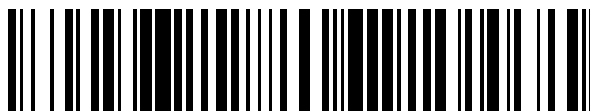


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 598**

51 Int. Cl.:

C07K 5/02	(2006.01)
A61K 38/06	(2006.01)
A61K 38/07	(2006.01)
A61K 38/08	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
C07K 7/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2014 PCT/EP2014/001304**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198372**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2014 E 14724000 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3008037**

54 Título: **Derivados de hidroxietileno para el tratamiento de la artrosis**

30 Prioridad:

12.06.2013 EP 13002995

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

11.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KLEIN, MARKUS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 703 598 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 hidroxietileno para el tratamiento de la artrosis

5 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

10 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.

15 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 osteoartritis (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.

25 Fundamentalmente, las artrosis se diferencian según su causa. La artrosis alcaptonúrica se basa en un aumento de los depósitos de ácido homogentísico en las articulaciones en caso de la susodicha alcaptonuria. 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 el cartílago sano (W. Pschyrembel y col.: Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und einem Anhang Nomina Anatomica. Editorial Walter de Gruyter & Co, 253ª edición, 1977).

35 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.

40 Si las consecuencias de una lesión son las responsables de un desgaste prematuro, se habla de una artrosis postraumática. 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).

45 Las causas medicamentosas de una artrosis pueden ser, por ejemplo, antibióticos del tipo inhibidores de girasa (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 degradación 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 de la densidad ósea 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 patogenéticos 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, proteoglicanos y agua, es fundamental para el estado funcional del cartílago articular y, con ello, para su capacidad de resistencia frente a cargas. Entre las enzimas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular se encuentran, en particular, las metaloproteinasas, las agreganasas 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 pudo 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 pudo 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; Friedrich 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 extrae 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, el 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 plasmepsina y las aspartil hemoglobinasas (Takahashi, T. y col., Ed. Aspartic Proteinases Structure, Function, Biology and Biomedical Implications (Plenum Press, New 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 mayor riesgo de metástasis, así como con 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 así 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; Lador, 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 alzhéimer y se 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 caso de mucopolidosis (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 osteoartritis (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 todavía no se ha estudiado con detalle la aspartil proteasa catepsina D lisosomal y secretada en contraste con las catepsinas B y L 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 local del valor de pH en las zonas del 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, bóvido 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 revelan derivados de hidroxietileno o compuestos similares en los documentos WO 2001070672, US 20030013881 y en Hom, R.K. y col. (J. Med. Chem., 47(1), 158-164, 2004) como inhibidores de la beta-secretasa (inhibidores BACE) para el tratamiento de alzhéimer, trastornos cognitivos, senilidad y demencia.

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 (Oparil, 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.

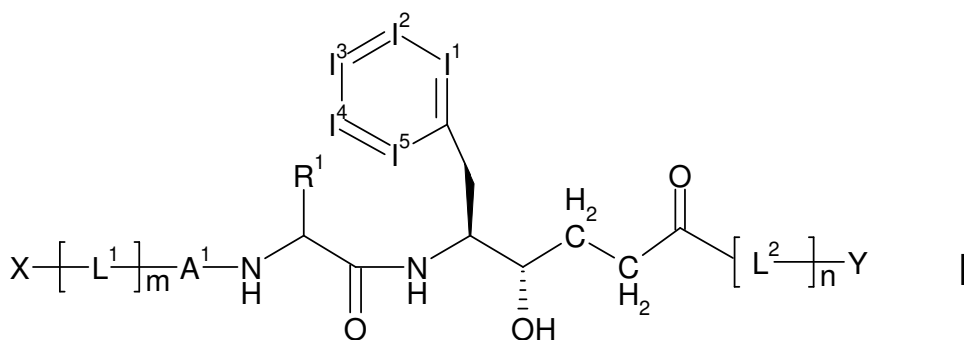
La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

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 para 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 hidroxietileno 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 hidroxietileno según la invención pueden reducir, en función de la dosis, una hiperalgesia térmica debida a inflamación.

La invención se refiere a derivados de hidroxietileno de la fórmula general I



en la que

I^1, I^2, I^3, I^4, I^5 son, independientemente entre sí, N o CR^1 ,

5 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,

A^1 es de 0 a 3 restos de aminoácidos ($-NHCHRCO-$) iguales o distintos unidos entre sí de forma peptídica o $-CO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-SO_2-$ o $-NRSO_2-$,

10 L^1 es un enlace simple o un ligador alquílico lineal o ramificado con 1-10 átomos de C en el que 1-5 grupos CH_2 , independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, $-CXX'-$, SO, SO_2 , NR, $C=O$, grupos $-OCO-$, $-NRCONR'-$, $-NRCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONR-$, $-C\equiv C-$ y/o por grupos $-CH=CH$ y/o también de 1 a 20 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

L^2 es un enlace simple o $-NR-$

15 X, X' , Y son, independientemente entre sí, 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, SO_2R , SO_2NRR' , CN, COOR, CONRR', NRCOR', $NRCONR'R''$, $NRSO_2R'$ y/o NRCOR' en el que uno, dos o tres grupos CH_2 , independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO_2 , NR, grupos $-OCO-$, $-NRCONR'-$, $-NRCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONR-$, $-C\equiv C-$ 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, SO_2R , SO_2NRR' , CN, COOR, CONRR', NRCOR', $NRCONR'R''$, $NRSO_2R'$ y/o NRCOR' en el que uno, dos o tres grupos CH_2 , independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO_2 , NR, grupos $-OCO-$, $-NRCONR'-$, $-NRCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONR-$, $-C\equiv C-$ y/o por grupos $-CH=CH$ y/o también de 1 a 11 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

25 R, R' son, independientemente entre sí, H, T, OT o un alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, Hal, OH, NH_2 , SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , CN, $CONH_2$, $NHCOCH_3$, y/o $NHCONH_2$ en el que uno, dos o tres grupos CH_2 , independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO_2 , NH, NCH_3 , grupos $-OCO-$, $-NHCONH-$, $-NHCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONH-$, $-NCH_3CO-$, $-CONCH_3-$, $-C\equiv C-$ 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 con 3-7 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, =NR, =O, OH, NH_2 , SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , CN, $CONH_2$, $NHCOCH_3$ y/o $NHCONH_2$ en el que uno, dos o tres grupos CH_2 , independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, SO, SO_2 , NH, NCH_3 , grupos $-OCO-$, $-NHCONH-$, $-NHCO-$, $-NRSO_2R'-$, $-COO-$, $-CONH-$, $-NCH_3CO-$, $-CONCH_3-$ y/o por grupos $-CH=CH$ y/o también de 1 a 11 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

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,

m es 0 - 4,

40 n es 0 - 2 y

Hal es F, Cl, Br o I,

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

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

5 R¹ es isopropilo, 2-butilo o isobutilo

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, A¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R¹ es isopropilo

10 e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, A¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R¹ es isopropilo, con una configuración S del centro quiral al que está enlazado el grupo isopropilo,

15 e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, A¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

20 A¹ es de 0 a 1 restos de aminoácidos enlazados entre sí de forma peptídica seleccionados de entre alanina, glicina, ciclopropilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahydro-furan-3-ilglicina, tetrahydro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmetilglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilalanina, O-metil-serina y O-etil-serina, o -OCO-, -NRCO-, -SO₂- o -NRSO₂-

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

25 A¹ es de 0 a 1 restos de aminoácidos enlazados entre sí de forma peptídica seleccionados de entre valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, fenilalanina y naftilalanina,

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

30 Otro objeto totalmente preferido de la invención son todos los compuestos de fórmula I mencionados en los que los restos de aminoácidos seleccionados para A¹ presentan cada uno una configuración S

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

35 Todos los significados preferidos, especialmente preferidos y totalmente preferidos mencionados de los susodichos restos de los compuesto de fórmula I se deben entender de modo que estos significados o formas de realización preferidos, especialmente preferidos y totalmente preferidos se pueden combinar unos con otros en cualquier combinación posible para los compuestos de fórmula I y, por ello, tales compuestos de fórmula I preferidos, especialmente preferidos y totalmente preferidos se revelan igualmente de forma explícita.

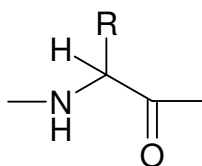
También son totalmente preferidos los siguientes compuestos de fórmula I seleccionados del grupo compuesto por:

40 a) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida

- b) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-2-[2-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- c) (4S,5S)-5-((S)-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 5 d) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- e) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- f) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- g) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-2-[2-(2-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 10 h) (4S,5S)-5-((S)-2-[2-(3,4-dimetil-fenoxi)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- i) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-(2-naftalen-2-il-acetilamino)-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- j) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-(2-naftalen-1-il-acetilamino)-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- k) (4S,5S)-5-((S)-2-difenilacetilamino-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 15 l) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de (2,6-dimetil-fenil)-amida
- m) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de bencilamida
- n) (S)-N-[(1S,2S)-1-bencil-5-(2,3-dihidro-indol-1-il)-2-hidroxi-5-oxo-pentil]-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butiramida
- o) (4S,5S)-5-((S)-2-[2-(3-etoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 20 p) (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-(4-fenil-butirilamino)-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida

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

Se entiende por restos de aminoácidos los compuestos del siguiente tipo:




25 Los restos de aminoácidos antes mencionados y que figuran a continuación representan en particular 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
- 30 - Aminoácidos no naturales como, por ejemplo, ciclopropilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmetilglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, norvalina, ácido aminobutírico, terc-leucina, norleucina, naitilalanina, O-metil-serina, O-etil-serina y similares

35 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).

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

–(C=O)– o =O es un ácido carbonílico y representa  o un átomo de oxígeno enlazado a un átomo de carbono con un enlace doble.

5 Alquilo o A es una cadena de hidrocarburo saturada no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. Alquilo 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-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineales o ramificados, más preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

10 Alquilo cíclico o cicloalquilo es una cadena de hidrocarburo cíclica y tiene de 3 a 10, preferentemente de 3 a 7, átomos de C y representa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cicloalquilo también es un alquilo cíclico parcialmente insaturado como, por ejemplo, ciclohexenilo o ciclohexinilo.

15 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-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-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- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 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.

25 Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados y representan también, por ejemplo, 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, 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-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo)-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.

35 Heterociclo representa también, por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-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-2H-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.

40 Así, heterocicloalquilo representa un heterociclo completamente hidrogenado o saturado, heterocicloalqueno (uno o varios enlaces dobles) o heterocicloalquino (uno o varios enlaces triples) representa un heterociclo parcial o totalmente hidrogenado o insaturado, heteroarilo representa un heterociclo aromático o completamente insaturado.

Asimismo, las siguientes abreviaturas tienen el siguiente significado:

Boc	terc-butoxicarbonilo
CBZ	benciloxicarbonilo
45 DNP	2,4-dinitrofenilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo

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

OMe éster metílico

POA fenoxiacetilo

DCCI diciclohexilcarbodiimida

5 HOBt 1-hidroxibenzotriazol

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.

10 Los compuestos de fórmula general I pueden contener uno o varios centros quirales, de modo que en la presente invención también se reivindican todos los estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, etc. de los compuestos de fórmula general I.

También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos.

15 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.

20 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 hidroxilo 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), 25 61-67.

30 Como sales de adición de ácido entran en consideración las sales inorgánicas u orgánicas de todos los ácidos fisiológica o farmacológicamente compatibles, por ejemplo halogenuros, en particular hidrocloreuro o hidrobromuro, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos o p-toluensulfonatos.

Se prefieren totalmente los hidrocloreuros, los trifluoroacetatos o los bis-trifluoroacetatos de los compuestos de la invención.

35 Se entenderá por solvatos de los compuestos de fórmula I, los compuestos de adición de moléculas inertes de disolvente 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 alcoholes como, por ejemplo, metanol o etanol.

40 También está previsto que un compuesto de fórmula I abarque formas marcadas isotópicamente del mismo. Una forma marcada isotópicamente de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que se han sustituido uno o varios átomos del compuesto por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico distinto a la masa atómica o al número másico del átomo que existe generalmente de forma natural. Entre los isótopos que se encuentran en el mercado fácilmente y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I conforme a procedimientos bien conocidos se encuentran, por ejemplo, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F o ^{36}Cl .

45 Un compuesto de fórmula I, uno de sus profármacos o cada una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que contiene uno o varios de los isótopos mencionados arriba y/u otros isótopos de otros átomos, se considera que forma parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado isotópicamente puede utilizarse de diversas formas útiles. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado isotópicamente en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo como ^3H o ^{14}C es adecuado para ensayos de distribución del producto farmacéutico y/o

del tejido sustrato. Estos radioisótopos, es decir, el tritio (^3H) y el carbono-14 (^{14}C), se prefieren en especial debido a su fácil elaboración y a que se pueden detectar de un modo excelente. La incorporación de isótopos pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I presenta ventajas terapéuticas debido a la estabilidad más elevada en el metabolismo de este compuesto marcado isotópicamente. Estabilidad más elevada en el metabolismo significa directamente una mayor semivida *in vivo* o dosificaciones más bajas, lo cual, en la mayor parte de circunstancias, representaría una forma de realización preferida de la presente invención. Por lo general, un compuesto de fórmula I marcado isotópicamente puede prepararse mediante la realización de los procedimientos revelados en el esquema de síntesis y en la descripción relacionada con el mismo, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto sustituyendo un reactante no marcado isotópicamente por un reactante marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Para la manipulación del metabolismo oxidativo del compuesto a través del efecto isotópico cinético primario también puede incorporarse deuterio (^2H) a un compuesto de fórmula I. El efecto isotópico cinético primario se trata de una modificación de la velocidad de una reacción química debido al intercambio de núcleos isotópicos, lo cual, a su vez, se produce a través de la modificación de las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes en relación a este intercambio isotópico. Por lo general, el intercambio de un isótopo pesado provoca una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y produce así una disminución de la velocidad en el caso de una ruptura de enlace limitante de la velocidad. Si la ruptura de enlace se produce en o cerca de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción con varios productos, se pueden modificar considerablemente las proporciones de distribución de los productos. A modo de explicación: si se enlaza deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I sensible a la oxidación, con ello se puede modificar drásticamente el perfil de este compuesto *in vivo* y conseguir propiedades farmacocinéticas mejoradas.

En el descubrimiento y desarrollo de agentes terapéuticos, el especialista intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos y, al mismo tiempo, conservar las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son sensibles frente al metabolismo oxidativo. A partir de ensayos *in vitro* con microsomas hepáticos disponibles actualmente se obtiene información valiosa sobre el desarrollo de este metabolismo oxidativo, a causa de lo cual, a su vez, pueden diseñarse de un modo racional compuestos de fórmula I deuterados con una estabilidad mejorada a través de la resistencia frente a un metabolismo oxidativo de este tipo. Así, se logran mejoras significativas de los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I que pueden expresarse cuantitativamente en forma de un aumento de la semivida *in vivo* ($T/2$), de la concentración a eficacia terapéutica máxima (C_{max}), del área bajo la curva dosis-eficacia (AUC, por sus siglas en inglés) así como de la F y en forma de una disminución de la depuración, de la dosis y de los costes de material.

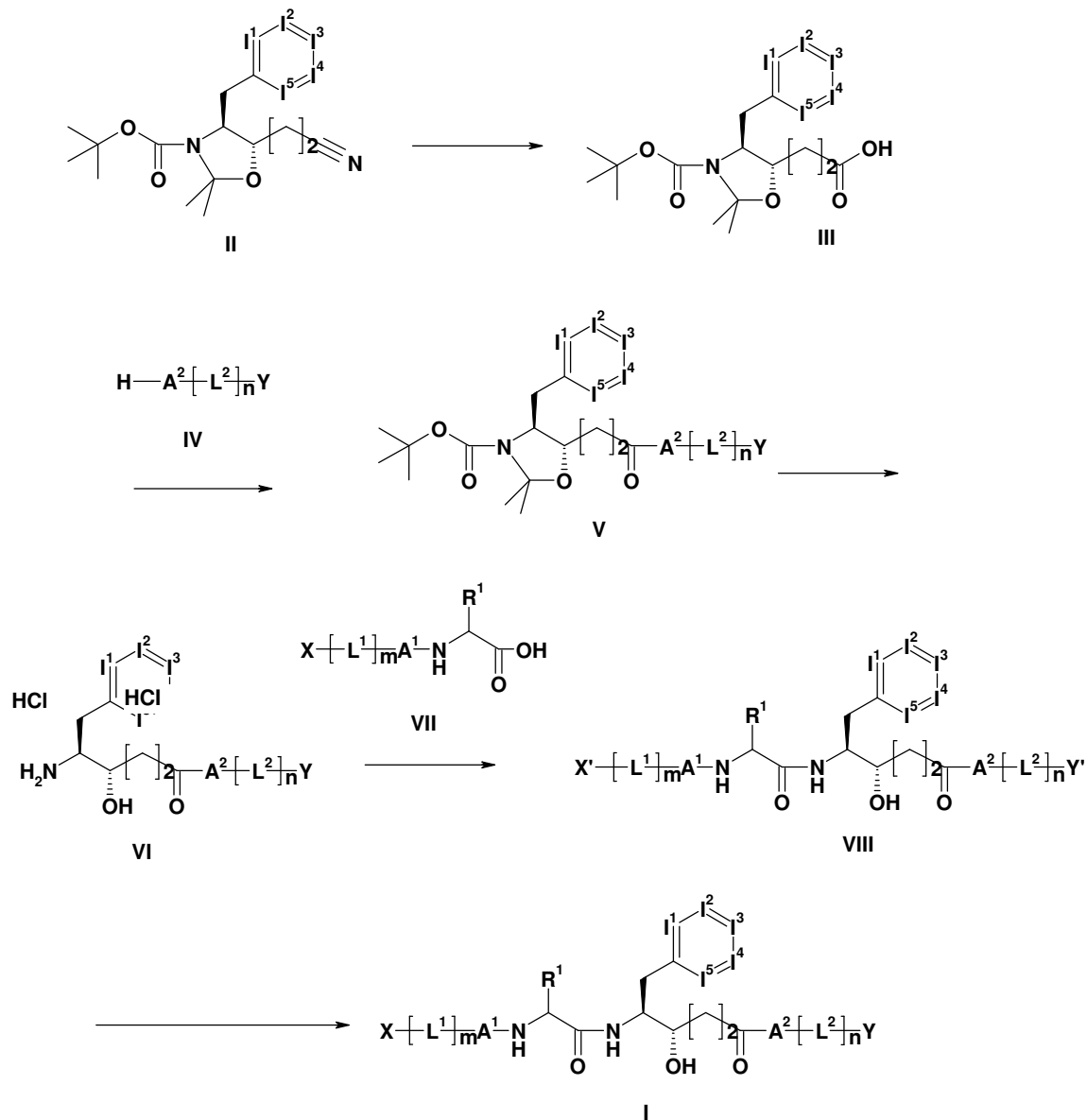
Lo siguiente sirve a modo de explicación de lo anterior: se prepara un compuesto de fórmula I con múltiples puntos de ataque potenciales para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno en un resto bencilo y átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de nitrógeno, como serie de análogos en los que se sustituyen distintas combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno estén sustituidos por átomos de deuterio. Mediante la determinación de la semivida se logra una determinación conveniente y exacta de cómo ha mejorado la resistencia frente a metabolismos oxidativos. De esta forma se determina que, a causa de este tipo de intercambio de hidrógeno por deuterio, la semivida del compuesto de partida puede prolongarse hasta un 100 %.

El intercambio de hidrógeno por deuterio en un compuesto de fórmula I también puede utilizarse para conseguir una modificación conveniente del espectro de productos metabólicos del compuesto de partida con el fin de reducir o excluir productos metabólicos tóxicos no deseados. Si, por ejemplo, se origina un producto metabólico tóxico a causa de la descomposición de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) oxidativo, puede ser razonable suponer que el análogo deuterado reduzca considerablemente o excluya la producción del producto metabólico no deseado, incluso si la oxidación correspondiente no es un paso determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica en relación con el intercambio de hidrógeno por deuterio en, por ejemplo, Hanzlik y col., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider y col., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette y col., Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994, y Jarman y col., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

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. Sin embargo, también se prefieren mezclas de dos o varios compuestos de fórmula I.

También es objeto de la invención un procedimiento para la elaboración de los compuestos de fórmula I caracterizado por que un compuesto de fórmula III se elabora mediante hidrólisis a partir de un compuesto de fórmula II, un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V, un compuesto de fórmula V se transforma en un compuesto de fórmula VI, un compuesto de fórmula VI se hace

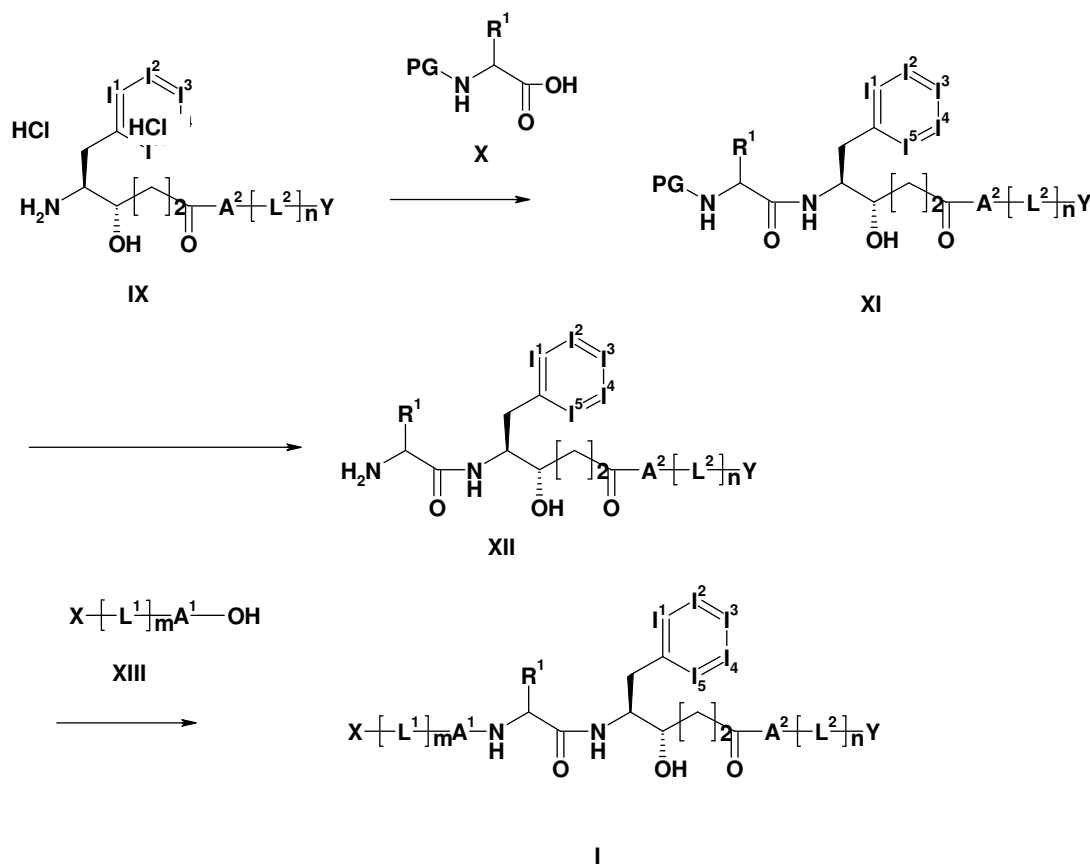
reaccionar con un compuesto de fórmula VII para obtener un compuesto de fórmula VIII y un compuesto de fórmula VIII se transforma mediante disociación de los grupos protectores en un compuesto de fórmula I, caracterizado por que I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, A¹, L¹, L², X, Y, Y', T, R, R', m, n y Hal en los compuestos de fórmula I, II; III; IV, V, VI; VII y VIII tienen los significados previamente indicados.



5

También es objeto de la invención un procedimiento para la elaboración de los compuestos de fórmula I caracterizado por que un compuesto de fórmula IX se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X para obtener un compuesto de fórmula XI, un compuesto de fórmula XI se transforma mediante disociación de los grupos protectores en un compuesto de fórmula XII y un compuesto de fórmula XII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XIII para obtener un compuesto de fórmula I, caracterizado por que I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, A¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal en los compuestos de fórmula I, IX, X, XI, XII y XIII tienen los significados previamente indicados.

10



También es objeto de la invención un procedimiento para la elaboración de los compuestos de fórmula I caracterizado por que

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

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.

- 10 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 fórmula I.

- 15 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.
- 20 Además, se prefieren 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.

- 25 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-dinitofenilo) 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 alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y, sobre todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de este tipo de grupos acilo el alcanóilo como acetilo, propionilo, butirilo, aralcanóilo como fenilacetilo, aróilo como benzoilo o toluilo, ariloxialcanóilo como fenoxiacetilo, alquioxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo como CBZ, 4-metoxibenciloxicarbonilo o FMOC. Son grupos acilo preferidos CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

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 y 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.

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.

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.

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.

Son adecuados como disolventes inertes, por ejemplo, heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos tetraclorados de 1,2-dicloroetano, hidrocarburos clorados de tricloroetileno, 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 (diglicol); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; ésteres como acetato de etilo, ácidos carboxílicos o anhídridos de ácido como, por ejemplo, ácido acético o anhídrido acético, compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzono, 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.

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.

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.

- 5 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.

10 Por lo demás, 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.

15 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.

20 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.

25 Por otro lado, una base de 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 una sal inerte compatible. 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, 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 pivalico, 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, o ácido laurilsulfúrico. Las sales de ácidos fisiológicamente no compatibles, como por ejemplo los picratos, pueden utilizarse para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

35 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.

Por lo tanto, se prefiere 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.

40 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, derivados, 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.

45 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 médicamente relevantes como, por ejemplo, enfermedades o afecciones, disfunciones, dolencias, síntomas o complicaciones médicos y similares, en particular enfermedades.

50 Es otro objeto de la invención un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, 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.

5 También se prefiere un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, 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, mucopolidosis, 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.

10 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.

15 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.

20 Por lo tanto, es otro objeto de la invención un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, 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 dolor, alodinia e hiperalgesia.

25 Por lo tanto, es un objeto de la invención especialmente preferido un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, 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 hiperalgesia.

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.

35 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.

40 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 inhibitorio que se documenta usualmente por medio de los valores CI_{50} en un intervalo adecuado, preferentemente en el intervalo micromolar y más preferentemente en el intervalo nanomolar.

45 Los compuestos según la invención pueden administrarse a humanos o animales, en particular mamíferos tales como monos, perros, gatos, ratas o ratones, y pueden administrarse en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o del cuerpo animal así como 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.

50 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, por ejemplo, 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 β -galactosidasa y la glucosa oxidasa, es un ejemplo de fluorocromo 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.

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 de fórmula I y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. También 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.

También es objeto de la invención, en particular, 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.

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 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.

Si se desea, las preparaciones o medicamentos según la invención pueden contener uno o varios principios activos adicionales y/o uno o varios adyuvantes.

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 obtenidas de ellos sin efectos secundarios fisiológicos no deseados como, por ejemplo, náuseas, vértigo, problemas digestivos u otros en mamíferos.

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 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.

5 Preferentemente, los compuestos 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.

10 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
15 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.

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 intravenosa, intraarterial, intraarticular, subcutánea o percutánea. Además, a la preparación también pueden añadirse 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.

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

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
30 meses hasta dos años a temperatura de frigorífico (2-8 °C) y a temperatura ambiente (23-27 °C) y con una humedad relativa (H.r.) del 60 %.

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.

El concepto «cantidad activa» significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca 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.

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
45 cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

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 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, del 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.

5 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 %.

10 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, y 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.

15 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.

25 También es un objeto preferido de la invención 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.

30 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 retardada (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.

35 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 secado por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de vehículos líquidos 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.

45 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 colesteroína, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

50 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 polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilaspatoamidofenol o el óxido de polietileno-polilisina sustituido 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, poliactal, polidihidroxipirano, policianoacrilato, ácido poliláctico-coglicólico, 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.

5 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.

10 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.

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 desde el emplaste, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

15 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

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

b) una cantidad activa de otro principio activo farmacéutico.

25 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 sales, 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.

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.

30 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.

40 El tratamiento del cáncer revelado en el presente documento puede efectuarse como terapia con un compuesto de la presente invención o en combinación con una intervención quirúrgica, radiación o quimioterapia. Una quimioterapia de este tipo puede incluir el uso de uno o varios principios activos de las siguientes categorías de principios activos antitumorales:

45 (i) principios activos antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos como se utilizan en oncología médica, tales como los principios activos alquilantes (p. ej. cisplatino, parboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (p. ej. antifolatos como fluoropirimidina como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citarabina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (p. ej. antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); principios activos antimetabólicos (p. ej. alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); inhibidores de las topoisomerasas (p. ej. epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y principios activos diferenciadores de células (p. ej. ácido holo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

- 5 (ii) principios activos citostáticos como antiestrógenos (p. ej. tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores del receptor de estrógenos (p. ej. fulvestrant), antiandrógenos (p. ej. bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de la LHRH o agonistas de la LHRH (p. ej. goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (p. ej. acetato de megestrol), inhibidores de las aromatasas (p. ej. anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5-reductasa como finasterida;
- (iii) principios activos que inhiben la invasión cancerosa (p. ej. inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa);
- 10 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, p. ej. anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, p. ej. el anticuerpo anti-erb2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbbl cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina/treonina cinasa, p. ej. inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (p. ej. inhibidores de tirosina cinasas de la familia EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6- (3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), p. ej. inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y p. ej. inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 15 (v) principios activos antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos de los factores de crecimiento del endotelio vascular (p. ej. el anticuerpo del factor de crecimiento celular anti-endotelio vascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos que se han publicado en las solicitudes internacionales de patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que son eficaces a través de otros mecanismos (p. ej. linomide, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- 20 (vi) agentes que destruyen los vasos como combretastatina A4 y compuestos que se han publicado en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas dirigidas a las dianas mencionadas previamente como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- 25 (viii) estrategias de terapia genética, incluidas, por ejemplo, estrategias para la sustitución de genes modificados anómalos como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalos, estrategias GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) como aquellas que utilizan citosina-desaminasas, timidina-cinasas o una enzima nitroreductasa bacteriana, y estrategias que aumentan la tolerancia de un paciente a la quimioterapia o radioterapia como la terapia de la resistencia multifarmacológica y
- 30 (ix) estrategias de inmunoterapia, incluidas, por ejemplo, estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para el aumento de la inmunogenicidad de células tumorales de un paciente como transfección con citoquinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para la disminución de la anergia de las células T, estrategias para el uso de células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, estrategias para el uso de células tumorales transfectadas con citoquina y estrategias para el uso de anticuerpos antiidiotípicos.
- 35

Los medicamentos de la Tabla 1 pueden combinarse preferentemente, aunque no exclusivamente, con los compuestos de fórmula 1.

Tabla 1		
Principios activos alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalán	Estramustina fosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Principios activos de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatino	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatino	AP-5280 (Access)

ES 2 703 598 T3

Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicoformicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clorodesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluorodesoxicidina	Irofulveno (MGI Pharna)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
Idatrexato	Etinilcicidina (Taiho)	
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecán (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecán mesilato (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecán (Sigma- Tau)
	Irinotecán (CPT-11)	Diflomotecán (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecán	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharna)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Análogo de la rebecamicina (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales - Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Amonáfida
	Doxorubicina (adriamicina)	Azonáfida
	Desoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol

ES 2 703 598 T3

	Daunorubicina (daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Bleomicina sulfato (Blenoxan)
	Terarubicina	Bleomicina ácido
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicinap	Mitomicina C
	Porfíromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Principios activos antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilona B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunina (Fabre)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	Profármaco CA-4 (OXIGENE)

ES 2 703 598 T3

	BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas del ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tinectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafofamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Bircodar dicitrato (Vertex)

ES 2 703 598 T3

Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	Depsipéptido (Fujisawa)
	MS-275 (Schering AG)	
Inhibidores de las metaloproteinasas, inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT 3 (CollaGenex)
	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)
	Maltolato de galio (Titan)	Tezacitabina (Aventis)
	Triapin (Vion)	Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas del TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de la endotelina A	Atrasentán (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferón	Tratamiento de dexosomas (Anosys)
	Oncophage (Antigenics)	Pentrix (Australian Cancer Technology)
	GMK (Progenics)	JSF-154 (Tragen)
	Vacuna del adenocarcinoma (Biomira)	Vacuna del cáncer (Intercell)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Norelin (Biostar)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	BLP-25 (Biomira)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	MGV (Progenics)
	Vacuna Synchrovax (CTL Immuno)	!3-Aletina (Dovetail)
	Vacuna del melanoma (CTL Immuno)	CLL-Thera (Vasogen)

ES 2 703 598 T3

	Vacuna de la p21-RAS (GemVax)	
Principios activos hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolida
	Hidroxiprogesterona	Goserelina
	Caproato	Leuporelina
	Medroxiprogesterona	Bicalutamida
	Testosterona	Flutamida
	Testosterona propionato	Octreotida
	Fluoximesterona	Nilutamida
	Metiltestosterona	Mitotano
	Dietilestilbestrol	P-04 (Novogen)
	Megestrol	2-Metoxiestradiol (EntreMed)
	Tamoxifeno	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Toremofina		
Dexametasona		
Principios activos fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Pd-bacteriofeoforbida (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Texafirina de lutecio (Pharmacyclics)
	Motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de la tirosina cinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertjnib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)

ES 2 703 598 T3

	Escualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Otros principios activos distintos	SR-27897 (inhibidor de la CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de la COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de la COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de la CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (inhibidor del NF-kappaB, Encore)
	GCS-100 (antagonista del gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor del NF-kappaB, Active Biotech)
	G17DT inmunogen (inhibidor de la gastrina, Apton)	Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista del ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de la heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de la ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifeno (antagonista de la histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Histamina (agonista del receptor H2 de la histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de la p53, Eisai)
	Tiazofurin (inhibidor de la IMPDH, Ribapharm)	Aplidin (inhibidor de la PPT, PharmaMar)

Cilengitida (antagonista de la integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpos de CD20, Genentech)
SR-31747 (antagonista de la IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpos de CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la cinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosán, Endo)
CP-461 (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor del proteasoma, Millennium)	Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor del glutatión S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de la PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
Briostatina-1 (estimulante de la PKC, GPC Biotech)	Urocidin (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

Incluso sin otras formas de realización, se asume que un especialista puede utilizar la descripción anterior en el alcance más amplio. Por eso, las formas de realización preferibles se deben interpretar solamente como una revelación descriptiva, en ningún caso limitante de cualquiera de las maneras.

- 5 Por consiguiente, los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla. 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.

Valores R_f 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)

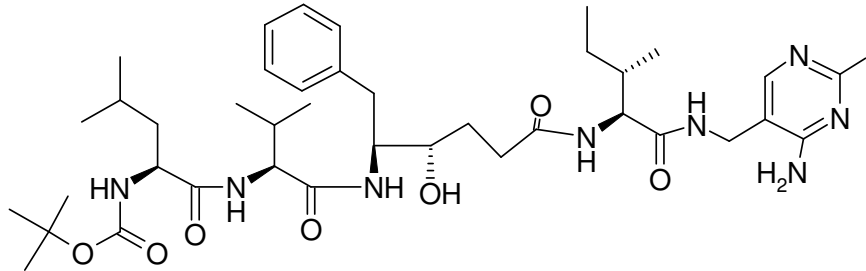
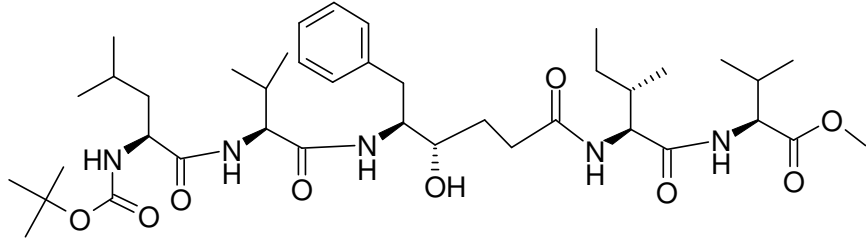
5

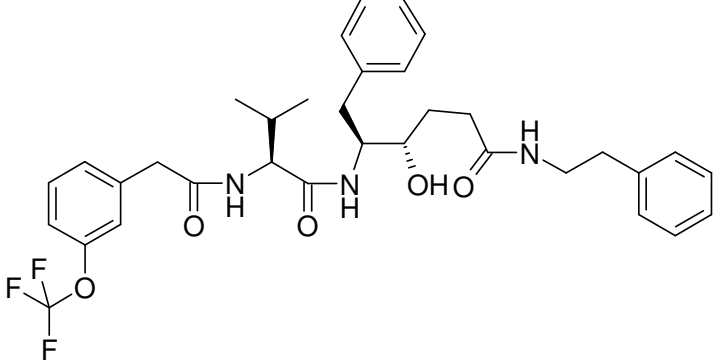
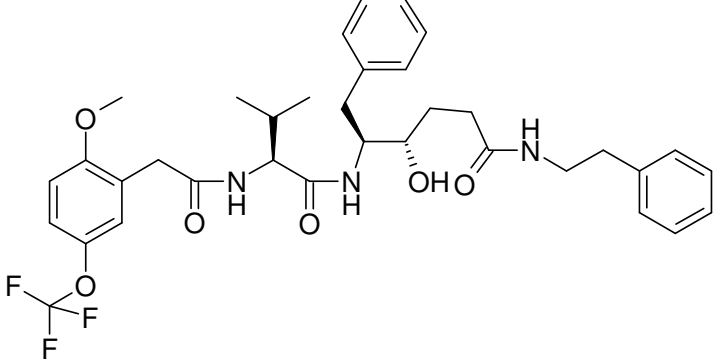
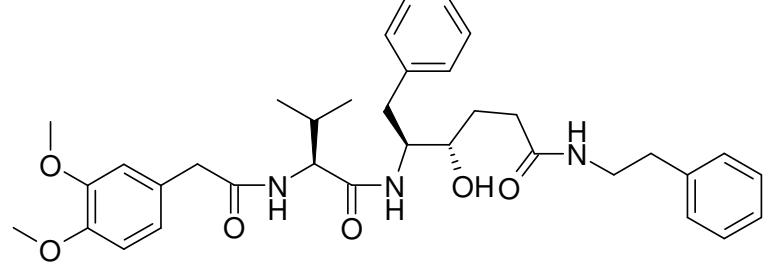
Se han sintetizado y caracterizado las siguientes sustancias. El especialista también puede llevar a cabo, no obstante, la elaboración y caracterización de las sustancias por otras vías.

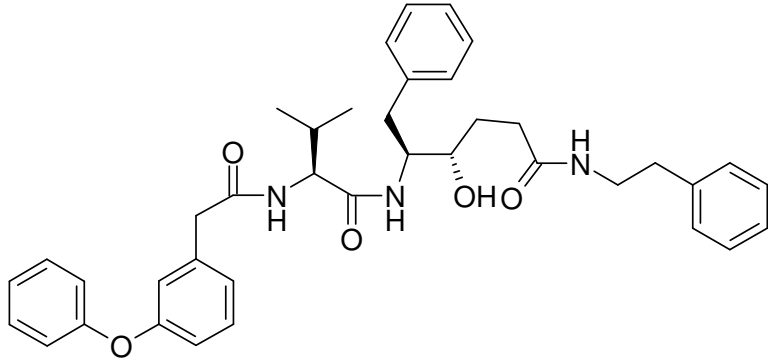
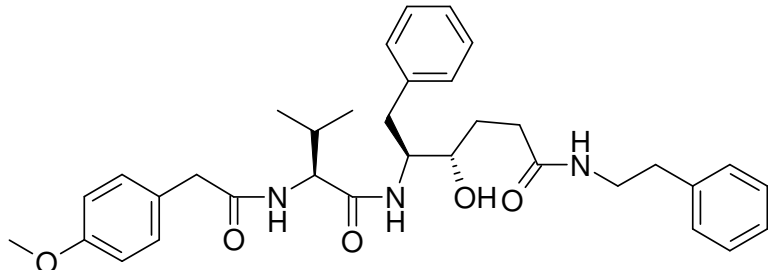
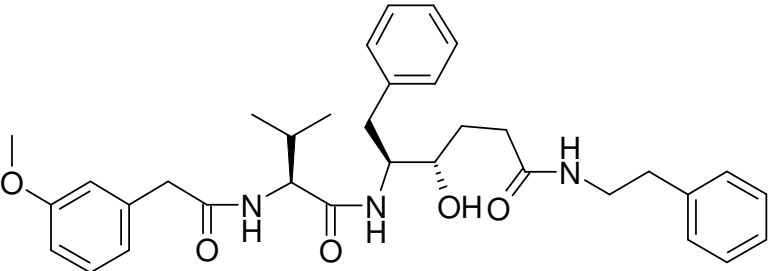
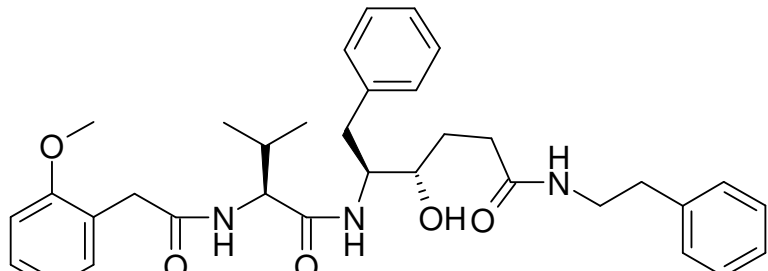
Ejemplo 1: Compuestos de ejemplo de la fórmula I

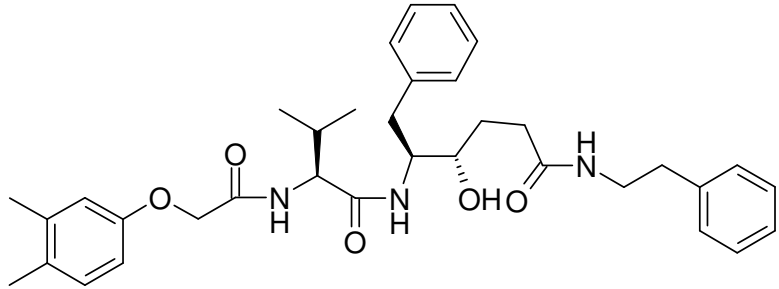
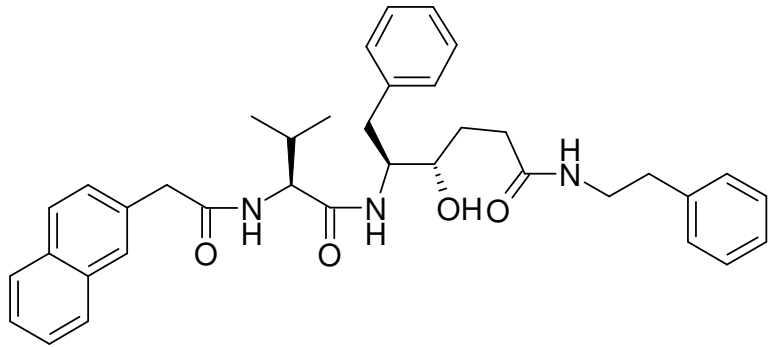
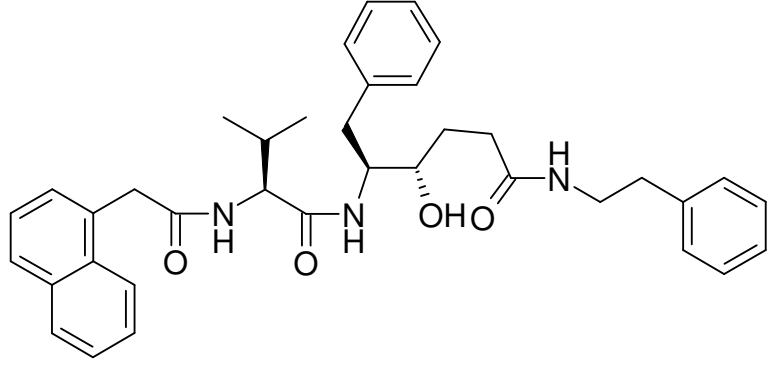
Tabla 2

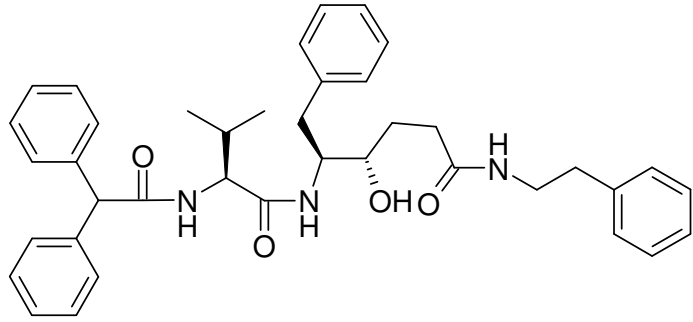
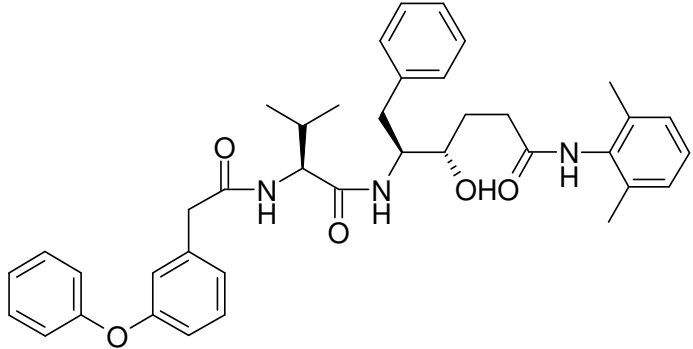
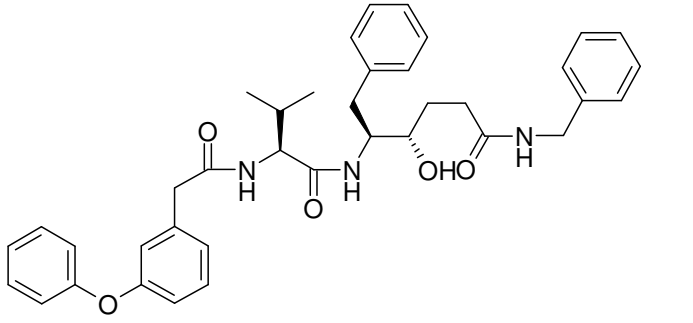
10 Tabla 2a

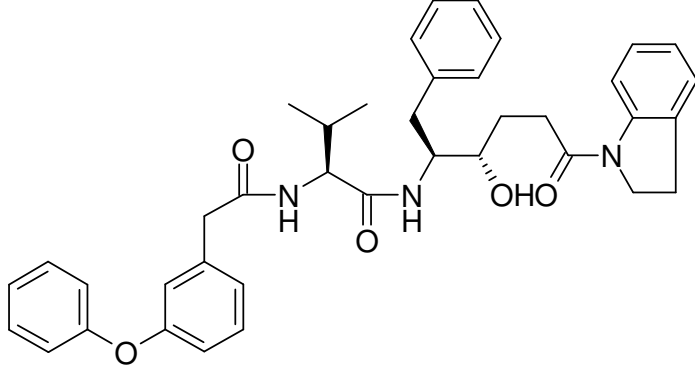
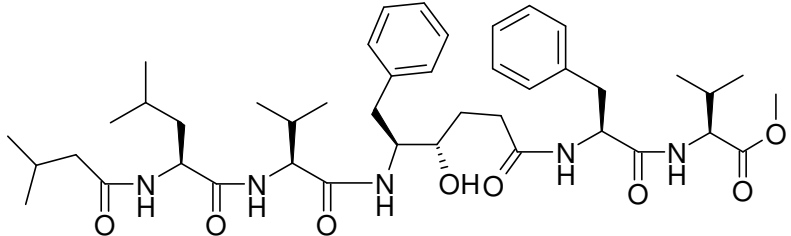
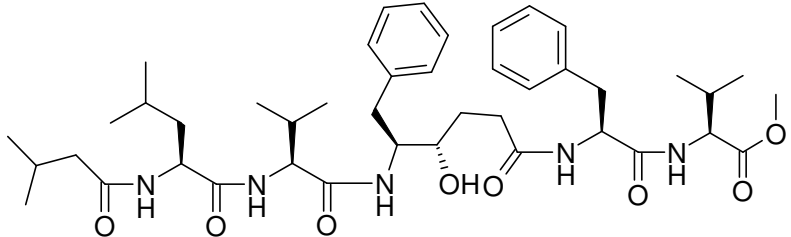
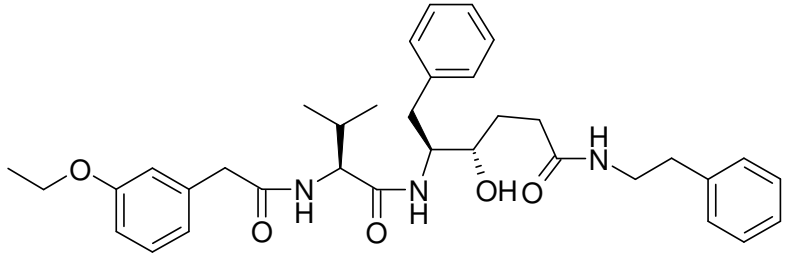
Compuesto	Estructura
A1	 <p data-bbox="384 1144 1193 1227"> <chem>CC(C)C(C)C(=O)N(C(C)C)C(=O)N(C(C)C)C(=O)N(C(C)C)C(O)CC(=O)N(C(C)C)C(=O)N(C(C)C)C(=O)NCC1=NC=C(N)N=C1</chem> </p> <p data-bbox="384 1144 1193 1227"> {{(S)-1-[(S)-1-((1S,2S)-4-[(1S,2S)-1-[(4-Amino-2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-carbamoil]-2-metil-butylcarbamoil]-1-bencil-2-hidroxi-butylcarbamoil)-2-metil-propylcarbamoil]-3-metil-butyl}-carbamato de terc-butilo </p>
A2	 <p data-bbox="384 1552 1214 1635"> <chem>CC(C)C(C)C(=O)N(C(C)C)C(=O)N(C(C)C)C(=O)N(C(C)C)C(O)CC(=O)N(C(C)C)C(=O)N(C(C)C)C(=O)OC</chem> </p> <p data-bbox="384 1552 1214 1635"> (S)-2-((2S,3S)-2-((4S,5S)-5-[(S)-2-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-4-hidroxi-6-fenil-hexanoilamino)-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirato de metilo </p>

A3	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butiril-amino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida</p>
A4	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-2-[2-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butiril-amino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida</p>
A5	 <p>(4S,5S)-5-((S)-2-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butiril-amino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida</p>

A6	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenil-amida</p>
A7	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenil-amida</p>
A8	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenil-amida</p>
A9	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-2-[2-(2-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenil-amida</p>

A10	 <p>(4S,5S)-5-((S)-2-[2-(3,4-Dimetil-fenoxi)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida</p>
A11	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-3-metil-2-(2-naftalen-2-il-acetilamino)-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida</p>
A12	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-3-metil-2-(2-naftalen-1-il-acetilamino)-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida</p>

<p>A13</p>	 <p>(4S,5S)-5-((S)-2-Difenilacetilamino-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenil-amida</p>
<p>A14</p>	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de (2,6-dimetil-fenil)-amida</p>
<p>A15</p>	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de bencilamida</p>

<p>A16</p>	 <p>(S)-N-[(1S,2S)-1-Bencil-5-(2,3-dihydro-indol-1-il)-2-hidroxi-5-oxo-pentil]-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butiramida</p>
<p>A17</p>	 <p>Quiral</p> <p>(S)-2-[(S)-2-((4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoilamino]-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirato de metilo</p>
<p>A18</p>	 <p>Quiral</p> <p>(S)-2-[(S)-2-((4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoilamino)-3-fenil-propionilamino]-3-metil-butirato de metilo</p>
<p>A19</p>	 <p>(4S,5S)-5-[(S)-2-[2-(3-Etoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenil-amida</p>

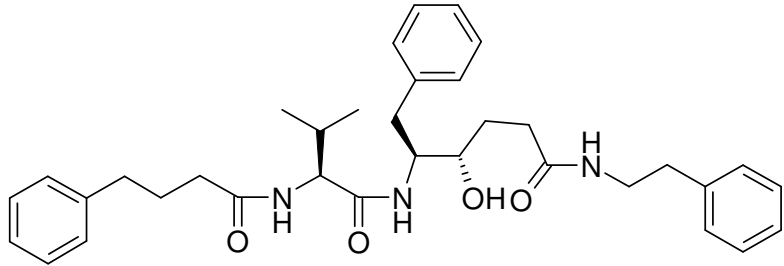
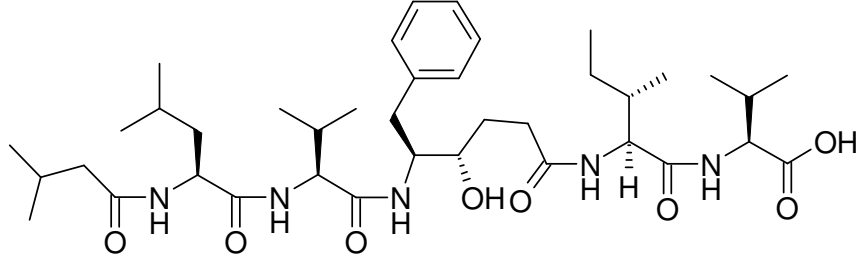
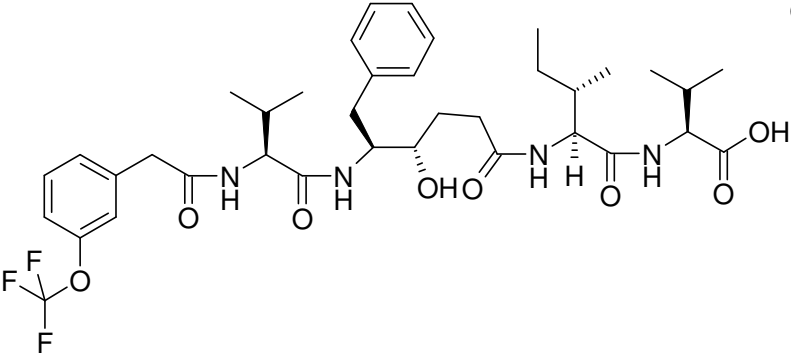
A20	 <p>(4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-(4-fenil-butirilamino)-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenil-amida</p>
A21	 <p>Ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((4S,5S)-4-hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico</p>
A22	<p style="text-align: right;">Quiral</p>  <p>Ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((4S,5S)-4-hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico</p>

Tabla 2b

Compuesto	PM total	Cat. D Cl ₅₀ [nM]	Renina Cl ₅₀ [nM]	Tiempo ret. [min]	Método	M+H
A1	768,9946	4,30E-07	3,20E-07	2,17	polar	769,5
A2	761,9953	4,10E-08	1,10E-06	2,72	polar	762,5

ES 2 703 598 T3

A3	627,7		> 30 µM	2,47	polar	628,3
A4	657,7258	4,00E-06	> 30 µM	2,50	polar	658,3
A5	603,7555		> 30 µM	2,15	polar	604,3
A6	635,8005	1,20E-05	> 30 µM	2,53	polar	636,3
A7	573,7297		> 30 µM	2,25	polar	574,3
A8	573,7297		> 30 µM	2,26	polar	574,3
A9	573,7297		> 30 µM	2,30	polar	574,3
A10	587,7565		> 30 µM	2,50	polar	588,3
A11	593,7637			2,43	polar	594,3
A12	593,7637		> 30 µM	2,43	polar	594,3
A13	619,8015	4,30E-06	> 30 µM	2,53	polar	620,3
A14	635,8005		> 30 µM	2,54	polar	636,3
A15	621,7737		> 30 µM	2,49	polar	622,3
A16	633,7847		> 30 µM	2,63	polar	634,3
A17	780,0135	2,55E-07	> 30 µM	2,45	polar	780,5
A18	647,8115		> 30 µM	2,58	polar	648,3
A19	587,7565		> 30 µM	2,36	polar	588,3
A20	571,7575		> 30 µM	2,41	polar	572,3
A21	731,9695	2,40E-08	1,20E-05	2,28	polar	732,4
A22	736,8239	3,50E-07	> 30 µM	2,35	polar	737,3

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

Estable: recuperación del 75 % tras 4 h.

ES 2 703 598 T3

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.

Los tiempos de retención se determinaron:

- 5 Método polar: 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 %, 0,0-3,0min tampón B 5 %-100 %; 3,0-3,5min tampón B 100 %

Tabla 3

Compuesto	Datos de RMN, lista de picos
A1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,39 (t, J=6,1, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,7, 1H), 7,68 (d, J=8,9, 1H), 7,44 (d, J=9,0, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 4H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,4, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,85 (d, J=5,5, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 2,83 (dd, J=13,8, 6,2, 1H), 2,61 (dd, J=13,6, 8,1, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 3H), 1,46 - 1,27 (m, 14H), 1,11 - 0,99 (m, 1H), 0,89 - 0,81 (m, 6H), 0,80 - 0,71 (m, 10H).
A2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,06 (d, J=7,8, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,44 (d, J=9,0, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 4H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,5, 1H), 4,85 (d, J=5,4, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 2,83 (dd, J=13,7, 6,2, 1H), 2,61 (dd, J=13,7, 8,1, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 3H), 1,45 - 1,28 (m, 12H), 1,10 - 0,98 (m, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 12H), 0,81 - 0,74 (m, 12H).
A3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,07 (d, J=9,1, 1H), 7,82 (t, J=5,6, 1H), 7,67 (d, J=9,0, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 8H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 4,89 (d, J=5,6, 1H), 4,16 (dd, J=9,0, 6,7, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,66 - 3,46 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,82 (dd, J=13,6, 5,7, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 0,79 - 0,72 (m, 6H).
A4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,9, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 8H), 7,17 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,87 (d, J=5,6, 1H), 4,17 (dd, J=9,0, 6,6, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,83 (dd, J=13,6, 5,9, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,93 (h, J=6,8, 1H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 0,80 - 0,75 (m, 6H).
A5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,82 (d, J=9,0, 1H), 7,78 (t, J=5,6, 1H), 7,58 (d, J=9,0, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 6H), 7,17 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 6,90 (d, J=2,0, 1H), 6,85 (d, J=8,2, 1H), 6,76 (dd, J=8,2, 2,0, 1H), 4,86 (d, J=5,6, 1H), 4,14 (dd, J=9,0, 6,7, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,70 (d, J=2,6, 6H), 3,48 - 3,32 (m, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,81 (dd, J=13,7, 5,9, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,93 (h, J=6,7, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 0,78 - 0,73 (m, 6H).
A6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,92 (d, J=9,0, 1H), 7,78 (t, J=5,6, 1H), 7,59 (d, J=9,0, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 7,21 - 7,17 (m, 6H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 4,85 (d, J=5,6, 1H), 4,14 (dd, J=9,0, 6,7, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,57 - 3,35 (m, 3H), 3,24 -

ES 2 703 598 T3

	3,17 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 3H), 2,17 - 1,97 (m, 2H), 1,90 (h, J=6,7, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 0,76 - 0,71 (m, 6H).
A7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,83 (d, J=9,0, 1H), 7,78 (t, J=5,6, 1H), 7,56 (d, J=9,0, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 10H), 6,86 - 6,81 (m, 2H), 4,87 (d, J=5,5, 1H), 4,13 (dd, J=9,0, 6,8, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48 - 3,33 (m, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 3H), 2,17 - 1,97 (m, 2H), 1,91 (h, J=6,8, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 0,75 (d, J=6,7, 6H).
A8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,90 (d, J=9,0, 1H), 7,78 (t, J=5,6, 1H), 7,58 (d, J=9,0, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 7H), 7,17 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 4,86 (d, J=5,6, 1H), 4,14 (dd, J=9,0, 6,8, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,53 - 3,38 (m, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 3H), 2,17 - 1,98 (m, 2H), 1,93 (h, J=6,7, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 0,76 (d, J=6,7, 6H).
A9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,78 (t, J=5,6, 1H), 7,55 (dd, J=20,5, 8,9, 2H), 7,31 - 7,12 (m, 12H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,87 (td, J=7,4, 1,1, 1H), 4,89 (d, J=5,5, 1H), 4,16 (dd, J=8,9, 6,4, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,53 - 3,36 (m, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,83 (dd, J=13,6, 5,9, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 3H), 2,20 - 1,97 (m, 2H), 1,92 (h, J=6,7, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 0,76 (d, J=6,7, 3H), 0,74 (d, J=6,7, 3H).
A10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,85 - 7,72 (m, 2H), 7,61 (d, J=9,0, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 7H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,4, 1H), 6,75 (d, J=2,7, 1H), 6,65 (dd, J=8,2, 2,8, 1H), 4,90 (d, J=5,4, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 2H), 4,24 (dd, J=9,0, 6,4, 1H), 4,03 - 3,86 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 7H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 0,77 (d, J=6,7, 3H), 0,73 (d, J=6,8, 3H).
A11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,01 (d, J=9,0, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, J=9,0, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 7H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 4,88 (d, J=5,5, 1H), 4,17 (dd, J=9,0, 6,8, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,82 (dd, J=13,6, 5,7, 1H), 2,65 (t, J=7,3, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 2H), 1,94 (h, J=6,8, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 0,80 - 0,74 (m, 6H).
A12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,12 - 8,07 (m, 1H), 8,03 (d, J=9,0, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,9, 1H), 7,49 (dd, J=6,4, 3,3, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 5H), 7,19 - 7,15 (m, 3H), 4,88 (d, J=5,6, 1H), 4,17 (dd, J=9,0, 6,6, 1H), 4,06 (d, J=15,0, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,90 (d, J=15,0, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,82 (dd, J=13,7, 6,0, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 3H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 0,76 (d, J=6,7, 6H).
A13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,10 (d, J=9,0, 1H), 7,78 (t, J=5,6, 1H), 7,65 (d, J=8,8, 1H), 7,34 - 7,04 (m, 20H), 5,17 (s, 1H), 4,89 (d, J=5,5, 1H), 4,22 (dd, J=9,0, 6,8, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 2,81 (dd, J=13,7, 5,8, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 0,77 - 0,67 (m, 6H).
A14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9,13 (s, 1H), 7,98 (d, J=9,1, 1H), 7,70 (d, J=9,0, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (t, J=7,9, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 4H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 6,92 (m, 7H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 4,91 (d, J=5,8, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,54 (d,

ES 2 703 598 T3

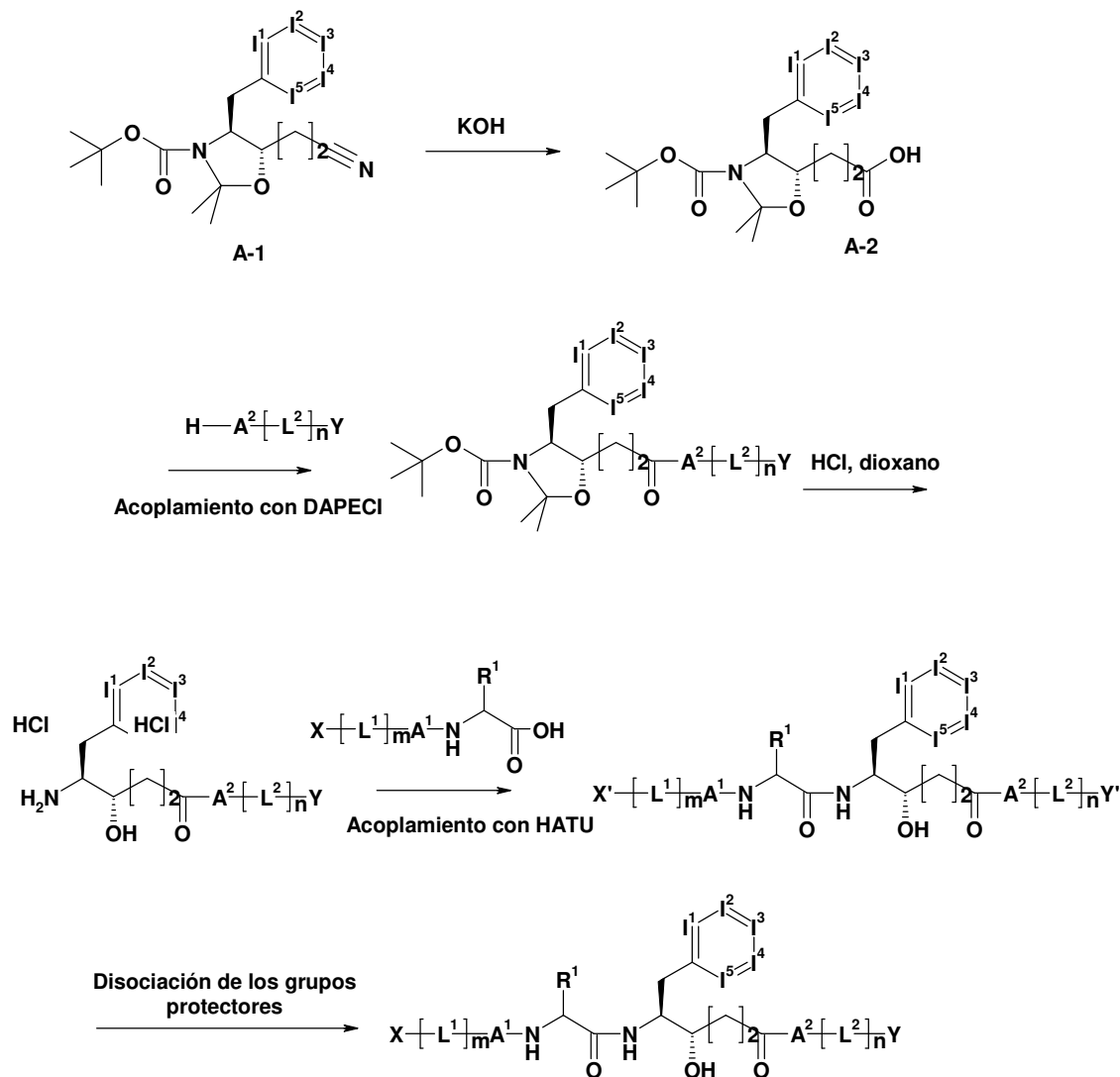
	J=13,7, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,40 (d, J=13,7, 1H), 2,84 (dd, J=13,6, 6,1, 1H), 2,63 (dd, J=13,5, 8,3, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 6H).
A15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,26 (t, J=6,0, 1H), 7,96 (d, J=9,1, 1H), 7,66 (d, J=9,0, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (t, J=7,6, 3H), 7,25 - 7,16 (m, 7H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, J=7,7, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 3H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 4,89 (d, J=5,6, 1H), 4,21 (d, J=6,0, 2H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,54 (d, J=13,7, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, J=7,1, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 2H), 0,76 - 0,69 (m, 6H).
A16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,04 (d, J=8,0, 1H), 7,96 (d, J=9,1, 1H), 7,70 (d, J=9,0, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,9, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 5H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 4H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 4,92 (d, J=5,6, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,03 (t, J=8,5, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,39 (d, J=13,7, 1H), 3,11 (t, J=8,5, 2H), 2,84 (dd, J=13,7, 5,4, 1H), 2,64 (dd, J=13,7, 8,9, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, J=6,8, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,17 (s, 1H), 0,76 - 0,69 (m, 6H).
A17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,13 (d, J=8,2, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,29 - 7,08 (m, 10H), 4,82 (d, J=5,5, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 5H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 4H), 0,91 - 0,79 (m, 18H), 0,76 - 0,69 (m, 6H).
A18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8,12 - 8,01 (m, 1H), 7,93 (d, J=9,0, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,07 (m, 10H), 7,04 (d, J=7,5, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 3H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 5,23 (q, J=8,0, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,54 (d, J=13,8, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 6H).
A19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,94 (d, J=9,0, 1H), 7,83 (t, J=5,6, 1H), 7,64 (d, J=8,9, 1H), 7,28 (t, J=7,5, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 9H), 6,87 - 6,70 (m, 3H), 4,89 (d, J=5,6, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 3H), 3,50 (d, J=13,7, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 2H), 1,29 (t, J=6,9, 3H), 0,76 (d, J=6,8, 6H).
A20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7,82 (t, J=5,6, 1H), 7,74 (d, J=9,0, 1H), 7,53 (d, J=9,0, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 4H), 7,22 - 7,13 (m, 10H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 4,92 (d, J=5,5, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 0,82 - 0,72 (m, 6H).
A21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 12,53 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,3, 1H), 7,92 - 7,54 (m, 4H), 7,29 - 7,07 (m, 5H), 5,14 - 4,76 (m, 1H), 4,39 - 4,17 (m, 2H), 4,16 - 3,99 (m, 2H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 2H), 2,08 - 1,81

	(m, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,32 (m, 8H), 1,09 - 0,98 (m, 1H), 0,91 - 0,67 (m, 30H).
A22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 12,47 (s, 1H), 8,04 (d, J=9,0, 1H), 7,85 (d, J=8,1, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,42 (t, J=8,1, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,09 (m, 6H), 4,85 (s, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,62 (d, J=13,9, 1H), 3,49 (d, J=13,9, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,31 (m, 3H), 1,12 - 0,98 (m, 1H), 0,92 - 0,84 (m, 6H), 0,83 - 0,71 (m, 12H).

Ejemplo 2: Preparación de los compuestos de fórmula I 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 dados describen la síntesis sin limitarla a los ejemplos.

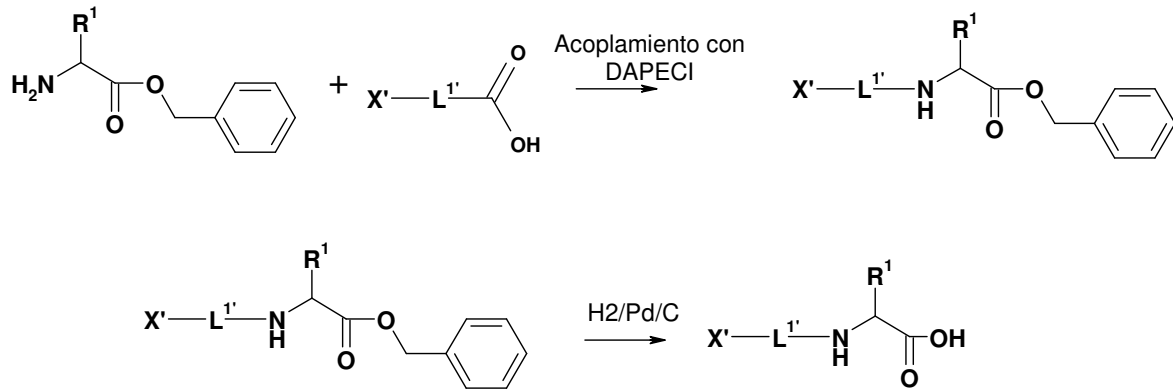
Secuencia sintética:



5 A partir del componente A-2 protegido dos veces, el cual se obtiene mediante hidrólisis a partir de A1, se produce la formación del nuevo enlace peptídico con aminas, derivados de aminoácido, dipéptidos o tripéptidos (generalmente protegido en el C terminal) correspondientes con ayuda de los métodos de acoplamiento amídico conocidos por el especialista, como por ejemplo un acoplamiento con DAPECI.

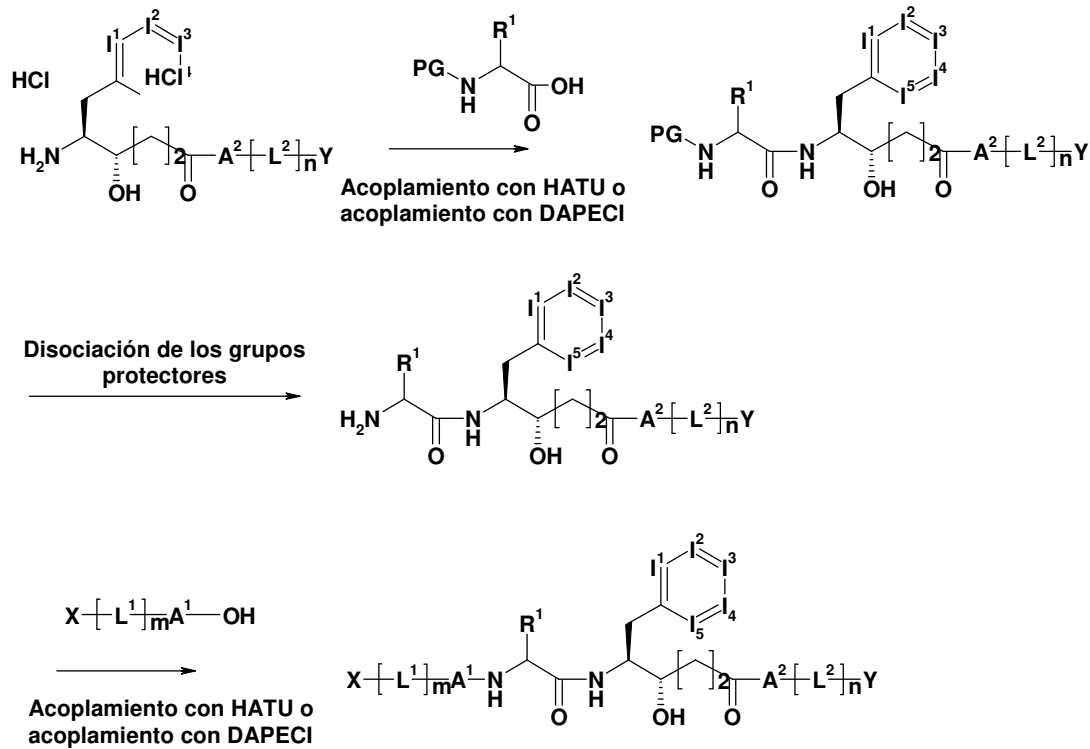
10 En el segundo paso, el grupo protector BOC y el acetal se disocian bajo condiciones adecuadas (p. ej. mediante HCl/dioxano o ATFA/DCM) y el componente obtenido se acopla con un ácido, derivados de aminoácido, dipéptidos o tripéptidos (generalmente protegido en el C terminal) correspondientes. En este paso, se prefieren en especial reactivos de acoplamiento que sean adecuados para suprimir una racemización, como por ejemplo HATU o reactivos similares. En otros pasos se puede seguir con la disociación de otros grupos protectores, por ejemplo, la hidrogenólisis de grupos protectores Z o de ésteres bencílicos para obtener el ácido libre en presencia de Pd/C.

15 Los ácidos o los derivados de aminoácido necesarios son comerciales o bien se pueden obtener mediante métodos de síntesis de péptidos conocidos por el especialista o p. ej. mediante la siguiente ruta:



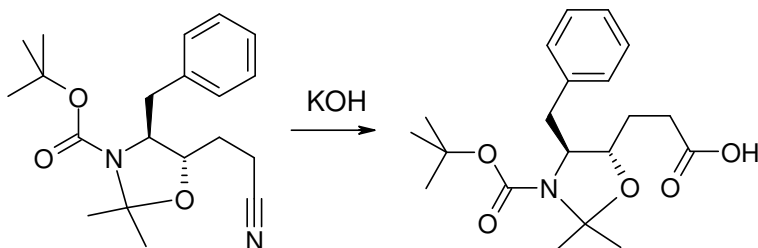
donde, en este caso significa $L^1 = L^{1'}-CO-$.

De forma alternativa, los correspondientes compuestos de fórmula I también pueden prepararse mediante la siguiente secuencia:



5

Ejemplo 3: Preparación de (4S,5S)-4-bencil-5-(2-carboxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carbonato de terc-butilo:



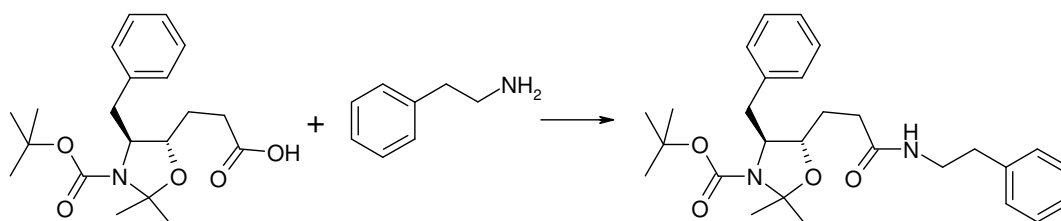
Se disolvió (S)-4-bencil-5-(2-ciano-etil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carbonato de terc-butilo (30,0 g; 87 mmol; 100,00 %mol) en 300 ml de metanol y se añadió hidróxido potásico (300 ml, solución al 40 % en agua). La preparación

se reflujo hasta que el nitrilo estuvo completamente saponificado. A continuación, bajo refrigeración se ajustó a pH ácido con una solución de ácido cítrico (1,5 eq. respecto a KOH). La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, se reunieron las fases orgánicas, se lavaron con una solución de NaCl hasta pH neutro, se secaron y se eliminó el disolvente. Se obtuvieron 25,3 g de (4S,5S)-4-bencil-5-(2-carboxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carbonato de terc-butilo en forma de aceite (rendimiento 73,5 %, pureza ~92 %).

Mediante purificación cromatográfica en gel de sílice (eluyente: DCM/metanol) se obtuvieron 4,6 g de un aceite a partir de 5,0 g de producto crudo. MS-FAB ($M + H^+ - BOC$) = 264,1 R_f (método polar): 2,50 min.

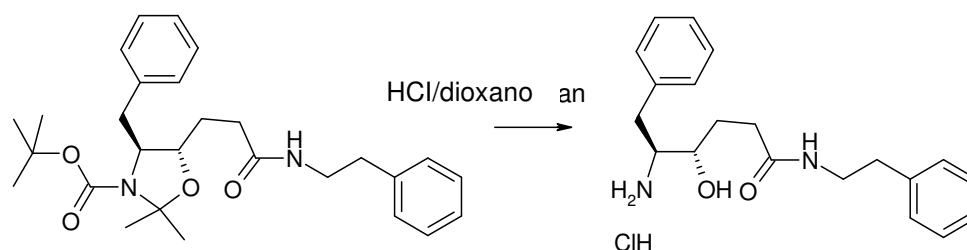
Ejemplo 4: Preparación de (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-2-[2-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de N-fenetil-amida (A4)

10 Paso 1: (4S,5S)-4-Bencil-2,2-dimetil-5-(2-fenetilcarbamoil-etil)-oxazolidin-3-carbonato de terc-butilo.



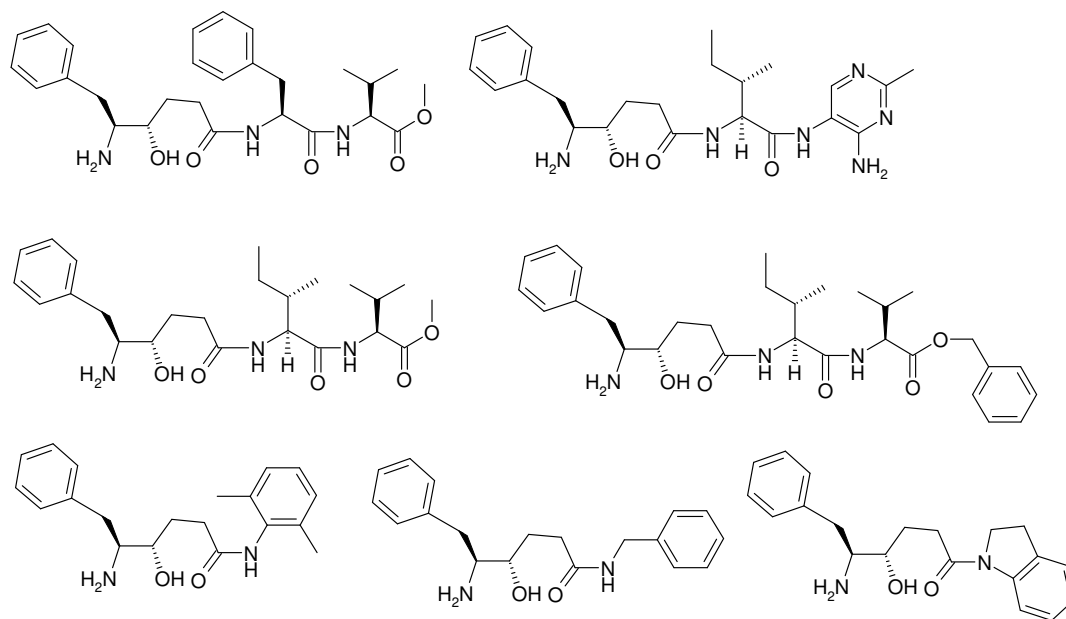
En un matraz se disolvieron en un baño de hielo 2,50 g de (4S,5S)-4-bencil-5-(2-carboxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carbonato de terc-butilo, 0,975 ml de fenetilamina, 465 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 1,50 ml de 4-metilmorfolina y 1,45 g de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) en aproximadamente 40 ml de DMF y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó 15 min. El precipitado formado se filtró al vacío, se disolvió en DCM y se lavó varias veces primero con una solución de hidrogenocarbonato y luego con una solución diluida de ácido fórmico y agua. Se eliminó el disolvente y se liofilizó el residuo aceitoso. Se obtuvieron 3,25 g de (4S,5S)-4-bencil-2,2-dimetil-5-(2-fenetilcarbamoil-etil)-oxazolidin-3-carbonato de terc-butilo en forma de aceite (rendimiento 97,1 %, pureza 94 %). MS-FAB ($M + H^+ - BOC$) = 367,2 R_f (método polar): 2,76 min (señal MS).

Paso 2 (4S,5S)-5-Amino-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de N-(fenetil)-amida (hidrocloreuro)

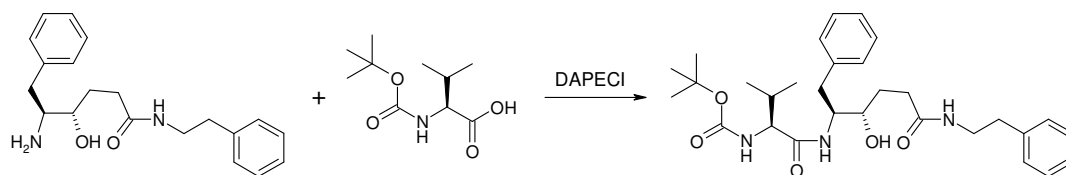


En un matraz se disolvieron 3,15 g de (4S,5S)-4-bencil-2,2-dimetil-5-(2-fenetilcarbamoil-etil)-oxazolidin-3-carbonato de terc-butilo en 45 ml de metanol y 110 ml de HCl (4M) en dioxano y se agitó varias horas a TA. Tras la eliminación del disolvente y la liofilización se obtuvieron 2,32 g de (4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de N-(fenetil)-amida en forma de hidrocloreuro. (Rendimiento 96 %, pureza >95 %). MS-FAB ($M+H^+$) = 327,2 R_f (método polar): 1,46 min (señal MS).

Según este método pueden prepararse, por ejemplo, los siguientes compuestos no conocidos:

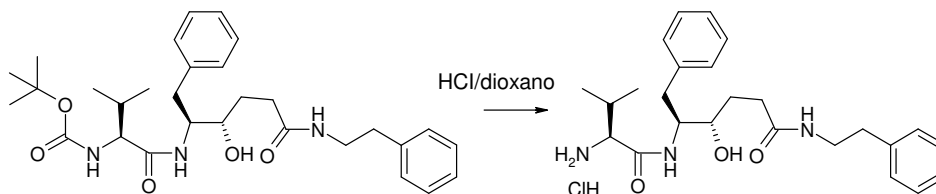


Paso 3 [(S)-1-((1S,2S)-1-Bencil-2-hidroxi-4-fenilcarbamoil-butilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbaminato de terc-butilo



5 En un matraz se disolvieron en un baño de hielo 1,80 g de hidrocloreto de (4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de N-(fenetil)-amida, 1,13 g de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonil-amino-3-metil-butírico, 325 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 1,05 ml de 4-metilmorfolina y 1,01 g de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) en aproximadamente 20 ml de DMF y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó 15 min. El precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con una solución bastante diluida de ácido fórmico y agua. Tras la liofilización se obtuvieron 2,12 g de [(S)-1-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-4-fenilcarbamoil-butilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbaminato de terc-butilo en forma de un sólido blanco (rendimiento 85,4 %, pureza 100 %). MS-FAB ($M + H^+$) = 526,3 R_f (método polar): 2,36 min (señal MS).

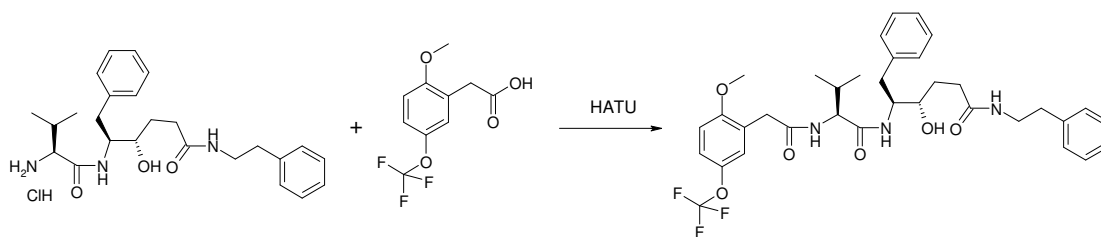
Paso 4 Hidrocloreto de (4S,5S)-5-((S)-2-amino-3-metil-butiril-amino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de N-fenetil-amida



15 En un matraz se disolvieron 2,12 g de [(S)-1-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-4-fenilcarbamoil-butilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbaminato de terc-butilo en 75 ml de una solución de HCl en dioxano (4 M) y 30 ml de metanol y se agitó a TA durante 1h. El HCl excedente se eliminó en una bomba de vacío tipo Venturi, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se liofilizó durante la noche.

20 Se obtuvieron 2,23 g de hidrocloreto de (4S,5S)-5-((S)-2-amino-3-metil-butiril-amino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de N-fenetil-amida en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 100 %, pureza 86,6 %). MS-FAB ($M + H^+$) = 426,2 R_f (método polar): 1,52 min (señal MS).

Paso 5 (4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-2-[2-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de N-fenetil-amida

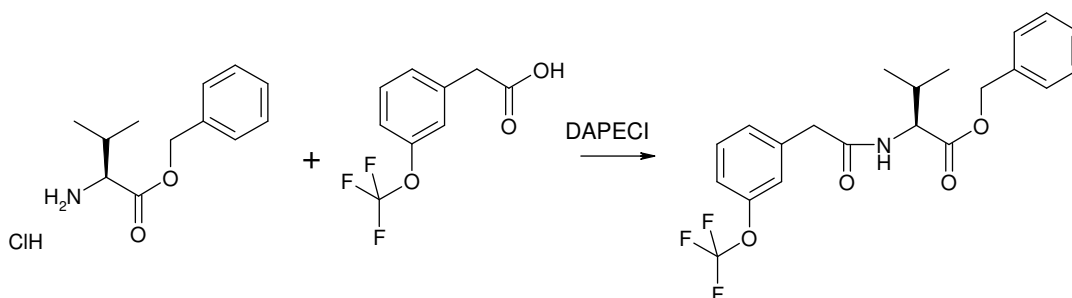


5 En un matraz se disolvieron en un baño de hielo 150 mg de hidrocloreuro de (4S,5S)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de N-fenetil-amida (pureza 86,6 %), 79 mg de ácido (2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-acético, 97,6 µl de etil-diisopropilamina 118 mg de HATU en aproximadamente 5 ml de DMF y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó 15 min. El precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con una solución bastante diluida de ácido fórmico y agua. Tras la liofilización se obtuvieron 135 mg de (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-2-[2-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de N-fenetil-amida en forma de sólido blanco (rendimiento 73 %, 10 pureza 100 %). MS-FAB (M + H⁺) = 658,3 R_f (método polar): 2,50 min (señal MS).

De forma análoga a esta secuencia se pueden preparar, por ejemplo, los compuestos A13, A14 y A15 (sin limitar el método a estos compuestos).

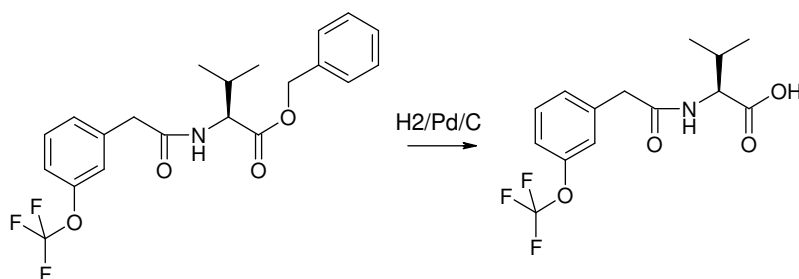
15 **Ejemplo 5: Preparación de (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de N-fenetil-amida (A3)**

Paso 1: (S)-3-Metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirato de bencilo.



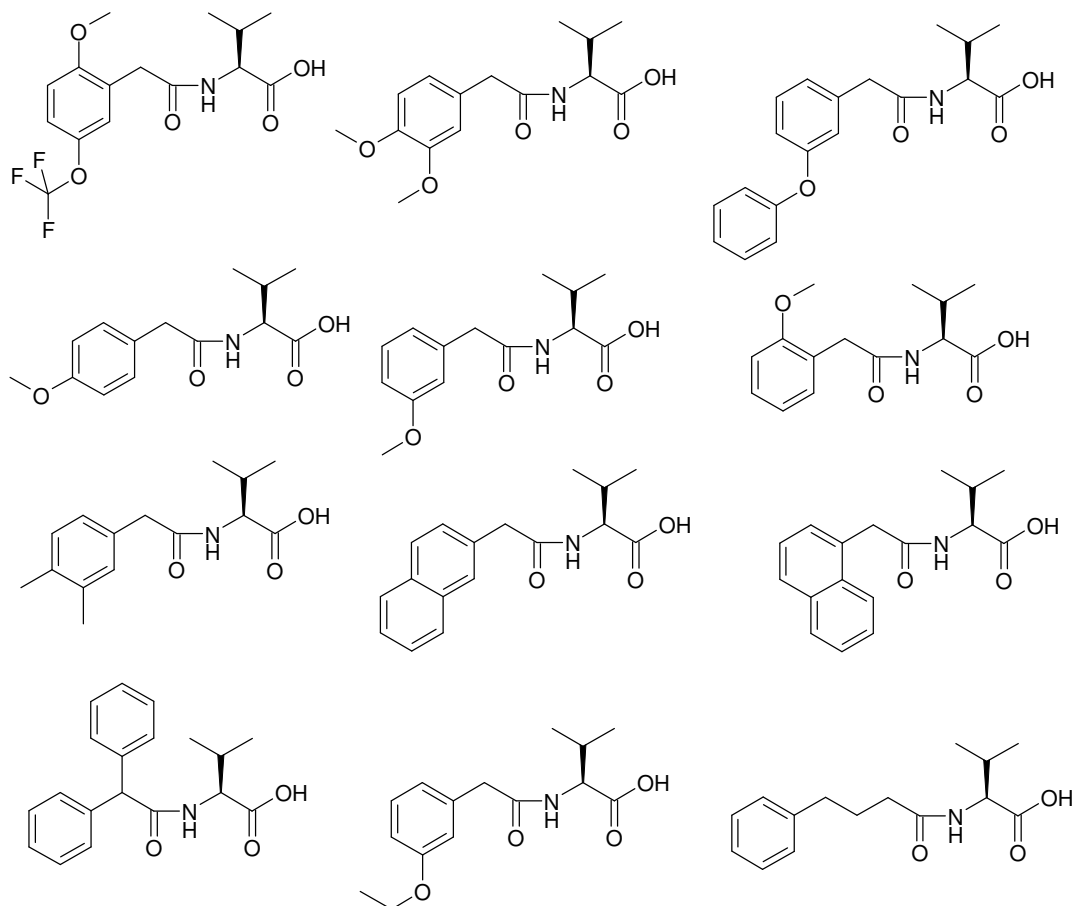
20 En un matraz se disolvieron en un baño de hielo 1,50 g de hidrocloreuro de (S)-2-amino-3-metil-butirato de bencilo, 1,36 g de ácido (3-trifluorometoxi-fenil)-acético, 416 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 1,35 ml de 4-metilmorfolina y 1,18 g de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) en aproximadamente 10 ml de DMF y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó 15 min. La solución resultante se extrajo varias veces con DCM, se reunieron las fases orgánicas y se lavaron con ácido fórmico diluido y agua. Tras el secado con sulfato sódico, la eliminación del disolvente y la liofilización del residuo se obtuvieron 2,39 g de (S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirato de bencilo. (Rendimiento 92,5 %, pureza 97,5 %). MS-FAB (M + H⁺) = 410,1 R_f (método polar): 2,69 min (señal MS). 25

Paso 2: Ácido (S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butírico.

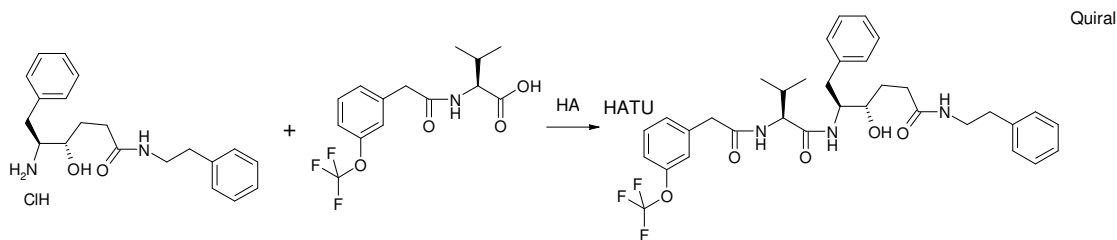


- 5 En un recipiente adecuado se hidrogenaron 2,39 g de (S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirato de bencilo en presencia de 1,00 g de Pd/C (5 % Pd, húmedo) en 30 ml de THF a TA a presión normal hasta que el reactante se hubo transformado completamente (durante la noche). La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró al vacío para separar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se liofilizó. Se obtuvieron 1,91 g de ácido (S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butírico en forma de un sólido blanco (rendimiento 97,2 %, pureza 92 %). MS-FAB ($M + H^+$) = 320,1 R_f (método polar): 2,11 min (señal MS).

De forma análoga a esta preparación se pueden realizar las síntesis de los siguientes productos:

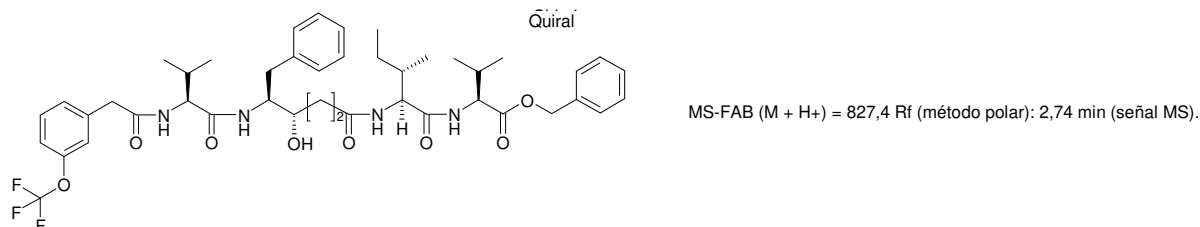
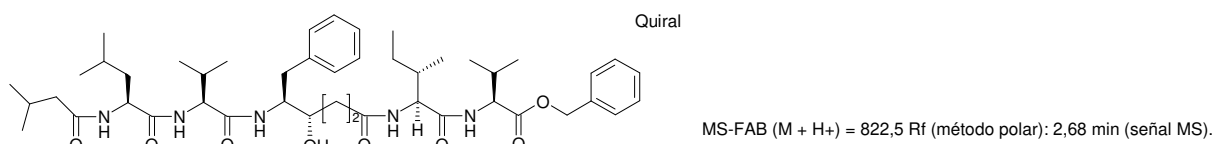


- 10 Paso 3 (4S,5S)-4-Hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de N-fenil-amida

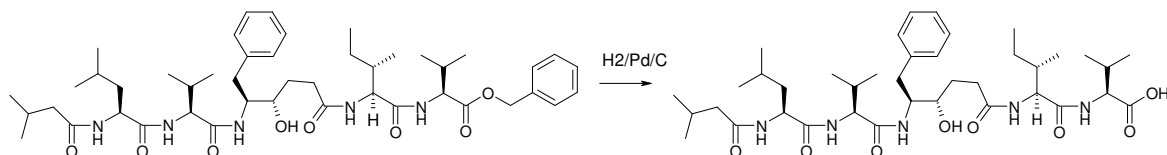


5 En un matraz se disolvieron en un baño de hielo 100 mg de hidrocloreto de (4S,5S)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de N-fenil-amida (pureza 95,5 %), 100 mg de ácido (S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butírico, 90,9 μ l de etil-diisopropilamina, 109,5 mg de HATU en aproximadamente 5 ml de DMF y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó 15 min. El precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con una solución bastante diluida de ácido fórmico y agua. Tras la liofilización se obtuvieron 101,6 mg de (4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoato de N-fenil-amida en forma de sólido blanco (rendimiento 60 %, pureza 97 %). MS-FAB ($M + H^+$) = 628,3 R_f (método polar): 2,47 min (señal MS).

10 Según este procedimiento se pueden preparar los productos A1, A2, A5-A12, A16-A20 mediante una combinación apropiada de los componentes del Ejemplo 2, paso 2 o compuestos similares y los componentes del Ejemplo 3 paso 2 o compuestos similares, así como los siguientes compuestos:



15 **Ejemplo 6: Preparación del ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico (A21)**



20 En un recipiente adecuado se hidrogenaron 106 mg de (S)-2-[(2S,3S)-2-((4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butirato de bencilo en presencia de 100 mg de Pd/C (5 % Pd, húmedo) en 40 ml de THF a TA a presión normal hasta que el reactante se hubo transformado completamente (durante la noche). La mezcla de reacción se diluyó con agua y THF y se filtró al vacío para separar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DMF y se precipitó con agua. Tras el secado se obtuvieron 2,45 g de ácido (S)-2-[(2S,3S)-2-((4S,5S)-4-hidroxi-5-((S)-3-metil-2-[(S)-4-metil-2-(3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-butirilamino)-6-fenil-hexanoilamino)-3-metil-pentanoilamino]-3-metil-butírico en forma de un polvo blanco (rendimiento 70 %, pureza 98 %). MS-FAB ($M + H^+$) = 732,4 R_f (método polar): 2,28 min.

De forma análoga puede prepararse el compuesto A22.

Abreviaturas:

DAPECI = hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

DCM = diclorometano

DMA = dimetilacetamida

5 DMF = dimetilformamida

AE = acetato de etilo

h = horas

HATU= (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H- benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)

MTBE = metil-*terc*-butiléter

10 EP = éter de petróleo

TA = temperatura ambiente

SPhos= 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo

ATFA = ácido trifluoroacético

Ejemplo 7: Ensayo de fluorescencia *in-vitro* para la identificación de inhibidores de catepsina D

15 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
20 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 aislada 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
25 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
30 tiempo de reacción mediante la determinación del aumento de intensidad de fluorescencia a 450 nm (longitud de onda de excitación 340 nm).

Los valores CI₅₀ de los compuestos de la invención se toman de la Tabla 2 del Ejemplo 1.

Ejemplo 8: Prueba con explante de cartílago

35 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
40 DMMB (hidrocloreuro de azul de dimetilmetileno). En la comprobación de GAG sulfatados con hidrocloreuro de azul de dimetilmetileno 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 GAG se pueden calcular los valores CI_{50} , es decir una concentración a la que una sustancia muestra un 50 % de su eficacia.

Soluciones:

Medio de incubación, pH 7,4:

- 5 DMEM sin FBS, adición de Pen/Strep al 1 % y 30 $\mu\text{g/ml}$ de ácido ascórbico, el medio no se conserva.

Medio de incubación, pH 5,5:

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 $\mu\text{g/ml}$ de ácido ascórbico.

Soluciones para la medición de GAG:

- 10 Solución colorante con DMMB (V = 500 ml):

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

Medio de incubación: FBS (medio sin FBS)

Soluciones de sulfato de condroitina (curva de referencia)

- 15 Lote de soluciones estándar con las siguientes concentraciones: 50 $\mu\text{g/ml}$; 25 $\mu\text{g/ml}$; 12,5 $\mu\text{g/ml}$; 6,25 $\mu\text{g/ml}$; 3,125 $\mu\text{g/ml}$; 1,56 $\mu\text{g/ml}$; 0,78 $\mu\text{g/ml}$ 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.

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

- 20 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 CO_2 .

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 al control negativo (pH 5,5). El valor representa el valor medio de 4 replicados. Para determinar una relación entre concentración y eficacia se expresa un valor CI_{50} en el banco de datos (Assay Explorer).

4.) Medición

Los sobrenadantes del cultivo celular (200 µl) se miden directamente o bien se conservan a -20 °C. Para garantizar una determinación exacta de la concentración (µg/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 µl) de modo automatizado (Hamilton) en una placa de 384 pocillos. De un modo igualmente automatizado (o con pipetas multicanal) se añaden 60 µl 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.

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 (µg/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 µM 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.

6.) Resultados

Todos los compuestos medidos mostraron un valor CI_{50} desde 10^{-8} hasta 10^{-10} M en el ensayo GAG.

(1) Klompmakers, A. y Hendriks, T. (1986) Anal. Biochem. 153, 80-84, Spektrophotometrischer Nachweis für sulfatierte Glycosaminoglycane.

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

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

Ejemplo 9: Estudio del efecto antihiperalgésico en animales

Para inducir una reacción inflamatoria se inyectó intraarticularmente por un lado una solución de carragenano (CAR, 1 %, 50 µl) 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 hiperalgésia 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 hiperalgésia térmica secundaria, cuyos mecanismos son importantes para encontrar analgésicos eficaces.

Descripción del experimento de hiperalgésia 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 y col. 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 de los inhibidores específicos de catepsina D según la invención 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.

Resultado: El TAC está en situación de reducir la hinchazón inducida por CAR, pero no los inhibidores específicos de catepsina D según la invención. A diferencia de esto, los inhibidores específicos de catepsina D según la invención pudieron reducir la magnitud de la hiperalgesia térmica según la dosis.

Valoración: Se ha podido demostrar que los compuestos de la presente invención ejercen un efecto antihiperálgico. Esto puede postularse porque los compuestos no han demostrado ningún efecto en la hinchazón inflamatoria y, por lo tanto, en el desencadenante de la hiperalgesia. Por consiguiente, puede aceptarse que los compuestos muestran un efecto reductor del dolor en humanos.

10 **Ejemplo 10: Estabilidad de los compuestos según la invención en líquido sinovial bovino**

1.) Obtención de líquido sinovial bovino

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

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.

3.) Toma de muestras

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

Como control negativo se utiliza LS sin sustancia. Como control positivo se utiliza LS con 1 μM de sustancia. Esto corresponde al valor 0 h 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

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.

Ejemplo 11: Ensayo de fluorescencia *in vitro* para la identificación de actividad inhibidora de renina

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 fluor7scente Edans (=5-(aminoetil)aminonaftalen 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).

Resultado: Excepto los compuestos A1 y A2 todos los compuestos medidos tienen una CI₅₀ de la selectividad de renina >30 µM.

30 **Ejemplo 12: Viales para inyección**

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.

35 **Ejemplo 13: 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.

Ejemplo 14: Ungüento

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

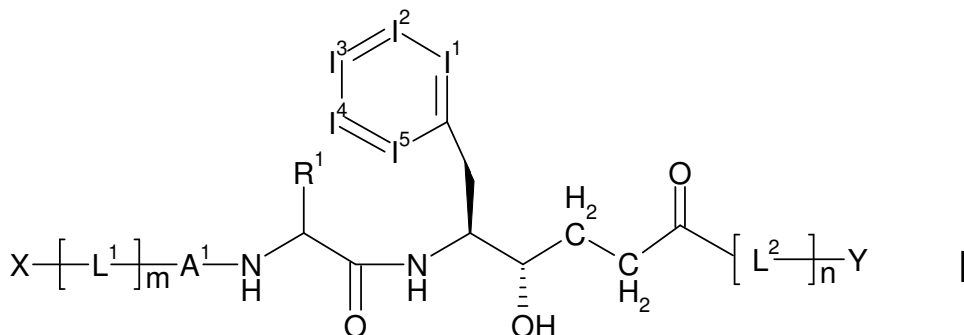
Ejemplo 15: Ampollas

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.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en el que

- 5 I¹, I², I³, I⁴, I⁵ son, independientemente entre sí, N o CR',
- 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, metilsulfanilmetilo, etilsulfanilmetilo, 2-metilsulfaniletilo o 1-metilsulfaniletilo,
- 10 A¹ es de 0 a 3 restos de aminoácidos (-NHCHRCO-) iguales o distintos unidos entre sí de forma peptídica o -CO-, -OCO-, -NRCO-, -SO₂- o -NRSO₂-,
- L¹ es un enlace simple o un ligador alquílico lineal o ramificado con 1-10 átomos de C en el que 1-5 grupos CH₂, independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, -CXX'-, SO, SO₂, NR, C=O, 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,
- 15 L² es un enlace simple o -NR-,
- X, X', Y son, independientemente entre sí, 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 sí, 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 sí, 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,
- 25
- R, R' son, independientemente entre sí, H, T, OT o un alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con =S, =NR, =O, Hal, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, y/o NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂, independientemente entre sí, 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 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 por =S, =NR, =O, OH, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃ y/o NHCONH₂ en el que uno, dos o tres grupos CH₂, independientemente entre sí, 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,
- 30
- 35

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,

m es 0 – 4,

5 n es 0 – 2 y

Hal es F, Cl, Br o I,

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

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

10 R¹ es isopropilo, 2-butilo o isobutilo

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, A¹, L¹, L², X, X', Y, Y', T, R, R', m, n y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que

15 R¹ es isopropilo

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, A¹, L¹, L², X, X', Y, Y', T, R, R', m, n y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto de acuerdo con una o varias de las anteriores reivindicaciones en el que

20 R¹ es isopropilo, con una configuración S del centro quiral al que está enlazado el grupo isopropilo,

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, A¹, L¹, L², X, X', Y, Y', T, R, R', m, n y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto de acuerdo con una o varias de las anteriores reivindicaciones en el que

25 A¹ es de 0 a 1 restos de aminoácidos enlazados entre sí de forma peptídica seleccionados de entre alanina, glicina, ciclopropilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetaniilglicina, 3-oxetaniilglicina, tetrahidro-furan-3-ilglicina, tetrahidro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmetilglicina, 2-metilsulfanilglicina, 1-metilsulfanilglicina, valina, norvalina, ácido aminobutírico, leucina, isoleucina, prolina, terc-leucina, norleucina, metionina, fenilalanina, naftilalanina, O-metil-serina y O-etil-serina, o
30 –OCO–, –NRCO–, –SO₂– o –NRSO₂–

e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuesto de acuerdo con una o varias de las anteriores reivindicaciones en el que

35 A¹ es de 0 a 1 restos de aminoácidos enlazados entre sí de forma peptídica seleccionados de entre valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, fenilalanina y naftilalanina,

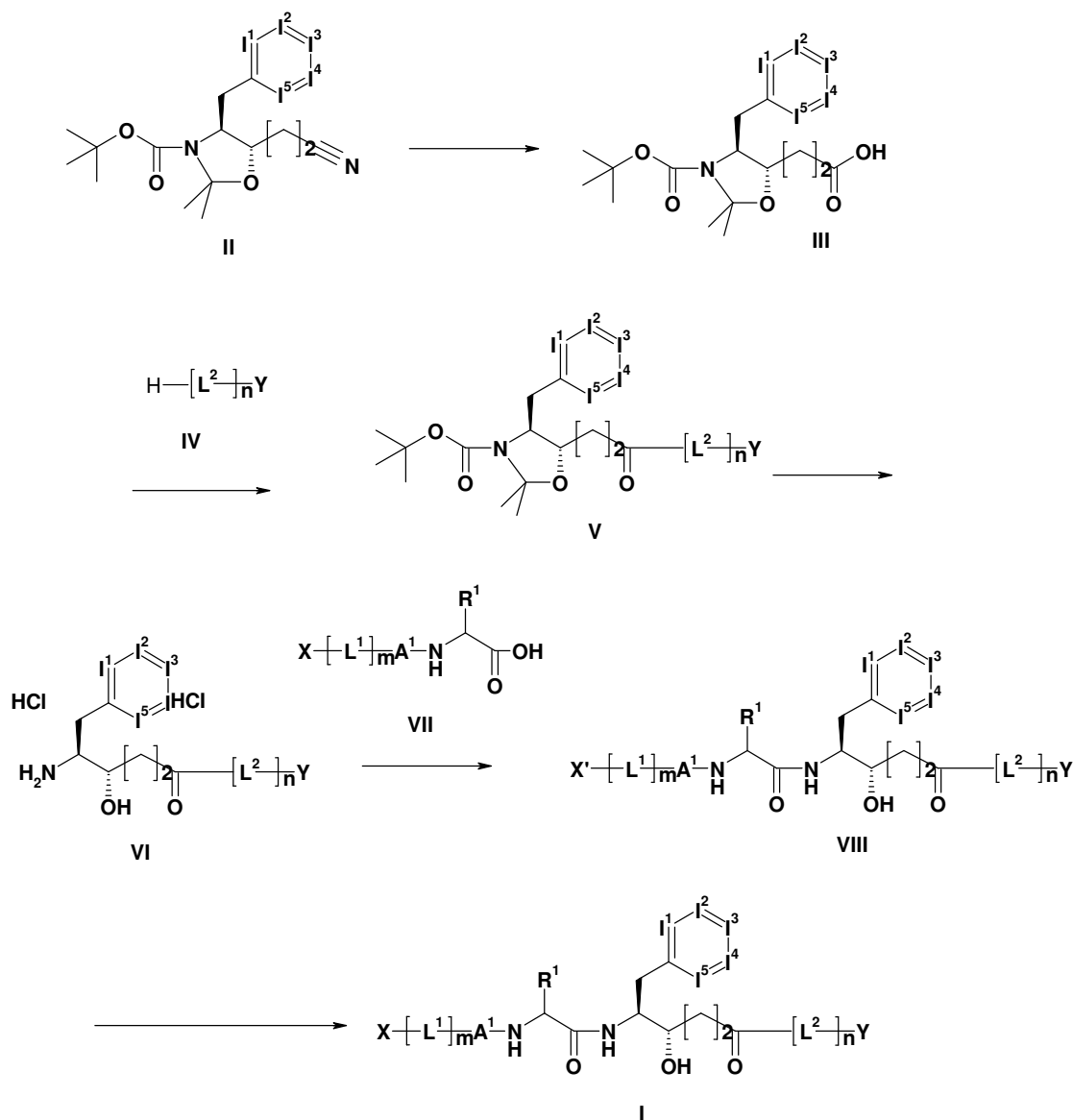
e I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

40 7. Compuesto de acuerdo con una o varias de las anteriores reivindicaciones que se selecciona del grupo compuesto por:

- a) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- b) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-2-[2-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 5 c) (4S,5S)-5-[(S)-2-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- d) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 10 e) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- f) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- g) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-2-[2-(2-metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 15 h) (4S,5S)-5-[(S)-2-[2-(3,4-Dimetil-fenoxi)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- i) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-(2-naftalen-2-il-acetilamino)-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 20 j) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-(2-naftalen-1-il-acetilamino)-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- k) (4S,5S)-5-[(S)-2-Difenilacetilamino-3-metil-butirilamino]-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- l) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de (2,6-dimetil-fenil)-amida
- 25 m) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de bencilamida
- n) (S)-N-[(1S,2S)-1-Bencil-5-(2,3-dihidro-indol-1-il)-2-hidroxi-5-oxo-pentil]-3-metil-2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-butiramida
- o) (4S,5S)-5-[(S)-2-[2-(3-Etoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-4-hidroxi-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida
- 30 p) (4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-3-metil-2-(4-fenil-butirilamino)-butirilamino]-6-fenil-hexanoato de fenetil-amida

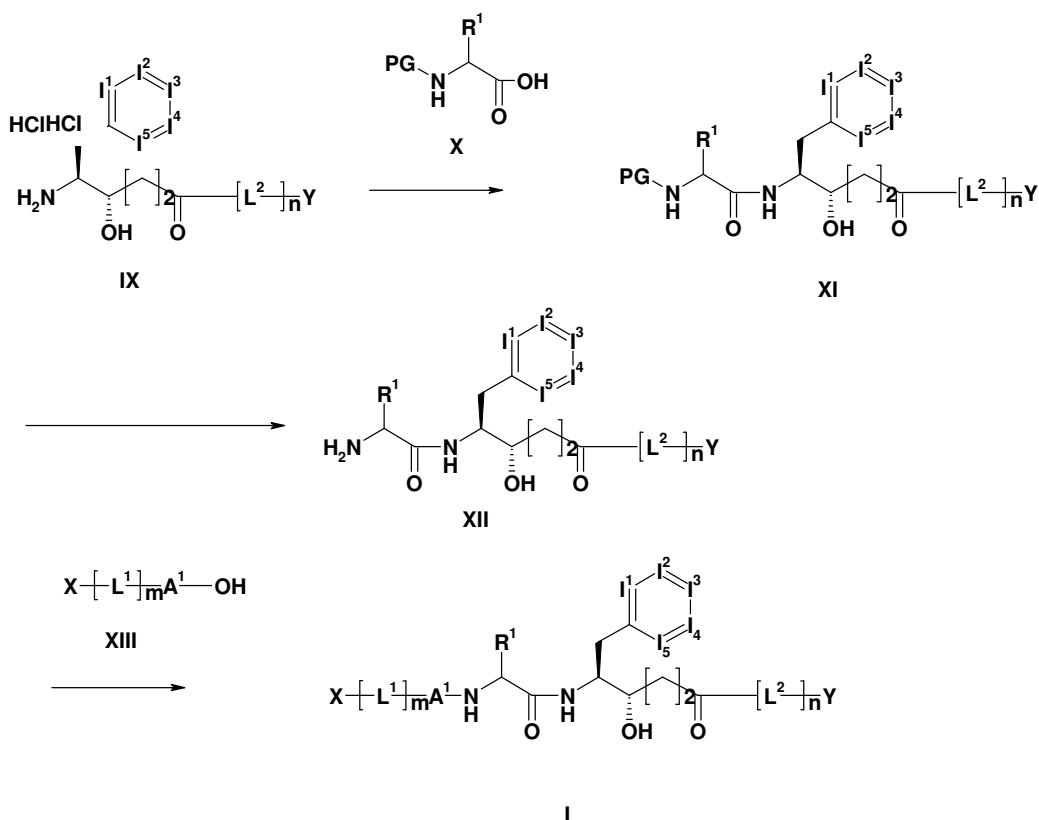
así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Procedimiento para la elaboración de un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7, **caracterizado por que** un compuesto de fórmula III se elabora mediante hidrólisis a partir de un compuesto de fórmula II, un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V, un compuesto de fórmula V se transforma en un compuesto de fórmula VI, un compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII para obtener un compuesto de fórmula VIII y un compuesto de fórmula VIII se transforma mediante disociación de los grupos protectores en un compuesto de fórmula I, caracterizado por que I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, A¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal de los compuestos de fórmula I, II; III; IV, V, VI; VII y VIII tienen los significados indicados en la reivindicación 1.
- 35
- 40



9. Procedimiento para la elaboración de un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7, **caracterizado por que** un compuesto de fórmula IX se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X para obtener un compuesto de fórmula XI, un compuesto de fórmula XI se transforma mediante disociación de los grupos protectores en un compuesto de fórmula XII y un compuesto de fórmula XII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XIII para obtener un compuesto de fórmula I, caracterizado por que I¹, I², I³, I⁴, I⁵, R¹, A¹, L¹, L², X, X', Y, T, R, R', m, n y Hal de los compuestos de fórmula I, IX, X, XI, XII y XIII tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5



10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 **caracterizado por que**

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

5 11. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 así como sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, como inhibidores de catepsina D.

12. Preparación farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

13. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 que contiene otros vehículos y/o excipientes.

14. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 que contiene al menos otro principio activo farmacéutico.

15 15. Procedimiento para la elaboración de una preparación farmacéutica caracterizado por que un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se mezcla con un vehículo o excipiente sólido, líquido o semilíquido en una forma de dosificación adecuada.

16. Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o una de sus sales, derivados, 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.

17. Medicamento según la reivindicación 16 que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o una de sus sales, derivados, 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 hiperalgesia.

- 5
- 18.** Uso de una preparación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones de la 12 a la 14 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.
- 19.** Estuche (kit) compuesto por envases independientes de
- a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- 10 b) una cantidad activa de otro principio activo farmacéutico.