amplio posible en relación con el presente procedimiento. Comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcoxícarbonilo, ariloxicarbonilo y, sobre todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de este tipo de grupos acilo el alcanoilo como acetilo, propionilo, butirilo, aralcanoilo como fenilacetilo, aroilo como benzoilo o toluiilo, arioxialcanoilo como fenoxiacetilo, alquioxícarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo, aralquioxícarbonilo como CBZ, 4-metoxibenciloxicarbonilo o FMOC. Son grupos acilo preferidos CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

20 El término «grupo protector de ácido» o «grupo protector de carboxilo» también es ampliamente conocido y se refiere a grupos capaces de proteger un grupo COOH frente a transformaciones químicas pero que pueden eliminarse fácilmente una vez realizada la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Es típico el uso de ésteres en lugar de los ácidos libres, por ejemplo de ésteres de alquilo sustituidos y no sustituidos (como metilo, etilo, terc-butilo y sus derivados sustituidos), de ésteres de bencilo o ésteres de sililo sustituidos o no sustituidos. El tipo y tamaño de los grupos protectores de ácido no es crítico, si bien se prefieren aquellos con 1 a 20, en particular con 1 a 10 átomos de C.

30 El término «grupo protector de hidroxilo» también es ampliamente conocido y se refiere a grupos capaces de proteger un grupo hidroxilo frente a transformaciones químicas pero que pueden eliminarse fácilmente una vez realizada la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Son grupos típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo, además de grupos alquilo, no sustituidos o sustituidos mencionados previamente. El tipo y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crítico, si bien se prefieren aquellos con 1 a 20, en particular con 1 a 10 átomos de C. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo y acetilo, prefiriéndose bencilo y acetilo.

Otros ejemplos típicos de grupos protectores de amino, de ácido y de hidroxilo se encuentran, por ejemplo, en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, Wiley-Interscience, 2007

35 Los derivados funcionales de los compuestos de fórmula I que se utilizan como productos de partida pueden prepararse según métodos conocidos de la síntesis de aminoácidos y péptidos como se describen, por ejemplo, en las obras de referencia y las solicitudes de patente mencionadas.

40 La liberación de los compuestos de fórmula I a partir de sus derivados funcionales se consigue, según el grupo protector utilizado, por ejemplo con ayuda de ácidos fuertes, convenientemente con ácido trifluoroacético o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benzoilsulfónico o ácido p-toluensulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional y/o de un catalizador es posible, pero no siempre resulta necesaria.

Dependiendo de la ruta sintética correspondiente, en caso necesario los productos de partida pueden hacerse reaccionar en presencia de un disolvente inerte.

45 Son adecuados como disolventes inertes, por ejemplo, heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos tetraclorados de tricloroetileno de 1,2-dicloroetano, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter (preferido para la sustitución en el nitrógeno del indol), tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometiléter o etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas como acetona o butanona; 50 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 de nitrógeno como nitrometano o nitrobenceno, en caso necesario incluso mezclas de estos disolventes entre sí o mezclas con agua.

La cantidad de disolvente no es crítica, preferentemente se pueden añadir de 10 g a 500 g de disolvente por gramo de compuesto de fórmula I que se debe transformar.

5 Puede ser ventajoso añadir un agente neutralizante de ácido, por ejemplo un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo u otras sales de metal alcalino o alcalinotérreo de ácidos débiles, preferentemente una sal de potasio, sodio o calcio, o añadir una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina, o un exceso del componente amino.

10 Los compuestos según la invención obtenidos pueden separarse (p. ej. mediante centrifugación y lavados) de la solución correspondiente en la que se preparan y tras la separación pueden conservarse en otra composición, o pueden permanecer directamente en la solución de preparación. Los compuestos según la invención obtenidos también pueden recogerse en el disolvente deseado para la aplicación correspondiente.

Las temperaturas de reacción adecuadas son temperaturas desde 0 hasta 40 °C, preferentemente desde 5 hasta 25 °C.

La duración de la transformación depende de las condiciones de reacción escogidas. Normalmente la duración de la reacción es desde 0,5 horas hasta 10 días, preferentemente desde 1 hasta 24 horas. Cuando se utilizan microondas el tiempo de reacción puede reducirse a valores de 1 hasta 60 minutos.

15 15 Los compuestos de fórmula I y también los productos de partida para su obtención se preparan según métodos conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y, concretamente, bajo aquellas condiciones de reacción que sean conocidas y adecuadas para las transformaciones citadas. En este caso pueden emplearse también variantes en sí conocidas, que no han sido descritas con mayor detalle aquí.

20 20 Mediante etapas de tratamiento tradicionales, como por ejemplo adición de agua a la mezcla de reacción y extracción, se pueden obtener los compuestos después de la eliminación del disolvente. Puede ser ventajoso añadir una destilación o cristalización o realizar una purificación cromatográfica para una mejor purificación del producto.

25 25 Un ácido de fórmula I con una base puede convertirse en la sal de adición correspondiente, por ejemplo, transformando cantidades equivalentes del ácido y de la base en un disolvente inerte, como etanol, y mediante la posterior evaporación. Para esta transformación se utilizan en particular bases que proporcionan sales fisiológicamente compatibles. Así, el ácido de fórmula I puede transformarse utilizando una base (por ejemplo, hidróxido o carbonato de sodio o potasio) en la correspondiente sal metálica, en particular sal de metales alcalinos o alcalinotérreos o bien en la correspondiente sal de amonio. Para esta transformación se utilizan también bases orgánicas que proporcionan sales fisiológicamente compatibles, como por ejemplo etanolamina.

30 30 Por otro lado, una base de la fórmula I con un ácido puede convertirse en la sal de adición ácida correspondiente, por ejemplo, transformando cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, como etanol, y mediante la posterior evaporación. Para esta transformación se utilizan sobre todo ácidos que proporcionan sales fisiológicamente compatibles. Así, pueden utilizarse ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico,

35 35 así como ácidos orgánicos, en particular ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono o polibásicos como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido 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 metanosulfónico o ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenmonosulfónicos y naftalendisulfónicos, ácido laurilsulfúrico. Las sales de ácidos fisiológicamente no compatibles, como por ejemplo los pícratos, pueden utilizarse para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

40 40 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I se toleran bien y poseen propiedades farmacológicas valiosas ya que inhiben selectivamente las aspartil proteasas y, en particular, la catepsina D.

45 45 También se publica el uso de los compuestos según la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se originan, en las que participa y/o que se propagan mediante catepsina D y/o mediante transducción de señal mediada por catepsina D.

50 50 Por consiguiente, también es objeto de la invención, en particular, un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos.

Especialmente se prefieren, en particular, estados fisiológicos y/o patofisiológicos que están relacionados con la catepsina D.

Como estados fisiológicos y/o patofisiológicos se entiende estados fisiológicos y/o patofisiológicos que son médicaamente relevantes como, por ejemplo, enfermedades o afecciones, disfunciones, dolencias, síntomas o complicaciones médicos y similares, en particular enfermedades.

Es otro objeto de la invención un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones condrales traumáticas y artritis, en particular, artritis reumatoide.

Otro objeto de la invención es un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, mucolipidosis, cáncer, en particular cáncer de mama, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, hiperplasia benigna de próstata, osteosarcoma, raquitismo, enfermedades cutáneas como, por ejemplo, psoriasis, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias.

En este contexto deben considerarse como enfermedades de tipo canceroso el cáncer de cerebro, el cáncer de pulmón, el cáncer del epitelio plano, el cáncer de vejiga, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer hepático, el cáncer renal, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza, el cáncer de cuello, el cáncer de esófago, el cáncer ginecológico, el cáncer de la glándula tiroides, los linfomas, la leucemia crónica y la leucemia aguda, las cuales son consideradas usualmente en conjunto como enfermedades hiperproliferativas.

El dolor es una percepción sensorial compleja que como fenómeno agudo muestra el carácter de una señal de alarma y orientación, pero como dolor crónico ha perdido este carácter y en este caso (como *Síndrome del dolor crónico*) hoy en día debe considerarse y debe tratarse como un cuadro clínico independiente. En medicina, se denomina hiperalgesia a una sensibilidad y reacción excesivas al dolor en relación a un estímulo generalmente doloroso. Los estímulos que pueden provocar los dolores son, por ejemplo, la presión, el calor, el frío o las inflamaciones. La hiperalgesia es una forma de hiperestesia, término genérico para una sensibilidad excesiva en relación a un estímulo. En medicina, se denomina alodinia a una sensación de dolor producida por un estímulo que generalmente no provoca dolor.

Se tiene la intención de que con los medicamentos revelados anteriormente se incluya un uso correspondiente de los compuestos según la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de los estados fisiológicos y/o patofisiológicos citados anteriormente.

Además, se tiene la intención de que con los medicamentos revelados anteriormente se incluya un procedimiento correspondiente para el tratamiento y/o la profilaxis de los estados fisiológicos y/o patofisiológicos citados anteriormente en el que se administre al menos un compuesto según la invención a un paciente que necesite un tratamiento de este tipo.

Los compuestos según la invención presentan preferentemente una actividad biológica ventajosa que puede demostrarse fácilmente en ensayos enzimáticos y experimentos con animales, como se describe en los ejemplos. En este tipo de ensayos basados en enzimas, los anticuerpos según la invención muestran y provocan preferentemente un efecto inhibidor que se documenta usualmente por medio de los valores IC_{50} en un intervalo adecuado, preferentemente en el intervalo micromolar y más preferentemente en el intervalo nanomolar.

Los compuestos según la invención pueden administrarse a humanos o animales, en particular mamíferos tales como monos, perros, gatos, ratas o ratones, y se pueden utilizar en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o del cuerpo animal así como en la lucha contra las enfermedades citadas anteriormente. También pueden utilizarse como agentes de diagnóstico o como reactivos.

Además, los compuestos según la invención pueden emplearse para el aislamiento y para el estudio de la actividad o de la expresión de la catepsina D. Asimismo, son adecuados en particular para el empleo en procedimientos de diagnóstico dirigidos a enfermedades que están relacionadas con una actividad alterada de la catepsina D. Por lo tanto, otro objeto de la invención es el uso de los compuestos según la invención para el aislamiento y para el estudio de la actividad o de la expresión de la catepsina D o como ligantes e inhibidores de la catepsina D.

Para fines diagnósticos, los compuestos según la invención pueden marcarse radiactivamente. Son ejemplos de marcados radiactivos 3H , ^{14}C , ^{231}I y ^{125}I . Un método de marcación preferido es el método del iodogén (Fraker y col., 1978). Además, los compuestos según la invención pueden marcarse mediante enzimas, fluorocromos y agentes

quimioluminiscentes. Son ejemplos de enzimas la fosfatasa alcalina, la α -galactosidasa y la glucosaoxidasa, es un ejemplo de fluoróforo la fluoresceína, es un ejemplo de agente quimioluminiscente el luminol y se describen sistemas de detección automatizados, por ejemplo, para las coloraciones fluorescentes, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. 4.125.828 y 4.207.554.

5 Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse para la elaboración de preparaciones farmacéuticas, en particular de un modo no químico. Para ello, se mezclan con al menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido y, dado el caso, se combinan con uno o varios principio(s) activo(s) adicional(es) en una forma de dosificación adecuada.

Por lo tanto, son otro objeto de la invención las preparaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención de fórmula I y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, 10 incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Son objeto de la invención, en particular, aquellas preparaciones farmacéuticas que contienen otros vehículos y/o excipientes, así como aquellas preparaciones farmacéuticas que contienen al menos un principio activo farmacéutico adicional.

15 También se publica un procedimiento para la elaboración de una preparación farmacéutica caracterizado por que un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se mezcla con un vehículo y/o excipiente sólido, líquido o semilíquido y, dado el caso, con un principio activo farmacéutico adicional en una forma de dosificación adecuada.

20 Las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden utilizarse en forma de medicamentos en medicina humana o veterinaria. El paciente o receptor puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, en especial humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos, caballos, bóvidos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para estudios experimentales en los que ofrecen un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

Como vehículos pueden utilizarse sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales (como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao), alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono como la lactosa o el almidón, estearato de magnesio, talco, lanolina o vaselina. Los excipientes adecuados para la formulación farmacéutica deseada son conocidos por el especialista gracias a sus conocimientos especializados. Además de disolventes como agua, solución salina fisiológica o alcoholes como, por ejemplo, etanol, propanol o glicerina, soluciones de azúcares como glucosa o soluciones de manitol o una mezcla de los disolventes mencionados, formadores de gel, excipientes para comprimidos y otros vehículos para el principio activo, pueden 25 utilizarse, por ejemplo, lubricantes, estabilizadores y/o agentes reticulantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, antioxidantes, dispersantes, antiespumantes, tampones, saborizantes y/o aromatizantes o correctores de sabor, conservantes, solubilizantes o colorantes. Si se desea, las preparaciones o medicamentos según la invención pueden contener uno o varios principios activos adicionales, por ejemplo, una o varias vitaminas.

30 Los términos «formulación farmacéutica» y «preparación farmacéutica» se utilizan como sinónimos en el marco de la presente invención.

En el presente documento «farmacéuticamente compatible» se refiere a medicamentos, reactivos de precipitación, vehículos, excipientes, estabilizantes, disolventes y otros agentes que permiten la administración de las preparaciones farmacéuticas que los contienen sin efectos secundarios fisiológicos no deseados como, por ejemplo, náuseas, vértigo, problemas digestivos u otros en mamíferos.

40 En el caso de preparaciones farmacéuticas para la administración parenteral se exige que sean isotónicas y euhídricas, así como que la formulación (baja toxicidad), los excipientes utilizados y el material de envasado primario sean tolerables y seguros. Sorprendentemente, los compuestos según la invención tienen preferentemente la ventaja de que es posible un uso directo y de que antes del uso de los compuestos según la invención en formulaciones farmacéuticas no es necesaria ninguna otra etapa de purificación para eliminar agentes peligrosos desde un punto de vista toxicológico 45 como, por ejemplo, elevadas concentraciones de disolvente orgánico u otros excipientes peligrosos desde un punto de vista toxicológico.

Un objeto especialmente preferido de la invención son también preparaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención en forma precipitada no cristalina, precipitada cristalina o en disolución o en suspensión, así como, dado el caso, vehículos y/o excipientes y/o principios activos farmacéuticos adicionales.

50 Preferentemente, los compuestos sólidos según la invención permiten elaborar formulaciones con concentraciones elevadas sin que se produzcan agregaciones desfavorables no deseadas de los compuestos según la invención. Así, se pueden elaborar soluciones listas para su aplicación con una elevada proporción de principio activo con ayuda de compuestos según la invención con disolventes acuosos o en medios acuosos.

Los compuestos y/o sus sales y solvatos fisiológicamente compatibles también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden utilizarse, por ejemplo, para la elaboración de preparados para inyección.

5 Se pueden elaborar preparaciones acuosas disolviendo o suspendiendo los compuestos según la invención en una solución acuosa y, dado el caso, añadiendo excipientes. Para ello, resulta apropiado añadir a una solución o suspensión con una concentración definida de compuestos según la invención volúmenes definidos de solución madre que contiene los excipientes adicionales mencionados en una concentración definida y, dado el caso, diluirla con agua hasta la concentración previamente calculada. Como alternativa, se pueden añadir los excipientes en forma sólida. A continuación, a la solución o suspensión acuosa obtenida se pueden añadir las cantidades necesarias correspondientes de solución madre y/o agua. También resulta apropiado poder disolver o suspender los compuestos según la invención directamente en una solución que contiene todos los demás excipientes.

10 De un modo ventajoso, las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos según la invención se elaboran con un valor de pH de 4 a 10, preferentemente con un valor de pH de 5 a 9, y una osmolalidad de 250 a 350 mOsmol/kg. Por consiguiente, la preparación farmacéutica puede administrarse mayoritariamente sin dolor directamente por vía 15 intravenosa, intraarterial, intraarticular, subcutánea o percutánea. Además, la preparación también puede añadirse a soluciones de infusión como, por ejemplo, solución de glucosa, solución salina isotónica o solución de Ringer, que pueden contener principios activos adicionales de modo que se pueden aplicar mayores cantidades de principio activo.

15 De acuerdo con la invención, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener mezclas de varios compuestos según la invención.

20 Las preparaciones según la invención se toleran bien fisiológicamente, son fáciles de elaborar, se pueden dosificar con exactitud y, preferentemente, son estables en cuanto al contenido, los productos de descomposición y los agregados a lo largo del almacenamiento y del transporte y en caso de múltiples procesos de congelación y descongelación. Se pueden conservar de forma estable preferentemente a lo largo de un periodo de al menos tres meses hasta dos años a 25 temperatura de frigorífico (2-8 °C) y a temperatura ambiente (23-27 °C) y con una humedad relativa (H.r.) del 60 %.

25 A modo de ejemplo, los compuestos según la invención pueden conservarse de forma estable mediante secado y cuando se necesitan, transferirse a una preparación farmacéutica lista para usar mediante disolución o suspensión. Son métodos posibles para el secado, por ejemplo, sin quedar limitados a estos ejemplos, secado con nitrógeno gas, secado en un horno de vacío, liofilización, lavado con disolvente orgánico y posterior secado al aire, secado en lecho fluido, secado en lecho fluidizado, secado por atomización, secado en tambor, secado a capas; secado al aire a temperatura ambiente y otros métodos.

30 El concepto «cantidad activa» significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoque una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano, que sea buscada o pretendida, por ejemplo, por el investigador o por el médico.

35 Además, el concepto «cantidad terapéuticamente activa» significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: un tratamiento mejorado, la curación, la prevención o supresión de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado clínico, de un padecimiento, de una disfunción o evitar efectos secundarios o también la disminución del avance de una enfermedad, de un padecimiento o de una disfunción. El concepto de «cantidad terapéuticamente activa» abarca también aquellas 40 cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

40 En el uso de preparaciones o medicamentos según la invención, los compuestos según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente compatibles se utilizan generalmente de forma análoga a preparaciones o preparados conocidos y comerciales, preferentemente a una dosificación de entre 0,1 y 500 mg, en particular entre 5 y 300 mg por unidad de aplicación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 0,001 y 250 mg/kg, en particular entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal. La preparación puede administrarse una o varias veces al día, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día. Sin embargo, la dosificación individual para un paciente depende de un gran número de 45 factores individuales como, por ejemplo, la eficacia del correspondiente compuesto utilizado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la alimentación, el momento y vía de administración, de la velocidad de excreción, de la combinación con otros medicamentos y de la gravedad y duración de la correspondiente enfermedad.

50 Una medida de la absorción de un principio activo farmacéutico en un organismo es su biodisponibilidad. Si el principio activo farmacéutico se suministra por vía intravenosa al organismo en forma de una solución para inyección, su biodisponibilidad absoluta, es decir, la proporción del fármaco que llega inalterado a la sangre sistémica, es decir, al sistema circulatorio, es del 100 %.

En la administración oral del principio activo terapéutico, generalmente el principio activo se encuentra en la formulación en forma de sólido y, por lo tanto, primero debe disolverse para poder superar las barreras de entrada, por ejemplo en

el tracto gastrointestinal, la mucosa bucal, las membranas nasales o la piel, en particular el estrato córneo, o poder ser reabsorbido por el cuerpo. Se pueden obtener datos respecto a la farmacocinética, es decir respecto a la biodisponibilidad, de forma análoga al método de J. Shaffer y col., *J. Pharm. Sciences*, 88 (1999), 313-318.

De igual modo, pueden prepararse tales medicamentos con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Los medicamentos pueden adaptarse para la administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluida la vía bucal o bien la vía sublingual), la vía rectal, la vía pulmonal, la vía nasal, la vía tópica (incluida la vía bucal, la vía sublingual o la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (incluida la vía subcutánea, la vía intramuscular, la vía intravenosa, la vía intradérmica y, en particular, la vía intraarticular). Tales medicamentos pueden prepararse según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, combinándose, por ejemplo, el principio activo con el o con los vehículos o con el o con los excipientes.

Para la administración del medicamento según la invención es adecuada preferentemente la aplicación parenteral. En el caso de la aplicación parenteral, se prefiere en especial la aplicación intraarticular.

También se publica el uso de una preparación farmacéutica según la invención para la aplicación intraarticular en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones condrales traumáticas, artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.

La aplicación intraarticular tiene la ventaja de que el compuesto según la invención se aplica directamente cerca del cartílago articular en el líquido sinovial y desde ahí también puede difundirse hacia el tejido condral. Por lo tanto, las preparaciones farmacéuticas según la invención también pueden inyectarse directamente en la cavidad articular y así desarrollan su efecto directamente en el sitio objetivo previsto. Los compuestos según la invención también son adecuados para la elaboración de medicamentos para la aplicación parenteral con liberación del principio activo controlada, sostenida y/o prolongada (slow-release, sustained-release, controlled release). Por lo tanto, son también adecuados para la elaboración de formulaciones depot, que son ventajosas para los pacientes, ya que es necesaria una aplicación solo a grandes intervalos de tiempo.

A los medicamentos adaptados para la administración parenteral pertenecen las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contengan antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos mediante los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre o el líquido sinovial del receptor que debe ser tratado; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden suministrarse en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden conservarse en estado seco por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de líquidos vehículos estériles, por ejemplo, agua para inyectables, justo antes de su utilización. Pueden prepararse las soluciones para inyección y las suspensiones, preparadas de acuerdo con una receta, a partir de polvos estériles, de granulados y de tabletas.

Los compuestos según la invención pueden administrarse también en forma de sistemas de aporte en liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colesterina, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención pueden acoplarse también con polímeros solubles a título de vehículos medicinales orientados a su objetivo. Tales polímeros pueden comprender la polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidoenol, el polihidroxietilaspartoamidoenol o el óxido de polietileno-polilisina substituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos según la invención pueden estar acoplados a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliacetal, polidihidroxipirano, policianoacrilato, ácido polilácticocoglicólico, polímeros como conjugados entre dextrano y metacrilato, polifosfoéster, distintos polisacáridos y poliaminas tales como poli-*ε*-caprolactona, albúmina, quitosano, colágeno o gelatina modificada y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Para la aplicación enteral (oral o rectal) sirven, en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para el uso tópico ungüentos, cremas, pastas, lociones, geles, esprays, espumas, aerosoles, soluciones (p. ej. soluciones en alcoholes como etanol o isopropanol, acetonitrilo, DMF, dimetilacetamida, 1,2-propanodiol o sus mezclas entre ellos y/o con agua) o polvos. En particular para el uso tópico, entran en consideración también las preparaciones liposomales.

Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base para cremas parafínica o con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

5 Los medicamentos adaptados para la administración transdérmica pueden suministrarse en forma de emplasto independiente para un contacto íntimo y prolongado con la epidermis del receptor. De este modo, el principio activo puede aportarse al emplaste, por ejemplo, por medio de iontoporesis, como se ha descrito en general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

10 Se entiende que el medicamento según la invención puede contener, además de los componentes mencionados en especial anteriormente, otros agentes habituales en el campo en relación al correspondiente tipo de la formulación farmacéutica.

El objeto de la invención está constituido también por un estuche (Kit) compuesto por envases independientes de

a) una cantidad activa de un compuesto de fórmula I según la invención y/o de sus sales, sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y

b) una cantidad activa de otro principio activo farmacéutico.

15 El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, viales individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener, por ejemplo, ampollas independientes en las cuales estén presentes respectivamente una cantidad activa de un compuesto de fórmula I y/o de sus derivados, solvatos, estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad activa de otro principio activo farmacéutico presente en forma disuelta o liofilizada.

20 Asimismo, los medicamentos según la invención pueden emplearse para preparar efectos aditivos o sinérgicos en el caso de ciertas terapias conocidas, y/o además podrían emplearse para restablecer la eficacia de ciertas terapias existentes.

25 Las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden contener, además de los compuestos según la invención, otros principios activos farmacéuticos adicionales, por ejemplo para el uso en el tratamiento de artrosis, otros inhibidores de catepsina D, 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 otras enfermedades mencionadas, las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden contener, además de los compuestos según la invención, otros principios activos farmacéuticos conocidos por el especialista para su tratamiento.

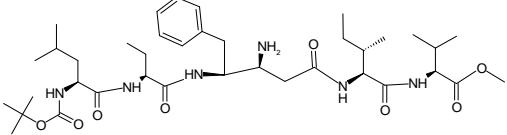
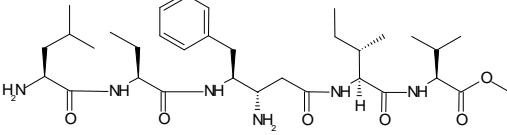
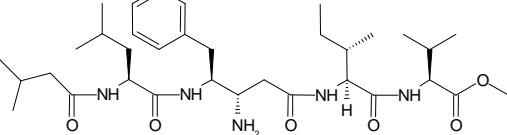
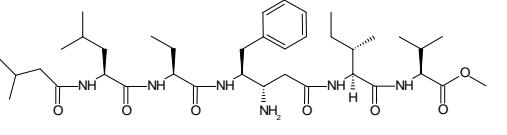
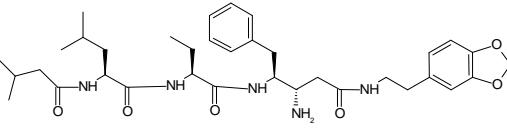
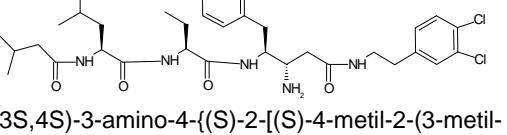
30 Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben explicar la invención. Si no se indica lo contrario, los datos de porcentaje son porcentajes en peso. Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. «Tratamiento habitual»: en caso necesario se añade agua, en caso necesario se ajusta el valor de pH entre 2 y 10 según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización.

35 Valores Rf en gel de sílice; espectrometría de masas: EI (ionización por impacto electrónico, por sus siglas en inglés): M⁺, FAB (Fast Atom Bombardment): (M+H)⁺, THF (tetrahidrofurano), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (dimetilsulfóxido), AE (acetato de etilo), MeOH (metanol), CCF (cromatografía en capa fina)

Se han sintetizado y caracterizado las siguientes sustancias. El especialista también puede llevar a cabo, no obstante, la elaboración y caracterización de las sustancias por otras vías.

Ejemplo 1: Compuestos de ejemplo de la fórmula I

N. ^o	Compuesto	Peso molecu- lar	M+H	TR [min]	Selecti- vidad Cl ₅₀ v.	Estabili- dad en líquido Cl ₅₀ v.	Prueba CatD (M)	Prueba Cl ₅₀ (M)
40		6			ejem- plo 6	ejem- plo 5	v. ejem- plo 3	v. ejem- plo 4

1		(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-tert-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo	732,96	733,96	2,00	4,00E-08	3,13E-09	
2		(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo	632,84	633,84	1,45	>30µM	2,00E-06	
3		(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo	631,85	632,85	2,00		5,50E-06	
4		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo	716,96	717,96	1,93		9,70E-08	
5		(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etyl)-amida	637,82	638,82	1,81	>30µM	1,80E-06	7,73E-09
6		(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etyl]-amida	662,70	663,70	2,08	>30µM	1,20E-06	

7		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo	735,84	736,84	2,09	>30µM	1,80E-08	2,14E-09
8		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[2-(naftalen-1-iloxi)-acetilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo	717,90	718,90	2,11	>30µM	2,00E-07	
9		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-2-[2-(3-metanosulfonilamino-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo	744,95	745,95	1,85	>30µM	8,10E-08	
10		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo	730,99	731,99	1,92		5,10E-09	
11		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-3-fenil-propionilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo	779,03	780,03	2,19	>30µM	6,10E-07	
12		1-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-ciclopropan-carboxilato de etilo	728,97	729,97	1,93	>30µM	1,10E-07	

13		(2S,3S)-2-[(S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-1-(S)-oxo-pentilamino]-3-methyl-pentanoato de metilo	745,01	746,01	2,10	4,70E-08
14		(S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-4-methyl-pentanoato de metilo	745,01	746,01	2,09	>30µM
15		(S)-2-[(S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-fenil-propionilamino]-3-methyl-butirato de metilo	765,00	766,00	2,05	>30µM
16		(S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirato de metilo	746,98	747,98	2,20	3,60E-08
17		(S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-methyl-2-(3-fenil-propionilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirato de metilo	665,87	666,87	1,93	n.d.
18		(S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-4-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-pentanoilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirato de metilo	745,01	746,01	2,30	n.d.

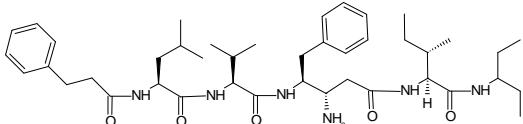
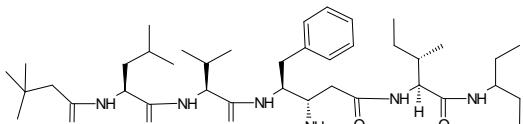
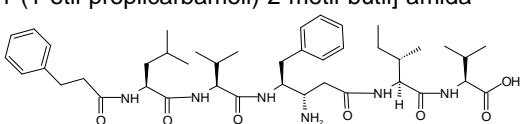
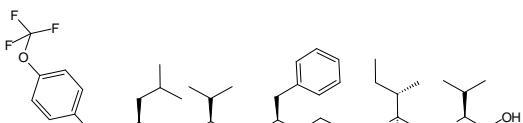
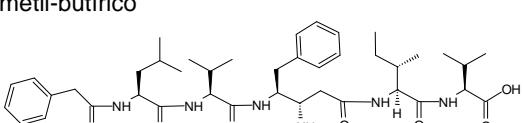
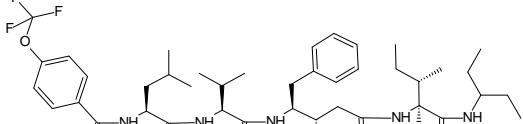
19		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-2-(3-methyl-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirato de metilo	765,00	766,00	2,14	3,90E-09	
20		(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino]-3-fenil-propionilamino)-3-methyl-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirato de metilo	781,00	782,00	2,20	1,00E-09	
21		(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino]-3-methyl-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino)-3-methyl-butirato de metilo	680,89	681,89	1,60	8,10E-08	
22		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[2-(2,4-dicloro-fenoxy)-acetilamino]-3-methyl-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirato de metilo	736,73	737,73	2,14	2,70E-08	
23		ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-methyl-2-[(S)-4-metil-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butirico	716,96	717,96	1,82	5,00E-08	
24		(S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de ((1S,2S)-2-metil-1-fenilcarbamoil-butil)-amida	720,99	721,99	2,18	>30µM estable 07	2,40E-07

25		(S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)pentanoil)amino)butyryl-5-phenylpentanoate de [(1S,2S)-2-methyl-1-(piridin-3-ylcarbamoyl)-butyl]-amida	693,93 694,93 1,82 >30µM	5,20E-07	2,75E-08		
26		(S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((R)-2-((S)-2-amino-3-phenylpropionyl)amino)-3-methylbutyryl)amino)-5-phenylpentanoil)amino)-3-methylpentanoil-amino)-3-methylbutyrate de metilo	680,89 681,89 1,60		n.d.		
27		(S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)pentanoil)amino)butyryl-5-phenylpentanoate de [(1S,2S)-2-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl)-butyl]-amida	696,93 697,93 1,92	estable	4,60E-08		
28		(S)-2-((S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)pentanoil)amino)butyryl)amino)-5-phenylpentanoil)amino)-3-naftalen-1-yl-propionyl)amino)-3-methylbutyrate de metilo	815,06 816,06 2,11 >30µM		3,70E-09		
29		(S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)pentanoil)amino)butyryl-5-phenylpentanoate de ((1S,2S)-1-bencilcarbamoyl-2-methylbutyl)-amida	706,97 707,97 2,06 >30µM		1,80E-07		
30		(S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)pentanoil)amino)butyryl-5-phenylpentanoate de ((1S,2S)-1-(ciclopropilmetilcarbamoyl)-2-methylbutyl)-amida	670,93 671,93 2,05 >30µM		4,00E-07		

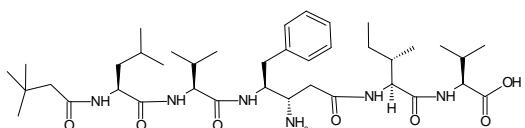
31		(S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3,3-dimethyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino]pentanoil)amino)-5-phenylpentanoil]amino]-3-methylpentanoilamino]-3-methylbutyrate de metilo	745,01	746,01	2,02	>30µM	1,20E-07	
32		ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-[2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acetil]amino)butyryl)amino]-5-phenylpentanoilamino]-3-methylpentanoilamino]-3-methylbutírico	721,81	722,81	1,97	>30µM	1,20E-08	
33		ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-2-(3-methylbutyryl)amino]-3-phenylpropionyl)amino)-1-oxo-butyl]amino]-5-phenylpentanoilamino]-3-methylpentanoilamino]-3-methylbutírico	750,98	751,98	1,92	estable	4,10E-09	2,64E-09
34		(S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino]pentanoil)amino]-butyryl-amino)-5-phenylpentanoate de [(1S,2S)-1-((S)-1-hidroximethyl-2-methyl-propilcarbamoyl)-2-methylbutyl]-amida	702,98	703,98	1,91		6,20E-09	
35		(3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-[2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acetil]amino)butyryl-amino)-5-phenylpentanoate de [(S)-1-((3-methylbutyl)carbamoyl)-2-ethyl]-amida	649,75	650,75	1,94	>30µM	1,90E-07	

36		(S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-[2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acetilamino]-butirilamino)-5-phenyl-pentanoato de [(1S,2S)-2-methyl-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-butyl]-amida	691,83 692,83 2,20 >30µM	2,80E-08	1,38E-08		
37		ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((1S,4S)-3-methyl-2-[2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acetilamino]-pentanoilamino)-5-phenyl-pentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methyl-butírico	735,84 736,84 2,01 >30µM	3,20E-09	8,20E-09		
38		(3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-phenyl-pentanoato de (2,6-dietil-fenil)-amida	635,89 636,89 2,12 >30µM	2,30E-07			
39		(S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-methyl-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-phenyl-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-ethyl-propilcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amida	686,98 687,98 2,06 >30µM estable	9,90E-09	2,33E-10		
40		(3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-(4-fenil-butirilamino)-butirilamino)-5-phenyl-pentanoato de (2,6-dietil-fenil)-amida	584,80 585,80 2,07 >30µM	8,00E-07			
41		3-(S)-amino-4-((S)-(2S,3S)-3-methyl-2-[2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acetilamino]-pentanoilamino)-5-phenyl-pentanoato de {(2S,3S)-1-[1-((S)-hidroximetil)-2-methyl-propilcarbamoyl]-2-methyl-butil}-amida	721,86 722,86 2,15 >30µM	4,80E-08			

42		(S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-2-(3-methylbutyryl)amino)-3-phenyl-propionylamino)-butyryl-amino)-5-phenyl-pentanoate de [(1S,2S)-1-((S)-1-hydroximethyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methylbutyl]-amida	736,99 737,99 2,10	3,60E-09
43		(3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)-5-phenyl-pentanoate de [(S)-1-(2-methyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-propyl]-amida	666,90 667,90 1,72 >30µM	2,40E-07
44		(3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)-5-phenyl-pentanoate de [(S)-1-(2,4-difluorofenoximethyl)-2-methyl-propyl]-amida	701,89 702,89 2,21 >30µM	3,90E-08
45		(3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)-5-phenyl-pentanoate de [(S)-1-(2,4-difluorofenoximethyl)-2-methyl-propyl]-amida	666,90 667,90 1,73 >30µM	2,80E-07
46		(3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-methyl-2-((S)-4-methyl-2-(3-methylbutyryl)amino)-5-phenyl-pentanoate de (1-bencil-2-phenyletil)-amida	697,96 698,96 2,2	
47		[(S)-1-((S)-1-((1S,2S)-2-amino-1-bencil-3-((S)-1-((S)-1-hydroximethyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-naftalen-1-yl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-fenil-ethyl]-carbamoilato de terc-butilo	837,07 838,07 2,16	

48	 <p>(S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-phenylpropionylamino)-5-phenylpentanoilamino]-1-oxo-butylamino)-5-phenylpentanoate of [(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amida</p>	735,02	736,02	2,1
49	 <p>(S)-3-(S)-amino-4-((S)-2-[(S)-2-(3,3-dimethylbutylamino)-4-methylpentanoilamino]-3-methyl-1-oxo-butylamino)-5-phenylpentanoate of [(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-butyl]-amida</p>	701,00	702,00	2,07
50	 <p>ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(3-fetil-propionylamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butylamino)-5-phenylpentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methylbutírico</p>	765,00	766,00	1,97
51	 <p>ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-(4-trifluorometoxi-benzoyl-amino)-pentanoilamino]-1-oxo-butylamino)-5-phenylpentanoilamino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methylbutírico</p>	820,95	821,95	2,04
52	 <p>ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-methyl-2-[(S)-4-methyl-2-phenylacetilamino-pentanoil-amino]-1-oxo-butylamino)-5-phenylpentanoil-amino)-3-methyl-pentanoilamino]-3-methylbutírico</p>	750,98	751,98	1,94
53	 <p>N-[(S)-1-(1-((S)-(S)-2-(S)-amino-1-bencil-3-[(1S,2S)-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-2-methylbutylcarbamoyl]-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl)-3-methyl-butyl]-4-trifluorometoxi-benzamida</p>	790,96	791,96	2,15

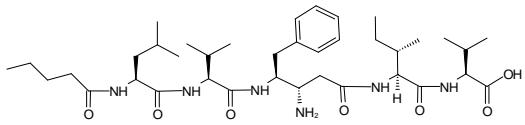
54



ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-{(S)-2-[(S)-2-(3,3-dimetil-butilamino)-4-metil-pentanoil-amino]-3-metil-1-oxo-butilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico

730,99 731,99 1,99

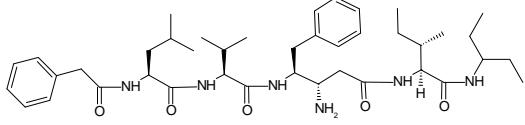
55



ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-{(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-pentanoilamino-pentanoil-amino)-1-oxo-butilamino}-5-fenil-pentanoil-amino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico

716,96 717,96 2,03

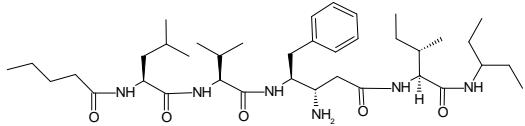
56



(S)-3-(S)-amino-4-{(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-fenilacetilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butil-amino}-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida

720,99 721,99 2,09

57



(S)-3-(S)-amino-4-{(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-pentanoilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butil-amino}-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida

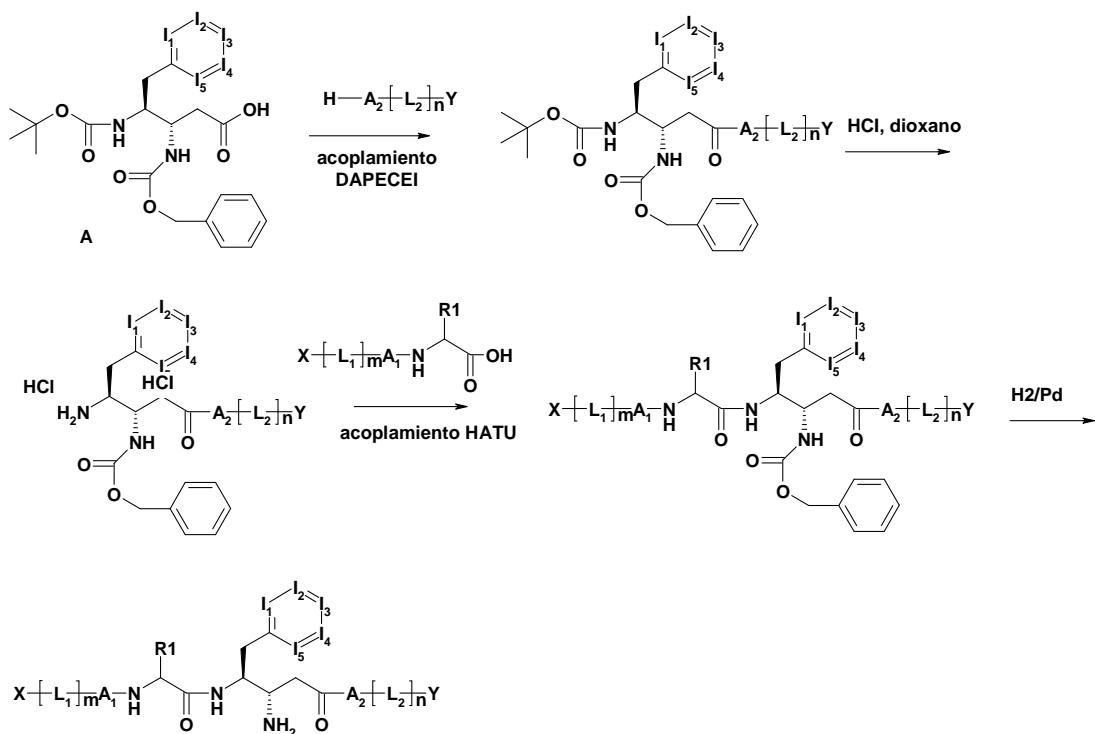
686,98 687,98 2,17

Para evitar posibles dudas, dondequiera que no coincida la denominación química del compuesto y la representación de la estructura química del compuesto respecto a un compuesto según la invención, el compuesto según la invención se define de forma inequívoca mediante la representación de la estructura química.

5 Ejemplo 2: Elaboración de los compuestos según la invención

Los compuestos según la invención se pueden representar, por ejemplo, de acuerdo con los métodos conocidos por el especialista mediante las siguientes secuencias sintéticas. Los ejemplos indicados describen la síntesis.

Secuencia sintética:

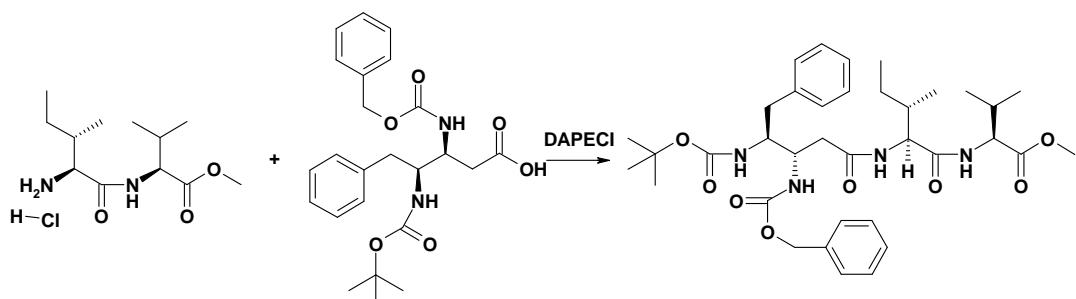


A partir del componente de aminoestatina protegido A se realiza la formación del nuevo enlace peptídico con aminas, derivados de aminoácido, dipéptidos, tripéptidos o tetrapéptidos (generalmente protegido en el C terminal) correspondientes con ayuda de los métodos de acoplamiento conocidos por el especialista, como por ejemplo un acoplamiento con DAPECI.

En el segundo paso, el grupo protector BOC se disocia bajo condiciones adecuadas (p. ej. mediante HCl/dioxano o ATFA/DCM) y el componente obtenido se acopla con un ácido, derivados de aminoácido, dipéptidos, tripéptidos o tetrapéptidos (generalmente protegido en el C terminal) correspondientes. En este paso, se prefieren en especial reactivos de acoplamiento que sean adecuados para suprimir una racemización, como por ejemplo HATU o reactivos similares. En el último paso se realiza la disociación del grupo protector del grupo amino de la estatina mediante métodos adecuados; en el caso de un grupo protector Z, por ejemplo, mediante hidrogenólisis en presencia de Pd/C. Otros grupos protectores Z, por ejemplo carboxilatos de bencilo, en otras partes de la molécula se disocian igualmente bajo estas condiciones y dan, por ejemplo en el caso de un éster bencílico, el ácido carboxílico libre.

15 Elaboración de (A31): (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((S)-3,3-dimetil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo

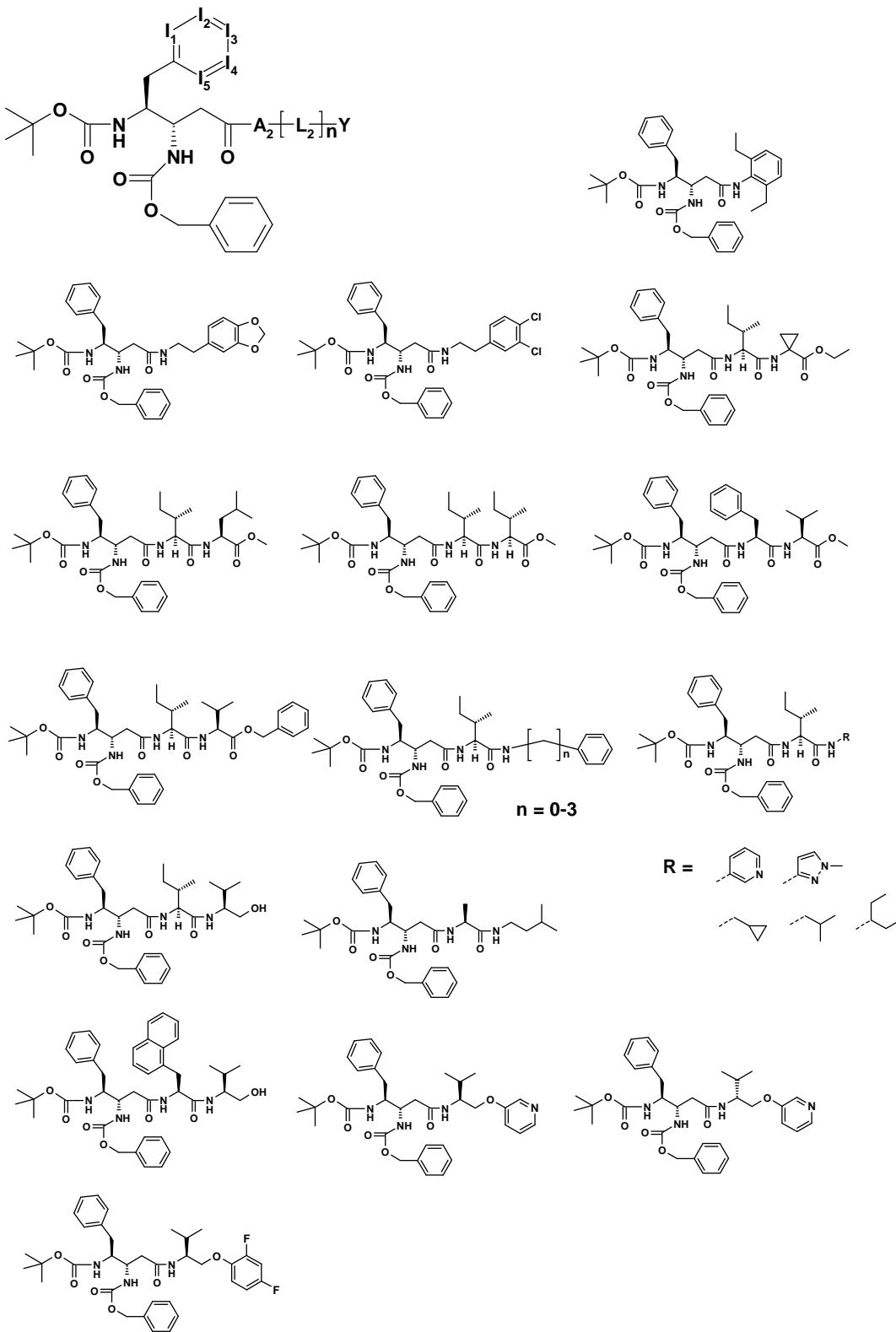
Paso 1

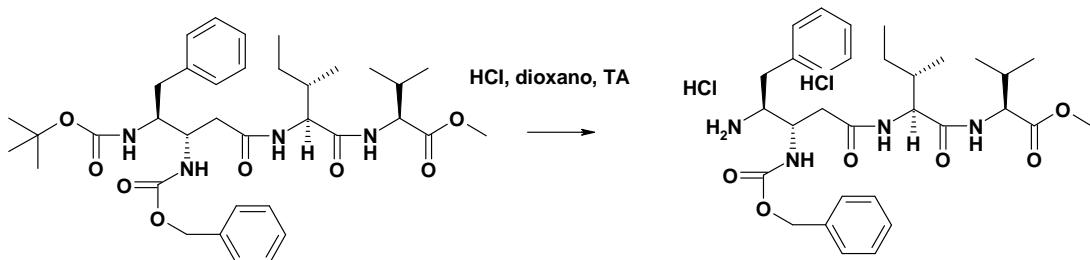


20 En un matraz se disuelven en un baño de hielo 2,00 g de (S)-2-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metilbutirato de metilo (hidrocloruro), 2,53 g de ácido (3S,4S)-3-benciloxicarbonilamino-4-terc-butoxicarbonilamino-5-fenilpentanoico, 0,38 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 1,24 ml de 4-metilmorfolina y 1,19 g de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) en aproximadamente 25 ml de DMF y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agita 15 min. El precipitado

formado se filtra al vacío, se lava con una solución diluida de ácido cítrico y agua y se seca. Se obtienen 3,80 g de (S)-2-[(2S,3S)-2-((4S,5S)-3-benciloxycarbonilamino-4-terc-butoxicarbonilamino-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoil-amino]-3-metil-butirato de metilo en forma de sólido blanco. (Rendimiento 94,4 %, pureza 94 %). MS-FAB (M + H⁺ - BOC) = 569,7 R_f (método polar): 2,67 min.

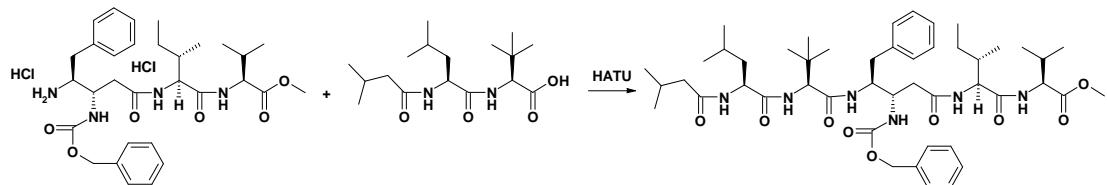
- 5 De forma análoga a este paso se pueden elaborar, por ejemplo, los siguientes compuestos.



Paso 2

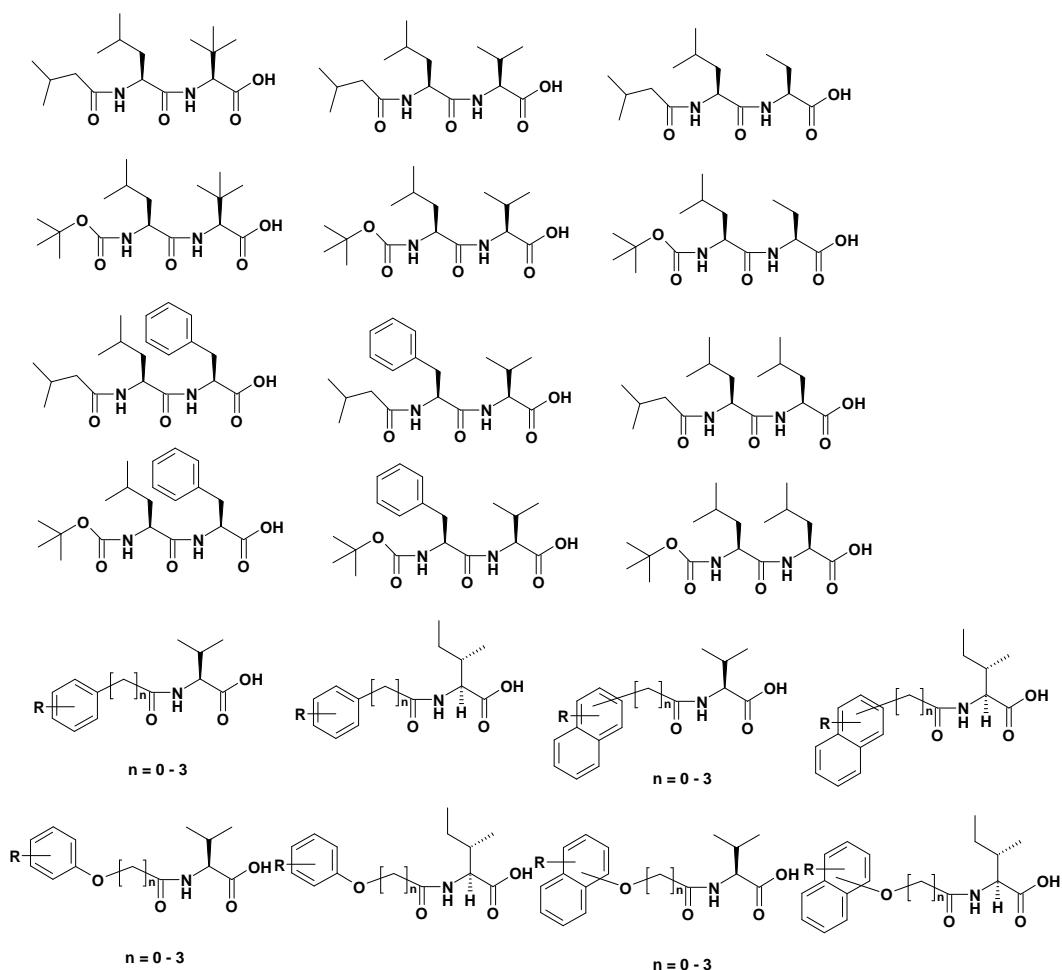
5 En un matraz se disuelve (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-benciloxicarbonilamino-4-terc-butoxicarbonilamino-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo (2,76 g; 4,04 mmol) en 10 ml de una solución de HCl en dioxano (4 M) y se agita 5 h a TA. El HCl excedente se elimina en una bomba de vacío tipo Venturi, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se liofiliza durante la noche.

10 Se obtienen 2,4 g de (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-amino-3-benciloxicarbonilamino-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo en forma de sólido blanco. (Rendimiento 92,2 %, pureza 94 %). MS-FAB (M + H⁺) = 569,3 R_f (método polar): 1,67 min.

Paso 3

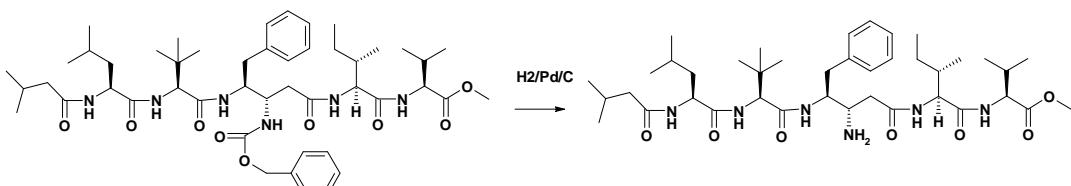
15 En un matraz se disuelven en un baño de hielo 300 mg de (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-4-amino-3-benciloxicarbonilamino-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo (hidrocloruro), 170,1 mg de ácido (S)-3,3-dimetil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butírico y 163,4 μ l de etildiisopropilamina en aproximadamente 10 ml de DMF, se mezcla con 197,0 mg de HATU (C₁₀H₁₅N₆O⁺PF₆⁻) y se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción amarilla se vierte sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agita 15 min. El precipitado formado se filtra al vacío, se mezcla con ácido fórmico diluido, se vuelve a filtrar al vacío, se lava con agua y se seca. Se obtienen 340 mg de (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-benciloxicarbonilamino-4-[(S)-3,3-dimetil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo en forma de sólido blanco. (Rendimiento 82 %). MS-FAB (M + H⁺) = 880,1 R_f (método polar): 2,91 min.

25 De forma análoga a este paso se pueden transformar los compuestos obtenidos en el paso 1, por ejemplo, con los siguientes componentes.



En este paso se pueden añadir otras reacciones sucesivas, como por ejemplo disociaciones de grupos protectores BOC, antes de llevar a cabo el siguiente paso.

Paso 4



5

En un recipiente adecuado se hidrogenan 300 mg de (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-benziloxycarbonilamino-4-[(S)-3,3-dimetil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo en presencia de 300 mg de Pd/C (5 % Pd) en 30 ml de THF a TA a presión normal hasta que el reactante se haya transformado completamente (durante la noche). El disolvente se elimina al vacío, el 10 residuo se mezcla con MTBE y se filtra al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromolith®prep, RP18e, 100-25; gradiente agua:acetonitrilo 1-60 % en 12 min) y posterior liofilización proporcionó 89 mg de (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3,3-dimetil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo en forma de polvo blanco (rendimiento 31 %). MS-FAB (M + H⁺) = 746,1 R_f (método polar): 2,02 min.

15 Con esta secuencia sintética se pueden elaborar, por ejemplo, los compuestos del 1 al 45 (véase la tabla del ejemplo 1).

Si están presentes varios grupos protectores perpendiculares (p. ej. BOC y Z), el orden de disociación de los grupos protectores también puede invertirse de modo que, por ejemplo, se lleve a cabo la disociación de Z antes que la disociación de BOC.

Método (HPLC-MS):

- 5 Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS; Polar.m, 2,4 ml/min, 220 nm, tampón A HCOOH/H₂O al 0,05 %, tampón B HCOOH/ACN al 0,04 %, 0,0-2,8 min tampón B 4 %-100 %; 2,8-3,3 min tampón B 100 % 3,3-3,4 min tampón B 100 %-4 % (véase la figura 1)

Abreviaturas:

DCM = diclorometano

- 10 DMA = dimetilacetamida

DMF = dimetilformamida

AE = acetato de etilo

MTBE = metil-*terc*-butiléter

EP = éter de petróleo

- 15 TA = temperatura ambiente

ATFA = ácido trifluoroacético

Ejemplo 3: Ensayo de fluorescencia in-vitro para la identificación de inhibidores de catepsina D

Para la identificación de moduladores de la actividad de la catepsina D se llevó a cabo una prueba enzimática continua con un péptido sintético que presenta un grupo fluorescente (MCA=(7-metoxicoumarin-4-il)acetilo) que se extingue mediante transferencia de energía de un grupo Dpn (2,4-dinitrofenilo) de la misma molécula en placas de microtitulación nb de 384 pocillos de Greiner. La disociación del sustrato peptídico mediante catepsina D provoca un aumento de la intensidad de fluorescencia. Para determinar la eficacia de las sustancias se comparó el aumento de intensidad de fluorescencia en función del tiempo en presencia de la sustancia con el incremento de fluorescencia en función del tiempo en ausencia de las sustancias. Como sustancia de referencia se empleó pepstatina A (Sigma-Aldrich). Como sustrato se utilizó MCA-GKPILFFRLK(Dnp)d-R-NH₂ (Enzo Life Sciences, Lörrach, Alemania). Como enzima se empleó catepsina D asilada de hígado humano (Sigma-Aldrich) en una concentración final de 1,4 nM. La prueba se realizó en tampón sodio-acetato 100 mM, DMSO al 1,25 % (v/v), Chaps al 0,25 % (p/v), pH 5,5. Por cada 4 µl de solución de catepsina D se añadieron 2 µl de solución de la sustancia con concentraciones de sustancia diluidas en serie y se incubó 10 min a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de 2 µl de solución de sustrato (concentración final 5 µM). Tras realizar una medición de fluorescencia inicial (longitud de onda de excitación 340 nm/longitud de onda de emisión 450 nm) con un lector Envision Multilabel (Perkin Elmer) se incubó la reacción 60 min a temperatura ambiente. A continuación se midió la cantidad de fragmento peptídico disociado durante el tiempo de reacción mediante la determinación del aumento de intensidad de fluorescencia a 450 nm (longitud de onda de excitación 340 nm).

35 Todos los compuestos de la tabla del ejemplo 1 presentan un valor IC_{50} inferior a 100 nM (véase la tabla del ejemplo 1, penúltima columna).

Ejemplo 4: Prueba con explante de cartílago

Para estudiar el efecto de potenciales inhibidores de catepsina D sobre la degradación condral se utiliza un modelo inducido por pH que se basa en explantes bovinos. Así, el valor de pH del medio en el que se cultivan los explantes se ajusta al valor de pH patofisiológico de una rodilla artrótica. Este valor de pH es de pH 5,5. A continuación, en este modelo *ex vivo* se estudian potenciales inhibidores de catepsina D respecto a su eficacia en cuanto a un bloqueo del proceso de debilitamiento condral. Si el cartílago se destruye, se liberan glucosaminoglucanos (GAG) en el sobrenadante del cultivo celular. La cantidad de GAG liberados puede determinarse cuantitativamente con ayuda de DMMB (hidrocloruro de azul de dimetilmeleno). En la comprobación de GAG sulfatados con hidrocloruro de azul de dimetilmeleno se aprovecha la reducción de la absorción a 633 nm. Puesto que también se puede trabajar a concentraciones muy bajas de GAG, no precipita ningún complejo colorante/GAG ni tras una larga incubación de DMMB

con GAG, como sucede en otros métodos de medición en ocasiones solo al cabo de poco tiempo. Para determinar la concentración se realiza simultáneamente una gráfica de referencia con sulfato de condroitina. Mediante los valores de GAG se pueden calcular los valores Cl_{50} , es decir una concentración a la que una sustancia muestra un 50 % de su eficacia.

5 Soluciones:

Medio de incubación, pH 7,4

DMEM sin FBS, adición de Pen/Strep al 1 % y 30 µg/ml de ácido ascórbico, el medio no se conserva.

Medio de incubación, pH 5,5:

10 DMEM sin FBS, el valor de pH se ajusta mediante la adición de MES y se controla con un pH-metro, adición de Pen/Strep al 1 % y 30 µg/ml de ácido ascórbico.

Soluciones para la medición de GAG:

Solución colorante con DMMB (V = 500 ml):

Disolver 8 mg de DMMB (azul de dimetilmeleno) en 2,5 ml de etanol + 1 g de formiato sódico+ 1 ml de ácido fórmico, enrasar a 500 ml con agua bidest.

15 Medio de incubación: FBS (medio sin FBS)

Soluciones de sulfato de condroitina (curva de referencia)

Lote de soluciones estándar 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 así como un blanco del medio. El lote de la solución estándar se realiza en el medio en el que también se ha llevado a cabo el estudio.

20 1.) Ejecución: degradación condral inducida por pH de explantes bovinos

Primero se preparan los explantes bovinos. La inducción de la degradación condral se realiza en placas de 96 pocillos. Para ello, se cultiva un explante por pocillo. Se realiza la adición en cada uno de 200 µl de DMEM (medio de incubación pH 5,5) sin FBS + 30 µg/ml de ácido ascórbico. Como control negativo se incuban explantes (n= 4) a pH 7,4 (sin FBS). Este control no entra en el cálculo de los datos, sino que asegura que la modificación del valor de pH tiene el efecto deseado en la liberación de GAG. En este punto se realiza la adición de las sustancias de estudio. No se realiza ninguna incubación previa de los explantes. Los explantes se cultivan con las sustancias correspondientes 3 días en una incubadora a 37 °C y 7,5 % de CO₂.

2.) Desarrollo de la incubación

30 Para estudiar el efecto de los inhibidores de catepsina D en la liberación de GAG (glucosaminoglucano), se utilizan las sustancias en las concentraciones deseadas y se cultivan durante 3 días. Para ello, los compuestos de estudio se ensayan en un primer experimento a una concentración de 1 µM y DMSO al 1 %. Las sustancias que tienen un efecto de >50 % en la liberación de GAG (que corresponde a <50 % del control en el Assay Explorer), se ensayan en un experimento posterior a 100 nM y DMSO al 1 %. Las sustancias que en estas condiciones tienen un efecto de >50 % en la liberación de GAG (que corresponde a <50 % del control en el Assay Explorer), se ensayan en una relación entre concentración y eficacia. Para ello se estudian los compuestos en las siguientes concentraciones: 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM.

35 Como control positivo se utiliza pepstatina A con una concentración de 0,01 µM. La ventana de eficacia (assay window) se define mediante el control (pH 5,5), definido como un 0 % de efecto, y el control pH 5,5 + 0,01 µM de pepstatina A, definido como un 100 % de efecto. Tras 3 días de incubación, se recogen los sobrenadantes del cultivo celular y se conservan a -20 °C o se miden directamente. Para ello se mide fotométricamente la cantidad de GAG liberado.

40 Se expresan para concentraciones de 1 µM y 100 nM del efecto (valor 1) de la sustancia correspondiente en % referido al control positivo (pH 5,5 + 0,01 µM de pepstatina A) y el control negativo (pH 5,5). El valor representa el valor medio de 4 replicados. Para determinar una relación entre concentración y efecto se expresa un valor Cl_{50} en el banco de datos (Assay Explorer).

4.) Medición

Los sobrenadantes del cultivo celular (200 μ l) se miden directamente o bien 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 medidos deben encontrarse en la zona lineal de la curva de referencia. Para garantizar esto, se añaden rutinariamente distintas diluciones (1/5, 1/10, 1/20, 1/40). Las diluciones se preparan con medio y se añaden (15 μ l) de modo automatizado (Hamilton) en una placa de 384 pocillos. De un modo igualmente automatizado (o con pipetas multicanal) se añaden 60 μ l de solución de DMMB. Se produce una reacción de coloración rápida que seguidamente se mide a 633 nm con un lector de placas (p. ej. Envision).

Según la cantidad de muestra disponible, se lleva a cabo al menos una determinación doble.

10 Los datos se obtienen del lector MTP en forma de archivos csv o xls y en base a este formato (xls) se guardan como datos primarios o se preparan para calcular el efecto porcentual del compuesto correspondiente.

5.) Controles de calidad

Como control para la inducción de la degradación condral inducida por el pH se incuban 4 explantes a pH 7,4. Este valor corresponde al valor de pH fisiológico del cartílago y, por lo tanto, en este caso no se debe esperar ningún efecto en la liberación de GAG. Estos valores de GAG (μ g/ml de sobrenadante) siempre son, por lo tanto, significativamente más bajos que los valores de GAG en una incubación con pH 5,5.

Otro control que sirve para comprobar el experimento y también es importante para la definición de la ventana de eficacia, es el control con pepstatina (pH 5,5 + 0,01 μ M de pepstatina A). Esta sustancia bloquea de forma no específica la actividad de la mayoría de proteasas y, por lo tanto, establece el efecto máximo posible de un compuesto.

20 (1) Klompmakers, A. & Hendriks, T. (1986) Anal. Biochem. 153, 80-84, A Spectrophotometric microassay for sulfated glycosaminoglycans using a laser densitometer.

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

Use of Polyvinyl Alcohol to Stabilize Binding of Sulfated Glycosaminoglycans to Dimethylmethylen Blue.

6.) Resultados

25 Con esta prueba se determinaron los valores Cl_{50} de algunos compuestos de la tabla del ejemplo 1, estos se presentan en la tabla del ejemplo 1 en la última columna.

Ejemplo 5: Estudio del efecto antihiperalgésico en animales

Para inducir una reacción inflamatoria se inyectó intraarticularmente por un lado una solución de carragenano (CAR, 1 %, 50 μ l) en una articulación de rata. El lado no inyectado se consultó para fines de control. Se utilizaron seis animales por grupo. La hinchazón se determinó mediante un micrómetro (medial-lateral en la articulación de la rodilla) y la hiperalgesia térmica se determinó mediante una fuente de luz de infrarrojos dirigida de acuerdo con el método de Hargreaves (Hargreaves y col. 1988) en la parte inferior del pie. Puesto que el lugar de la inflamación (articulación de la rodilla) difiere del lugar de la medición (parte inferior de la pata), en este caso se habla de hiperalgesia térmica secundaria, cuyos mecanismos son importantes para encontrar analgésicos eficaces.

35 Descripción del experimento de hiperalgesia térmica (prueba de Hargreaves): El animal de experimentación se coloca en una cámara de plástico sobre un cristal de cuarzo. Antes del experimento, primero se le dan al animal de experimentación aproximadamente entre 5 y 15 minutos de tiempo para que se acostumbre al entorno. En cuanto el animal de experimentación, tras la fase de exploración, ya no se mueve tan a menudo (fin de la fase de exploración), se coloca la fuente de luz de infrarrojos, cuyo foco se encuentra en el nivel del suelo de cristal, directamente debajo de la pata trasera que debe estimularse. En este momento se inicia una ejecución del experimento pulsando un botón: a través de los infrarrojos se produce el aumento de temperatura de la piel de la pata trasera. El experimento se termina o bien porque el animal de experimentación levanta la pata trasera (como expresión de haber alcanzado el umbral de dolor) o bien porque se alcanza una temperatura máxima fijada mediante el apagado automático de la fuente de luz de infrarrojos. Mientras el animal de experimentación está sentado quieto, se registra la luz que se refleja de la pata. Si retira la pata, se interrumpe esta reflexión, con lo cual se apaga la fuente de luz de infrarrojos y se registra el tiempo desde el encendido hasta el apagado. El aparato está calibrado de modo que la fuente de luz de infrarrojos aumenta la temperatura de la piel hasta aproximadamente 45 grados Celsius en 10 s (Hargreaves et al. 1988). Para el experimento se utiliza un aparato de la empresa Ugo Basile fabricado para esta finalidad.

El CAR se compró a Sigma-Aldrich. La aplicación del inhibidor de catepsina D específico, el 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-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoilamino]-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico) se realizó intraarticularmente 30 minutos antes del CAR. Como control positivo se utilizó 10 µg/articulación de triamcinolona (TAC) y como control negativo se utilizó el disolvente (vehículo). La hiperalgesia se indica como la diferencia de los tiempos de retirada entre la pata inflamada y la no inflamada.

5 Resultado: El TAC está en situación de reducir la hinchazón inducida por CAR, pero no el inhibidor de catepsina D específico. A diferencia de esto, el inhibidor de catepsina D específico pudo reducir la magnitud de la hiperalgesia térmica según la dosis (véase la figura 2).

10 Valoración: Se ha podido demostrar que el compuesto n.º 23 ejerce un efecto antihiperalgésico. Esto puede postularse porque el compuesto n.º 23 no ha demostrado ningún efecto en la hinchazón inflamatoria y, por lo tanto, en el desencadenante de la hiperalgesia. Por consiguiente, puede aceptarse que el compuesto n.º 23 muestra un efecto reductor del dolor en humanos.

Ejemplo 6: Estabilidad de los compuestos según la invención en líquido sinovial bovino

15 1.) Obtención de líquido sinovial bovino

20 Para la preparación de explantes bovinos (para la cámara de difusión u otras pruebas) se utilizan o bien pezuñas de vacuno (articulaciones metacarpianas) o bien rodillas de vacuno. El líquido sinovial se puede obtener de las dos articulaciones. Para ello, en el orificio de la articulación se retira con cuidado el líquido sinovial de la articulación con una jeringa de 10 ml y una cánula y se vierte en recipientes Eppendorf de 2 ml ya listos. Los recipientes Eppendorf se rotulan según el animal (identificación del vacuno disponible). Para ello se debe prestar atención a que en la preparación de la articulación no entre sangre en la cavidad articular. Si es así, el líquido sinovial se tiñe de rojo y, por lo tanto, debe desecharse. El líquido sinovial en principio es muy viscoso y tiene un color de transparente a amarillo. Se documenta la extracción junto con un análisis macroscópico del líquido sinovial.

2.) Planteamiento del análisis de estabilidad de las sustancias en LS

25 Para estudiar la estabilidad de los compuestos individuales se mezcla un conjunto de 4 líquidos sinoviales bovinos distintos. Para ello se utiliza aproximadamente 1 ml de cada LS. La mezcla se coloca directamente en un recipiente de cristal de 5 ml. Los LS se mezclan concienzuda pero cuidadosamente. Con ello, no deben formarse burbujas de aire ni espuma. Para ello se utiliza un aparato tipo vórtex al nivel mínimo. Los compuestos de estudio se analizan en una concentración inicial de 1 µM (si no se requiere de otro modo). Tras la adición de la sustancia, se vuelve a realizar una mezcla concienzuda y cuidadosa del lote. Para el control óptico se fotografían todos los lotes de LS y las fotografías se guardan en la carpeta eLabBio del experimento correspondiente. La figura 1 muestra a modo de ejemplo una documentación fotográfica de este tipo. Los lotes se incuban durante 48 h a 37 °C y CO₂ al 7,5 % en una incubadora.

30 3.) Toma de muestras

35 La toma de muestras se realiza de acuerdo con los tiempos previamente consensuados (si no se requiere de otro modo, véase abajo). Para ello, se toman en cada momento 200 µl del LS de la mezcla y se transfieren directamente a un recipiente Eppendorf "Low-binding" de 0,5 ml. Se utilizan recipientes Eppendorf "Low-binding" para minimizar una interacción de las sustancias con el plástico de los recipientes. En el recipiente Eppendorf ya se habían añadido 200 µl de acetonitrilo, de modo que luego se obtiene una mezcla 1 + 1 del LS. Esto facilita el posterior análisis, pero justo tras la adición del LS puede producirse la precipitación de la proteína. Esto debe anotarse en el protocolo. Justo tras la adición de la sustancia se toma la muestra 0 h. Esto corresponde al valor 100 % del cálculo de la estabilidad. Lo ideal sería que aquí se volviera a encontrar la concentración utilizada. Las muestras pueden congelarse a -20 °C.

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

45 Como control negativo se utiliza LS sin sustancia. Como control positivo se utiliza LS con 1 µM de sustancia. Esto corresponde al valor 0h y, por lo tanto, a una estabilidad del 100 %.

La conservación de las muestras se lleva a cabo en recipientes Eppendorf "Low-binding" a -20 °C. A continuación las muestras se analizan cuantitativamente.

4.) Procesamientos de los datos

5 Las concentraciones medidas (ng/ml) se representan en una gráfica (GraphPad Prism®) en función del tiempo. Con esto se determina la estabilidad porcentual de la sustancia. Como valor 100 % se utiliza el valor de partida en el LS en el momento 0 h. Los datos se guardan bajo el correspondiente número de experimento en eLabBio y se comunican al banco de datos MSR (en forma de estabilidad porcentual de acuerdo con los correspondientes tiempos de incubación).

5.) Resultados

Todos los compuestos analizados permanecen estables. (véase la tabla del ejemplo 1).

10 **Ejemplo 7: Ensayo de fluorescencia in vitro para la identificación de actividad inhibidora de renina**

15 Para la identificación de moduladores de la actividad de renina se llevó a cabo una prueba enzimática continua con un péptido sintético que presenta un grupo fluorescente Edans (=5-(aminoethyl)aminonafalén sulfonato) que se extingue mediante transferencia de energía de un grupo dabcilo (4'-dimetilaminoazo-benceno-4-carboxilato) de la misma molécula en placas de microtitulación de 384 pocillos de Greiner. La disociación del sustrato peptídico mediante renina provoca un aumento de la intensidad de fluorescencia. Para determinar la eficacia de las sustancias se comparó el aumento de intensidad de fluorescencia en función del tiempo en presencia de la sustancia con el incremento de fluorescencia en función del tiempo en ausencia de las sustancias. Como sustancia de referencia se empleó el inhibidor de renina 2 (Z-Arg-Arg-Pro-Phe-His-Sta-Ile-His N-Boc-Lys metil éster Z) (Sigma-Aldrich). Como sustrato se utilizó el sustrato I FRET renina (DABCYL - g - Abu - Ile - His - Pro - Phe - His - Leu - Val - Ile - His - Thr - EDANS) (Anaspec, Fremont CA, EE. UU.). Como enzima se utilizó renina humana recombinante (Proteos, Kalamazoo, MI, EE. UU.) en una concentración final de 10 nM. La prueba se realizó en tampón Mops 50 mM, DMSO al 1,5 % (v/v), Igepal® al 0,1 % (p/v), pH 7,2, BSA al 0,5 % (p/v). Por cada 4 µl de solución de renina se añadieron 2 µl de solución de la sustancia con concentraciones de sustancia diluidas en serie y se incubó 15 min a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de 4 µl de solución de sustrato (concentración final 5 µM). Tras realizar una medición de fluorescencia de partida (longitud de onda de excitación 340 nm/longitud de onda de emisión 495 nm) con un lector Envision Multilabel (Perkin Elmer) se incubó la reacción 60 min a 37 °C. A continuación se midió la cantidad de fragmento peptídico disociado durante el tiempo de reacción mediante la determinación del aumento de intensidad de fluorescencia a 495 nm (longitud de onda de excitación 340 nm).

30 Resultado: Todos los compuestos medidos tienen una CCI50 de la selectividad de renina >30µM (véase la tabla del ejemplo 1)

Ejemplo 8: Viales para inyección

35 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 un valor de pH de 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra de forma estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra de forma estéril. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de un compuesto de fórmula I.

Ejemplo 9: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un compuesto de fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄·12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

40 **Ejemplo 10: Ungüento**

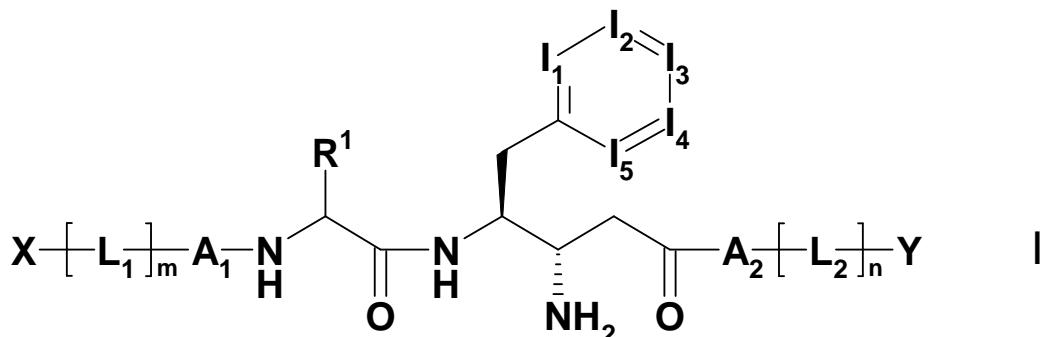
Se mezclan 500 mg de un compuesto de fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo 11: Ampollas

45 Se filtra de manera estéril una solución de 1 kg de un compuesto de fórmula I en 60 litros de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de un compuesto de fórmula I.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

- 5 I_1, I_2, I_3, I_4, I_5 son independientemente entre ellos N o CR',
- T es un fenilo o naftilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R, o un heterociclo de uno o dos ciclos saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S que puede estar sustituido una, dos o tres veces con R, =S, =NR' y/o =O,
- 10 R^1 es etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, tetrahidro-furan-3-ilo, tetrahidro-furan-2-ilo, ciclopentilo, pentilo, metilsulfanilmetilo, etilsulfanilmetilo, 2-metilsulfaniletilo o 1-metilsulfaniletilo,
- 15 A_1 representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos seleccionados del grupo compuesto por alanina, glicina, ciclopropilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmetilglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilanina, O-metil-serina, O-etyl-serina, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- y -NRSO₂- y
- 20 A_2 representa de 0 a 4 restos de aminoácidos de tipo peptídico enlazados entre ellos seleccionados del grupo compuesto por alanina, glicina, ciclopropilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmetilglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilanina, O-metil-serina y O-etyl-serina,
- 25 L_1 es un enlace simple o -CRR'-,
- L_2 es un enlace simple, -CRR'-, -NR-, -NRCR'R- o -NRCRR'CRR'-,
- 30 X, Y son H, T, un alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', NRSO₂R' y/o NRCOR' en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NR, grupos -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también de 1 a 20 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o un alquilo cíclico lineal o ramificado con 3-7 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO₂R, SO₂NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', NRSO₂R' y/o NRCOR' en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NR, grupos -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONR-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también de 1 a 11 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,
- 35 R, R' son independientemente entre ellos H, un alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, T, Hal, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂,

- 5 CN, CONH₂, NHCOCH₃ y/o NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, grupos -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH y/o también de 1 a 20 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o un alquilo cíclico con 3-7 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃ y/o NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂ independientemente entre ellos pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, grupos -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂R'-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH y/o también de 1 a 11 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,
- 10 m es 0 - 4,
- n es 0 - 2 y
- Hal es F, Cl, Br o I,
- así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 15 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
- a.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-butiril-amino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- b.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- 20 c.) (S)-2-((2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-5-fenil-pentanoil-amino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- d.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 25 e.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etyl)-amida
- f.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etyl]-amida
- 30 g.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- h.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(naftalen-1-iloxy)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- i.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[2-(3-metanosulfonilamino-fenil)-acetilamino]-3-metil-butiril-amino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 35 j.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- k.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-3-fenil-propionilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 40 l.) 1-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butiril-amino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-ciclopropan-carboxilato de etilo
- m.) (2S,3S)-2-[(S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-1-(S)-oxo-pentilamino]-3-metil-pentanoato de metilo
- n.) (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-4-metil-pentanoato de metilo

- o.) (S)-2-[(S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-fenil-propionilamino]-3-metil-butirato de metilo
- p.) (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 5 q.) (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-(3-fenil-propionilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino}-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- r.) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-4-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-pentanoilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 10 s.) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-2-(3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-butirilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- t.) (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 15 u.) (S)-2-((2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- v.) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-2-[2-(2,4-dicloro-fenoxy)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo
- 20 w.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- x.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-2-metil-1-fenetilcarbamoil-butil]-amida
- y.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbamoil)-butil]-amida
- 25 z.) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- aa.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-butil]-amida
- bb.) (S)-2-[(S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-naftalen-1-il-propionilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 30 cc.) (S)-3-amino-4-[(S)-(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-bencilcarbamoil-2-metil-butil]-amida
- dd.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-2-metil-butil]-amida
- ee.) (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3,3-dimetil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de metilo
- 35 ff.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino}-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- gg.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-2-(3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoilamino]-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- 40 hh.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- ii.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de [(S)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-etil]-amida

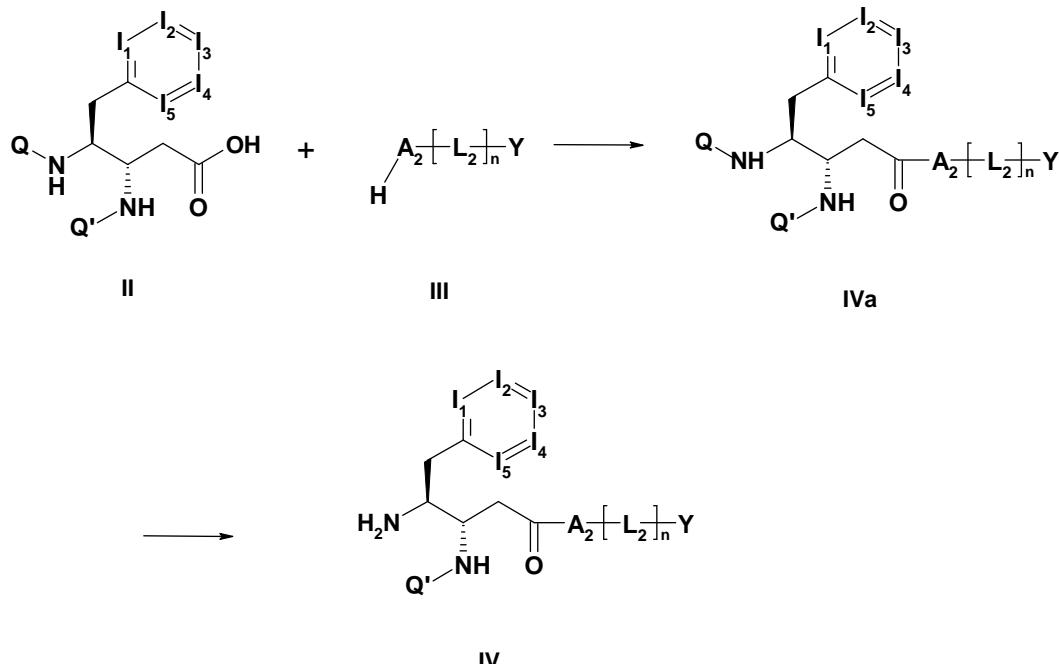
- 5 jj.) (S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-2-metil-1-(3-metil-butilcarbamoil)-butil]-amida
- kk.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-((1S-4S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- 10 ll.) (3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoato de (2,6-dietil-fenil)-amida
- mm.) (S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- 15 nn.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-(4-fenil-butirilamino)-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (2,6-dietil-fenil)-amida
- oo.) 3-(S)-amino-4-((S)-(2S,3S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino)-5-fenil-pentanoato de [(2S,3S)-1-[1-((S)-hidroximetil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-butil]-amida
- 20 pp.) (S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-2-(3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- qq.) (3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoato de [(S)-2-metil-1-(piridin-3-iloxyimetil)-propil]-amida
- 25 rr.) (3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoato de [(S)-1-(2,4-difluoro-fenoxyimetil)-2-metil-propil]-amida
- ss.) (3S,4S)-3-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-5-fenil-pentanoato de [(S)-1-(2,4-difluoro-fenoxyimetil)-2-metil-propil]-amida
- 30 tt.) (3S,4S)-3-amino-4-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-5-fenil-pentanoato de (1-bencil-2-fenil-etil)-amida
- uu.) [(S)-1-((S)-1-((1S,2S)-2-amino-1-bencil-3-[(S)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-2-naftalen-1-il-etylcarbamoil]-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbamolato de terc-butilo
- 35 vv.) (S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-fenil-propionilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- ww.) (S)-3-(S)-amino-4-((S)-2-[(S)-2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-3-metil-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida
- xx.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-fenil-propionilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- 30 yy.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-pentanoilamino]-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- zz.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-fenilacetilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- 35 aaa.) N-[(S)-1-1-((S)-(S)-2-(S)-amino-1-bencil-3-[(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butilcarbamoil]-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-4-trifluorometoxi-benzamida
- bbb.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-((S)-2-[(S)-2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-3-metil-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- 40 ccc.) ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-pentanoilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butilamino)-5-fenil-pentanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico
- ddd.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-fenilacetilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida

eee.) (S)-3-(S)-amino-4-[(S)-3-metil-2-((S)-4-metil-2-pentanoilamino-pentanoilamino)-1-oxo-butilamino]-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoil)-2-metil-butil]-amida

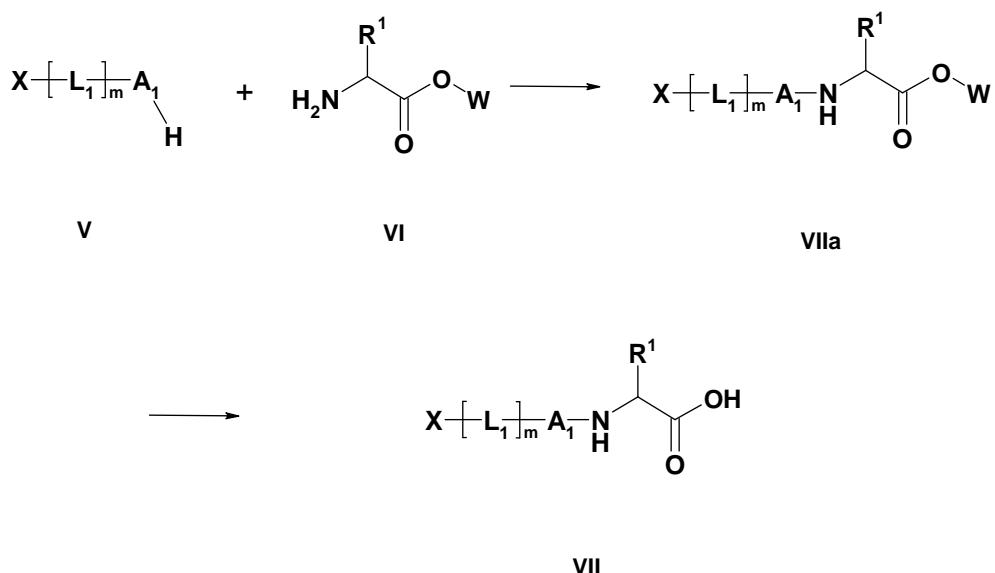
así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 3. Procedimiento para la elaboración de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 caracterizado por que

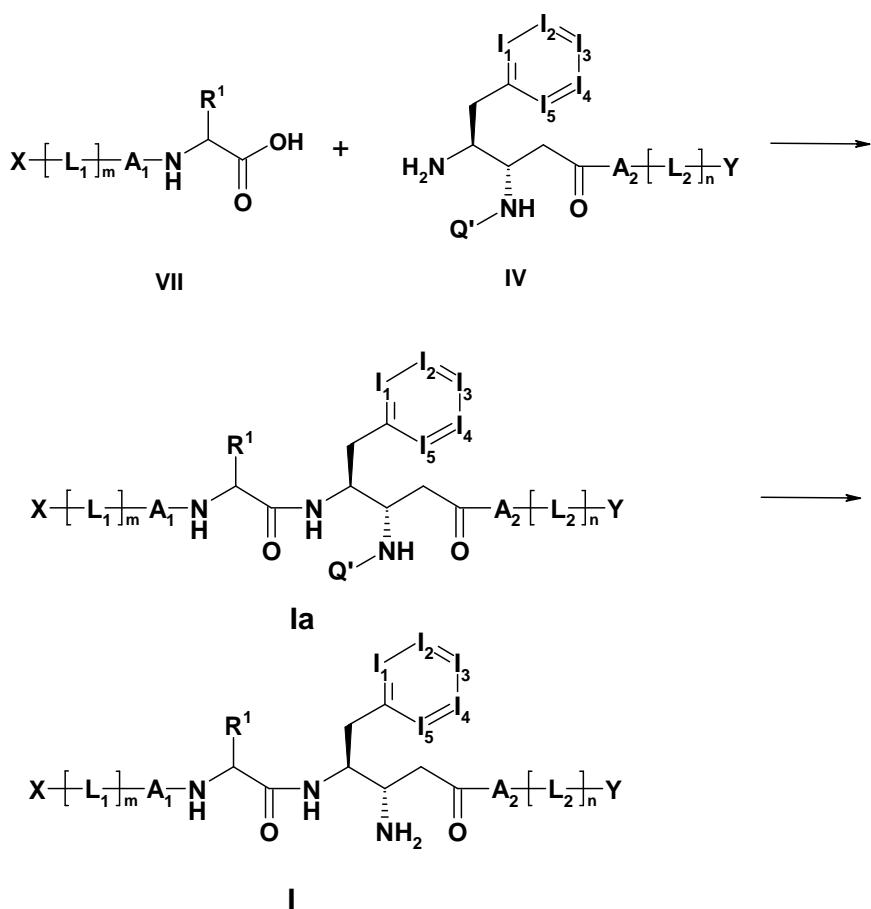
a) un compuesto de fórmula II, en el que I_1 , I_2 , I_3 , I_4 e I_5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Q y Q' representan grupos protectores de amino perpendiculares entre sí, reacciona con un compuesto de fórmula III, en el que Y , L_2 , n y A_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con la formación de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del compuesto de fórmula II y el grupo amino del compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula IVa y el compuesto de fórmula IVa se transforma en un compuesto de fórmula IV mediante la disociación del grupo protector Q ,



y un compuesto de fórmula V, en el que X, L₁, m y A₁ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, reacciona con un compuesto de fórmula VI, en el que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y W representa un grupo protector de ácido, con la formación de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del compuesto de fórmula V y el grupo amino del compuesto de fórmula VI para obtener un compuesto de fórmula VIIa y el compuesto de fórmula VIIa se transforma en un compuesto de fórmula VII mediante la disociación del grupo protector W,



5 y un compuesto de fórmula VII, en el que X, L₁, m, A₁ y R¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, reacciona con un compuesto de fórmula IV, en el que I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, Y, L₂, n y A₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Q' es un grupo protector de amino, con la formación de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del compuesto de fórmula VII y el grupo amino del compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula Ia y el compuesto de fórmula I se transforma en un compuesto de fórmula I mediante la disociación del grupo protector Q',



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

- c) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.
4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, como inhibidores de catepsina D.
5. Preparación farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
6. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene otros vehículos y/o excipientes.
7. Preparación farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como al menos un principio activo farmacéutico adicional.
- 10 8. Procedimiento para la elaboración de una preparación farmacéutica caracterizado por que un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se mezcla con un vehículo o excipiente sólido, líquido o semiliquido en una forma de dosificación adecuada.
- 15 9. Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos.
10. Estuche (kit) compuesto por envases independientes de
- 20 a) una cantidad activa de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad activa de otro principio activo farmacéutico.
11. Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones condrales traumáticas, artritis, dolor, alodinia e hiperalgésia.
- 25 12. Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, mucolipidosis, cáncer, en particular cáncer de mama, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, hiperplasia benigna de próstata, osteosarcoma, raquitismo, enfermedades cutáneas como, por ejemplo, psoriasis, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias.
- 30 13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso para la aplicación intraarticular en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones condrales traumáticas, artritis, dolor, alodinia o hiperalgésia.

Fig. 1

HPLC-MS del compuesto según la invención

(S)-3-(S)-amino-4-{(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino}-5-fenil-pentanoato de [(1S,2S)-1-(1-etil-propilcarbamoi)-2-metil-butil]-amida

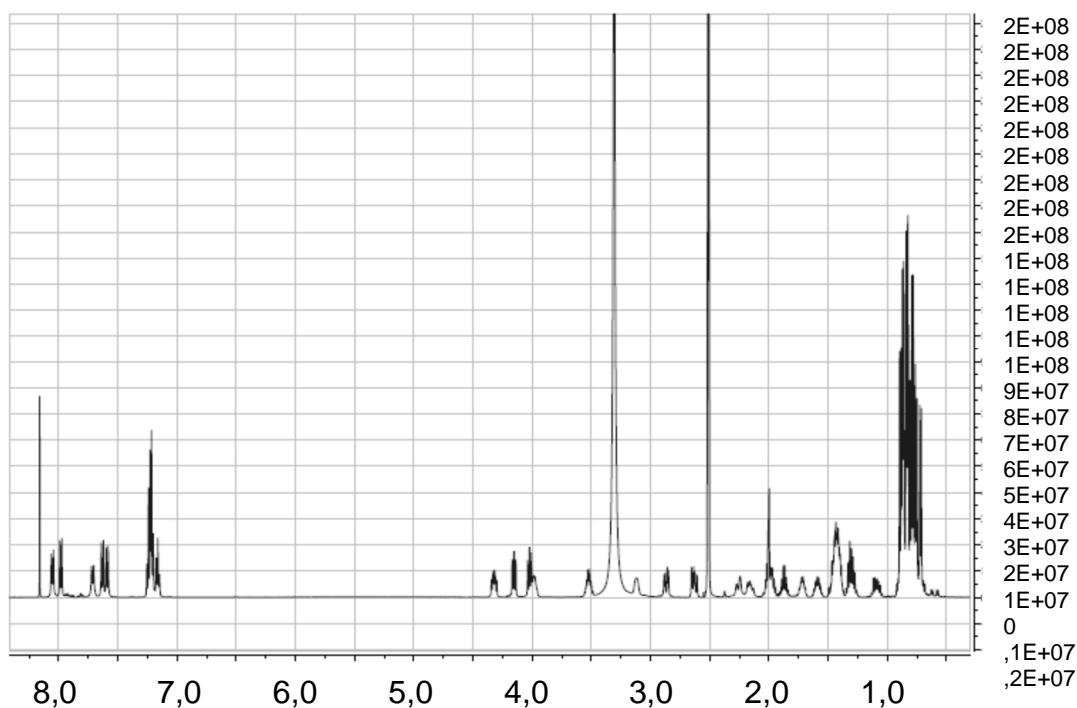


Fig. 2

Compuesto n.º 23 (del ejemplo 1, tabla 1)

