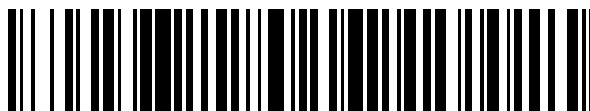


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 313**

51 Int. Cl.:

C07C 279/20	(2006.01)	C07D 317/60	(2006.01)
C07C 279/22	(2006.01)	C07D 333/20	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01)	C07D 333/28	(2006.01)
A61P 5/28	(2006.01)	C07D 233/61	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	C07D 335/02	(2006.01)
C07C 311/08	(2006.01)		
C07C 311/16	(2006.01)		
C07C 311/37	(2006.01)		
C07D 309/14	(2006.01)		
C07D 317/58	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2013 PCT/EP2013/003794**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14111113**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013 E 13811126 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2945929**

54 Título: **Acilguanidinas para el tratamiento de la artrosis**

30 Prioridad:

15.01.2013 EP 13000180

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

06.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;
KLEIN, MARKUS y
CZODROWSKI, PAUL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 785 313 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

Acilguanidinas 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.

10 **Antecedentes de la invención**

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

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

Fundamentalmente, las artrosis se diferencian según su causa. La artrosis 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).

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

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

Las causas medicamentosas de una artrosis pueden ser, por ejemplo, antibióticos del tipo inhibidores de girasa (fluroquinolonas, 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.

5 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).

10 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
15 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
20 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.

25 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 colágenos, proteoglucanos 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
30 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
35 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,
40 de cabeza y cuello, así como en tumores cerebrales (Kos y col. (1998) Oncol. Rep., 5: 1349-1361; Yan y col. (1998) Biol. Chem., 379: 113-123; Mort y col. (1997) Int. J. Biochem. Cell Biol., 29: 715-720; Friedrick y col. (1999) Eur. J. Cancer, 35: 138-144). Además, al parecer una expresión anómala de la catepsina está implicada en el desarrollo de enfermedades inflamatorias y no inflamatorias, como por ejemplo la artritis reumatoide y la osteoartrosis (Keyszer (1995) Arthritis Rheum., 38: 976-984).

El mecanismo molecular de la actividad de la catepsina no se ha esclarecido completamente. Por un lado, se ha descubierto que, por ejemplo, una expresión inducida de catepsina en células B cuyo suero se extrae protege de la
50 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).

55 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.

60 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; Ladrón, U. S. y col., J. Biol. Chem. 269: 18422, 1994, Evin G., Biochemistry 34: 14185-14192, 1995). La proteína β -amiloide, que resulta de la proteólisis del precursor de la proteína β -amiloide, provoca la formación de placas en el cerebro y parece ser la responsable del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. También se han encontrado niveles elevados de catepsina D en el líquido cefalorraquídeo de pacientes de 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 (Tauber 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.

5 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. n.º 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).

15 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.

20 Se conocen derivados de péptidos o guanidinas como analgésicos a partir, por ejemplo, del documento WO 9524421. Se conocen otras acilguanidinas para el tratamiento del cáncer y/o para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas a partir de los documentos WO 2010025448, WO 2011010013, WO 9920599 y WO 9736862, y acilguanidinas para el tratamiento de trastornos de la coagulación a partir del documento WO 9612499. Se conocen acilguanidinas para el tratamiento de la migraña a partir del documento EP 1728784. Se conocen guanidinas diazaheterocíclicas a partir del documento US 3098066.

25 A partir del documento WO 02236554 se conocen acilguanidinas como antagonistas del receptor 5-HT₇ para el tratamiento de depresiones, esquizofrenia y trastornos del sueño.

30 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 son suficientemente conocidos y, por tanto, en particular en la administración oral o sistémica de estos inhibidores poco selectivos de catepsina D se debe contar con numerosos efectos secundarios y también en la administración local se debe contar con complicaciones sistémicas debido a la difusión. Además, precisamente los compuestos peptídicos presentan una estabilidad baja y por eso no entran en consideración para una administración oral o sistémica.

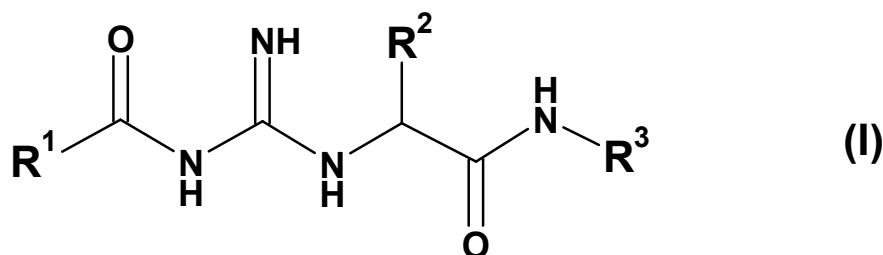
40 La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

45 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

50 Sorprendentemente se ha descubierto que las acilguanidinas 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 las acilguanidinas según la invención pueden reducir, en función de la dosis, una hiperalgesia térmica debida a inflamación.

60 La invención se refiere a acilguanidinas de la fórmula general I



en la que

5 R^1, R^2, R^3 se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por H, un grupo alquilo, alquenoilo o alqui-
nilo de cadena lineal o ramificada de 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces
con R^4, R^5, R^6 , un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico de 3-20 átomos de C no sustituido o sustituido
una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico de 4-20 átomos de C
10 no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo cicloalquilalquenoilo mono- o
bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo
cicloalquilalquinilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces
con R^4, R^5, R^6 , un grupo cicloalquenoilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido
una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo cicloalquenoilalquilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de
15 C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo heterocicloalquilo mono- o
bicíclico de 1-14 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente entre
sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo heterocicloal-
quilalquilo mono- o bicíclico de 2-20 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, inde-
pendientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 ,
20 un grupo arilo mono- o bicíclico de 3-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces
con R^4, R^5, R^6 , un grupo arilalquilo mono- o bicíclico de 4-20 átomos de C no sustituido o sustituido una,
dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo arilalquenoilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no susti-
tuido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo arilalquinilo mono- o bicíclico de 5-20
átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo heteroarilo mono-
25 bicíclico de 1-14 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente
entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo hete-
roarilo mono- o bicíclico de 1-14 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, indepen-
dientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una o dos veces con R^4, R^5, R^6 , un grupo
heteroarilalquenoilo mono- o bicíclico de 3-20 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan,
30 independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con $R^4, R^5,$
 R^6 , y un grupo heteroarilalquinilo de 3-20 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan,
independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con $R^4, R^5,$
 R^6 , donde, independientemente entre sí, los grupos $\text{CH}_2, \text{CH}=\text{CH}$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ de los grupos alquilo, alque-
nilo y alquinilo pueden estar sustituidos por O, N, S, SO, $\text{SO}_2, \text{NH}, \text{NCH}_3, -\text{OCO}-, -\text{NHCONH}-, -\text{NHCO}-,$
35 $-\text{NRSO}_2\text{A}-, -\text{COO}-, -\text{CONH}-, -\text{NCH}_3\text{CO}-$ o $-\text{CONCH}_3-$ y/o 1-20 átomos de H pueden estar sustitui-
dos por F y/o Cl,

R^4, R^5, R^6 se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por H, A, =O, =S, $\equiv\text{N}$, $(\text{CH}_2)_n\text{Hal}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{Hal})_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{Hal})_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{Hal})_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}[\text{Hal}]_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{Hal})_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$,
40 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^7$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7(\text{CH}_2)_m\text{OR}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{O}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{CHOH}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^7$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OOCR}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NHA}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHANH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{COR}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^8$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^7$,
45 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{S}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^7$, $\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{N}-\text{R}^7$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{COOR}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^9)\text{HCOOR}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^9)\text{HCOR}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{CH}_2\text{COOR}^7$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{CH}=\text{CHCOOR}^9$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^9$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^9$,
50 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COOR}^9)\text{COOR}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{COOR}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^9)\text{COOR}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^9\text{COR}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^9\text{COOR}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^9\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OCN}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{NCO}$,

50 R^7, R^8 son, independientemente entre sí, H o A y en NR^7R^8 R^7 y R^8 , junto con el átomo de N al que están
enlazados, pueden formar un heterociclo de 5, 6 o 7 eslabones, el cual, opcionalmente, puede contener
uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S,

55 R^9, R^{10} se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo formado por H, Hal y A,

A se selecciona del grupo formado por alquilo, alquenido, alquinilo y cicloalquilo,

n, m son, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y

Hal es, independientemente entre sí, F, Cl, Br o I,

así como sus sales, solvatos 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

R¹ se selecciona del grupo compuesto por: un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una o dos veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶

y R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R² se selecciona del grupo compuesto por: H, un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R² es H o un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo monocíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, o un grupo arilalquilo monocíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R² es H o un grupo alquilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo o feniletilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R² es H o un grupo alquilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo o feniletilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con (CH₂)_nOR⁷ o Hal

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R² es H o un grupo alquilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo o feniletilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con (CH₂)_nOR⁷ o Cl

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R³ se selecciona del grupo compuesto por: un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶

y R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R¹ se selecciona del grupo compuesto por: un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una o dos veces con R⁴, R⁵, R⁶,

30 R² se selecciona del grupo compuesto por: H, un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶,

R³ se selecciona del grupo compuesto por: un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶,

y R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con (CH₂)_nOR⁷, ≡N, Hal, OCF₃, CF₃, =O, A, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR⁷SO₂R⁷ o (CH₂)_nSO₂NR⁷R⁸,

R² es H o un grupo alquilo lineal o ramificado, cicloalquilalquilo monocíclico o arilalquilo monocíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con (CH₂)_nOR⁷ o Hal,

60 R³ es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con

$(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $\equiv\text{N}$, Hal, OCF_3 , CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$, $=\text{O}$, A, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}[\text{Hal}]_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CHOH}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ o $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^7$,

5 y R^7 , R^8 , A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

10 R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $\equiv\text{N}$, Hal, OCF_3 , CF_3 , $=\text{O}$, A, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ o $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,

15 R^2 es H o un grupo alquilo lineal o ramificado, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo o feniletilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ o Cl,

20 R^3 es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $\equiv\text{N}$, Hal, OCF_3 , CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$, $=\text{O}$, A, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}[\text{Hal}]_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CHOH}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ o $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^7$,

25 y R^7 , R^8 , A, n, m y Hal tienen los significados arriba indicados, así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

30 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:

- | | |
|-----|---|
| 1. | (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida, |
| 2. | (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida, |
| 3. | trifluoroacetato de (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-etil-propil)-propionamida, |
| 4. | (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida, |
| 5. | (S)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida, |
| 6. | (S)-3-(4-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida, |
| 7. | (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida, |
| 8. | (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida, |
| 9. | (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida, |
| 10. | (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-fenil-3-fenil-propionamida, |
| 11. | (R)-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida, |
| 12. | (R)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida, |
| 13. | (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-fenil-propionamida, |
| 14. | (S)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-fenil-propionamida, |
| 15. | (R)-N-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida, |
| 16. | (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida, |
| 17. | (R)-N-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida, |
| 18. | (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida, |

19. trifluoroacetato de (R)-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
20. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-bencil)-3-fenil-propionamida,
21. (R)-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
22. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
23. (R)-N-(2-bromo-4,5-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
24. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-3-fenil-propionamida,
25. (R)-3-ciclohexil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
26. (R)-N-bencil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-metil-3-fenil-propionamida,
27. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-metil-3-fenil-propionamida,
28. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
29. (R)-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
30. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-piridin-4-ilmetil-propionamida,
31. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-piridin-2-ilmetil-propionamida,
32. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
33. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-3-fenil-propionamida,
34. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2,2-dimetil-propil)-3-fenil-propionamida,
35. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
36. (R)-N-(4-terc-butil-ciclohexil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
37. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-3-fenil-propionamida,
38. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-3-fenil-propionamida,
39. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-etil-propil)-3-fenil-propionamida,
40. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isopropil-3-fenil-propionamida,
41. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2-etil-butil)-3-fenil-propionamida,
42. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
43. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-propionamida,
44. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencilamida,
45. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de isobutilamida,
46. (2R,3R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencilamida,
47. (R)-N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
48. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(2-piridin-4-il-etil)-propionamida,
49. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-hidroxi-propionamida,
50. (R)-3-terc-butoxi-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
51. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
52. (R)-N-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
53. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
54. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
55. (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,
56. (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,
57. 5-((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-furan-2-carboxilato de metilo,
58. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-tiofen-2-ilmetil-propionamida,
59. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-etoxi-piridin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
60. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
61. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-fenil-butiramida,
62. (1S,3S,4S)-4-((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-3-hidroxi-ciclohexanoato de metilo,
63. (R)-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,

64. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
65. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
66. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metil-ciclohexil)-3-fenil-propionamida,
67. (2R,3R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-metil-pentanoato de isobutilamida,
68. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((S)-2-metil-butil)-amida,
69. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-propionamida,
70. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de [1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida,
71. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-3-fenil-propionamida,
72. (R)-3-N-diciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
73. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclohexilamida,
74. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
75. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (tetrahidro-piran-4-il)-amida,
76. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-3-fenil-propionamida,
77. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (1-metil-piperidin-4-il)-amida,
78. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
79. (R)-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
80. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
81. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
82. (R)-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
83. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
84. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
85. (S)-3-ciclohexil-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
86. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
87. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
88. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
89. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-3-fenil-propionamida,
90. (S)-3-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
91. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
92. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-propionamida,
93. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
94. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
95. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-propionamida,
96. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-propionamida,
97. (R)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
98. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
99. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
100. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2-metil-butil)-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
101. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
102. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2-metil-butil)-2-(N'-fenilacetil-guanidino)-propionamida,
103. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
104. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
105. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
106. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
107. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
108. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
109. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,

110. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
111. (R)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de isobutil-amida,
112. (R)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencil-amida,
113. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-propionamida,
114. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
115. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-(N'-fenilacetil-guanidino)-propionamida,
116. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-propionamida,
117. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
118. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
119. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
120. (R)-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
121. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
122. (R)-N-(3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
123. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
124. (R)-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
125. (R)-N-isobutil-2-{N'-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
126. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
127. (R)-N-isobutil-2-[N'-(2-fenoxi-acetil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
128. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
129. (R)-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-2-{N'-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
130. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
131. (R)-N-isobutil-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
132. (R)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
133. (R)-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
134. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
135. (R)-4-metil-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
136. (R)-N-isobutil-2-(N'-isobutil-guanidino)-3-fenil-propionamida,
137. (R)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-2-(N'-isobutil-guanidino)-3-fenil-propionamida,
138. (R)-2-(N'-isobutil-guanidino)-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
139. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-(N'-isobutil-guanidino)-3-fenil-propionamida,
140. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2-metilsulfamoil-bencil)-3-fenil-propionamida,
141. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
142. (R)-N-benzof[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
143. (R)-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
144. (R)-N-(3-bromo-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
145. (R)-N-(3-cloro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
146. (R)-N-bencil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
147. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
148. (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
149. (S)-3-(4-cloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
150. (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
151. (S)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
152. (R)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
153. (S)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
154. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
155. (R)-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
156. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
157. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
158. (R)-2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
159. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
160. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
161. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,

162. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
163. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclopropilmetilamida,
164. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-sulfamoil-bencilamida,
165. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
166. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
167. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
168. (R)-3-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
169. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
170. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-propionamida,
171. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
172. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
173. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (tetrahidro-tiopiran-4-il)-amida,
174. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
175. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionamida,
176. (R)-N-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
177. (R)-N-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
178. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
179. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-propionamida,
180. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-fluoro-4-metoxi-bencilamida,
181. (R)-3-ciclohexil-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
182. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-difluoro-bencilamida,
183. (R)-N-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
184. (R)-N-((S)-sec-butil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
185. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
186. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida,
187. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-bencil)-propionamida,
188. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopropil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
189. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopentil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
190. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-bencilamida,
191. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclopentilamida,
192. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((S)-sec-butil)-amida,
193. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((R)-sec-butil)-amida,
194. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (trans-4-hidroxi-ciclohexil)-amida,
195. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (cis-4-hidroxi-ciclohexil)-amida,
196. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (S)-indan-1-ilamida amida,
197. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (R)-indan-1-ilamida amida,
198. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (4-metoxi-indan-2-il)-amida,
199. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (5-metoxi-indan-2-il)-amida,
200. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
201. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,

202. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
203. (R)-N-((R)-sec-butil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
204. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
205. (R)-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
206. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
207. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
208. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(S)-indan-1-il-propionamida-propionamida,
209. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(R)-indan-1-il-propionamida,
210. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metoxi-indan-2-il)-propionamida,
211. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(5-metoxi-indan-2-il)-propionamida,
212. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
213. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
214. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
215. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
216. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
217. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
218. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
219. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
220. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
221. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
222. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
223. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
224. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[3,3-dimetil-butiril]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
225. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[3,3-dimetil-butiril]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
226. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
227. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
228. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida, (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
229. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
230. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
231. (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-guanidino}-4-oxo-butirato de metilo,
232. (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-isobutilcarbamoil-etil]-guanidino}-4-oxo-butirato de metilo,
233. (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-4-oxo-butirato de metilo,
234. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
235. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
236. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
237. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(S)-5-oxo-pirrolidin-2-il]-acetil]-guanidino}-propionamida,
238. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-(S)-5-oxo-pirrolidin-2-il]-acetil]-guanidino}-propionamida,
239. ácido (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-4-oxo-butírico,
240. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
241. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
242. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,

243. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
244. (R)-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
245. (R)-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
246. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
247. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
248. (R)-N-ciclobutil-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
249. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclobutilamida,
250. (R)-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
251. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
252. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
253. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-trifluorometil-bencil)-propionamida,
254. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-trifluorometil-bencilamida,
255. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-propionamida,
256. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-trifluorometil-bencilamida,
257. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-propionamida,
258. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-trifluorometoxi-bencilamida,
259. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
260. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
261. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
262. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
263. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
264. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
265. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-propionamida,
266. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencilamida,
267. (R)-N-[(S)-1-(3-cloro-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
268. (R)-N-[(R)-1-(3-cloro-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
269. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
270. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
271. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
272. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
273. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
274. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
275. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
276. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
277. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,

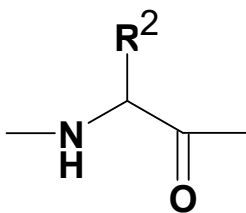
278. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
279. (R)-2-[N'-((2S,4R)-1-acetil-4-metoxi-pirrolidin-2-carbonil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
280. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-piperidin-1-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
281. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-sulfamoil-bencil)-propionamida,
282. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-morfolin-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
283. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-sulfamoil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
284. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
285. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
286. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetil]-guanidino)-propionamida,
287. (R)-2-{N'-[2-(3-ciano-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
288. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metansulfonilamino-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
289. 4-(((R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionilamino)-metil)-benzoato de metilo,
290. 4-(((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoilamino)-metil)-benzoato de metilo,
291. 4-(((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-metil)-benzoato de metilo,
292. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-propionamida,
293. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamida,
294. 4-(2-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-2-oxo-etil)-2-etoxi-benzoato de etilo,
295. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-piridin-2-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
296. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-isobutoxi-acetil)-guanidino]-propionamida,
297. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilamida,
298. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(3-sulfamoil-bencil)-propionamida,
299. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-propionamida,
300. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
301. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-tetrazol-1-il-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
302. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
303. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencil]-propionamida,
304. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencilamida,
305. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(3-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-propionamida,
306. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-propionamida,
307. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-[1,2,4]triazol-1-il-bencilamida,
308. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
309. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
310. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
311. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
312. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,

313. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
314. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
315. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-propionamida,
316. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencil]-propionamida,
317. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencilamida,
318. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
319. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencil]-propionamida,
320. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencilamida,
321. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
322. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
323. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-tiazol-2-il-bencil)-propionamida,
324. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-tiazol-2-il-bencilamida,
325. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(3-tiazol-2-il-bencil)-propionamida,
326. (R)-2-[N'-((1S,4R)-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
327. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
328. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
329. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
330. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
331. (R)-2-[N'-((1S,4R)-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
332. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
333. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetil]-guanidino)-propionamida,
334. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-propil-ciclohexil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
335. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(4-propil-ciclohexil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
336. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
337. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
338. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
339. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
340. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
341. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
342. (R)-N-[4-(bis-trifluorometil-amino)-bencil]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
343. ácido 4-(((R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionilamino)-metil)-benzoico,
344. 3-(((R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-propionilamino)-metil)-benzoato de metilo,
345. 3-(((R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoilamino)-metil)-benzoato de metilo,
346. (R)-N-[3-(bis-trifluorometil-amino)-bencil]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,

347. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetil]-guanidino)-propionamida,
 348. (R)-N-{1-[4-(bis-trifluorometil-amino)-fenil]-ciclopropil}-3-ciclohexil-2-(N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino)-propionamida,
 349. (R)-3-ciclohexil-N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-2-(N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino)-propionamida,
 350. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-2-(N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino)-propionamida

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

- 5 En la siguiente estructura parcial de la fórmula I, R² también puede representar un resto de un aminoácido natural o no natural.



De este modo, R² puede representar los restos de los siguientes aminoácidos:

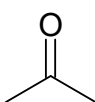
- 10 - Aminoácidos naturales: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina
- 15 - Aminoácidos no naturales como, por ejemplo, ciclopropilglicina, ciclobutilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, 3-oxetanilglicina, 3-oxetanilglicina, tetrahydro-furan-3-ilglicina, tetrahydro-furan-2-ilglicina, etilsulfanilmetilglicina, 2-metilsulfaniletilglicina, 1-metilsulfaniletilglicina, norvalina, ácido aminobutírico, terc-leucina, norleucina, naftilalanina, O-metil-serina, O-etil-serina y similares

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

Asimismo, las siguientes abreviaturas tienen el siguiente significado:

- | | |
|---------|---|
| Boc | terc-butoxicarbonilo |
| CBZ | benciloxycarbonilo |
| 25 DNP | 2,4-dinitrofenilo |
| Fmoc | 9-fluorenilmetoxycarbonilo |
| imi-DNP | 2,4-dinitrofenilo en la posición 1 del anillo de imidazol |
| OMe | éster metílico |
| POA | fenoxiacetilo |
| 30 DCCI | diciclohexilcarbodiimida |
| HOBt | 1-hidroxibenzotriazol |

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

- 35 $-(C=O)-$ o $=O$ es un ácido carbonílico y representa  o un átomo de oxígeno enlazado a un átomo de carbono con un enlace doble.

A representa alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo.

- 40 Alquilo 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, 1-etil-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.
- 45

En lo que se refiere a la presente invención, alquilo representa también cicloalquilo.

Alquenilo representa una cadena de hidrocarburo insaturada que, al menos, presenta un enlace doble, preferentemente metenilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo, además de alquenilo ramificado.

5 Alquinilo representa una cadena de hidrocarburo insaturada que, al menos, presenta un enlace triple, preferentemente metinilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo, además de alquinilo ramificado.

10 Alquilo cíclico o cicloalquilo es una cadena de hidrocarburo cíclica saturada 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 Arilo representa una cadena de hidrocarburo cíclico aromático o completamente insaturado, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos, además de, preferentemente, fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di- o trisustituidos con, por ejemplo, A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, cian, formil, acetil, propionil, trifluormetil, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxi, metoxicarbonil, etoxicarbonil, aminocarbonil.

20 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-
25 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-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados y representan también, 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-piridiazinilo, 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) 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.

45 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-hidroxil-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo o 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo.

50 Así, heterocicloalquilo representa un heterociclo completamente hidrogenado o saturado, heterocicloalquenilo (uno o varios enlaces dobles) o heterocicloalquinilo (uno o varios enlaces triples) representa un heterociclo parcial o totalmente hidrogenado o insaturado, heteroarilo representa un heterociclo aromático o completamente insaturado.

Cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo significa que el sistema del anillo correspondiente está enlazado con un resto alquilo, alquenilo o alquinilo.

De esta forma, cicloalquilalquenilo de 5 a 12 átomos de C representa, por ejemplo, ciclopentilmetenilo, ciclohexilmetenilo, ciclohexilpropenilo o ciclohexilbutenilo y cicloalquilalquinilo de 5 a 12 átomos de C representa, por ejemplo, ciclopentilmetinilo, ciclohexilmetinilo, ciclohexiletinilo, ciclohexilpropinilo o ciclohexilbutinilo.

60 OA representa alcoxi y es preferentemente metoxi, también etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

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.

5 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.

10 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), 61-67.

25 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.

30 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 dosisaciones 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.

60 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.

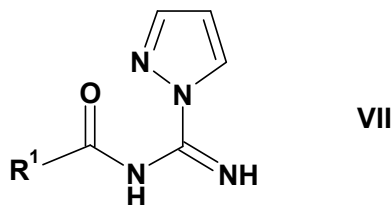
Lo siguiente sirve a modo de explicación de lo anterior: se prepara un compuesto de fórmula I con múltiples puntos de ataque potenciales para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno en un resto bencilo y átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de nitrógeno, como serie de análogos en 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.

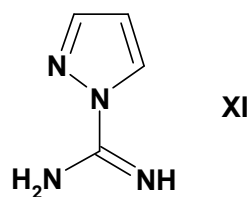
También son objeto de la invención las mezclas de los compuestos de fórmula I según la invención, por ejemplo las mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera especialmente preferente se trata de mezclas de dos compuestos 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

a) se obtiene un compuesto de la fórmula VII,

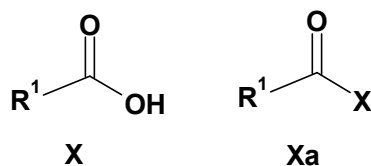


en el que R^1 tiene los significados indicados anteriormente, mediante acilación de una pirazol-1-carboxamida de fórmula XI



5

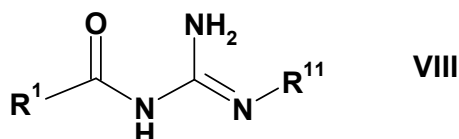
con un ácido de fórmula X o un derivado de ácido de fórmula Xa, mediante el uso de bases auxiliares o de reactivos de acoplamiento convencionales para tales transformaciones de acuerdo con los métodos conocidos a partir de la literatura,



10

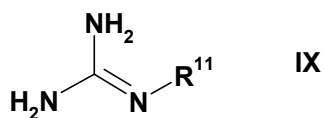
en los que R¹ tiene los significados indicados anteriormente y X representa un halógeno, alquil- o ariloxycarboniloxi como, por ejemplo, etoxycarboniloxi o p-nitrofeniloxycarboniloxi,

y se obtiene un compuesto de fórmula VIII,



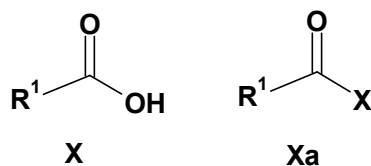
15

en el que R¹ tiene los significados indicados anteriormente y R¹¹ representa un grupo protector de amina o imina, haciendo reaccionar una guanidina de fórmula IX,



20

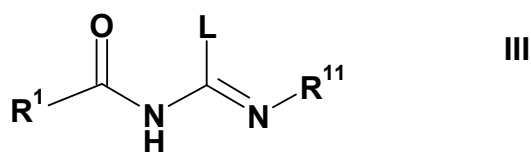
en la que R¹¹ tiene los significados indicados anteriormente, con un ácido de fórmula X o un derivado de ácido activado de fórmula Xa,



25

en los que R¹ y X tienen los significados indicados anteriormente,

y se prepara un compuesto de fórmula III,



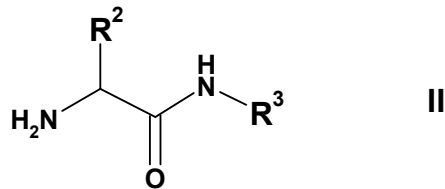
30

en el que R¹ y R¹¹ tienen los significados indicados anteriormente y L representa un grupo saliente como, por ejemplo, un grupo 1-pirazolilo o trifluorometilsulfonilamino, o bien,

en caso de que L represente un grupo 1-pirazolilo, introduciendo un grupo protector R¹¹ en un compuesto de fórmula VII de acuerdo con los métodos convencionales conocidos a partir de la literatura,

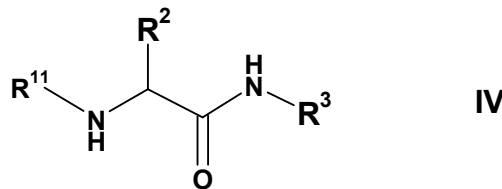
5 o bien, en caso de que L represente un grupo trifluorometilsulfonilamino, preparando un compuesto de fórmula III mediante transformación de un compuesto de fórmula VIII con anhídrido trifluorometansulfónico de acuerdo con los métodos convencionales conocidos a partir de la literatura,

y se prepara un compuesto de fórmula II,



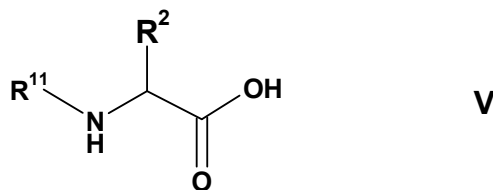
10

en el que R² y R³ tienen los significados indicados anteriormente, preparando un compuesto de fórmula IV,



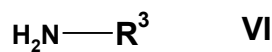
15

en el que R², R³ y R¹¹ tienen los significados indicados anteriormente, mediante acoplamiento de un aminoácido de fórmula V,



20

en el que R³ y R¹¹ tienen los significados indicados anteriormente, con una amina de fórmula VI,

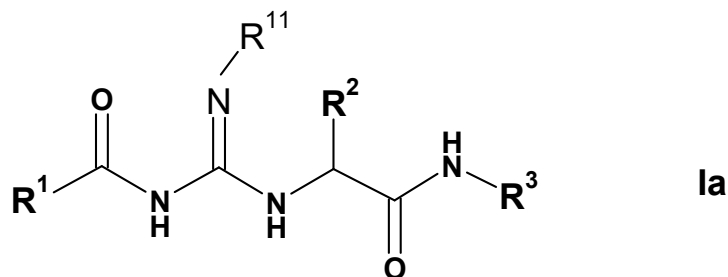


25 en la que R³ tiene los significados indicados anteriormente, de acuerdo con los métodos conocidos a partir de la literatura utilizando los reactivos de acoplamiento convencionales en tales transformaciones,

y se prepara un compuesto de fórmula II eliminando R¹¹ de un compuesto de fórmula IV de acuerdo con los métodos conocidos a partir de la literatura,

30

y entonces se obtiene un compuesto de fórmula Ia,



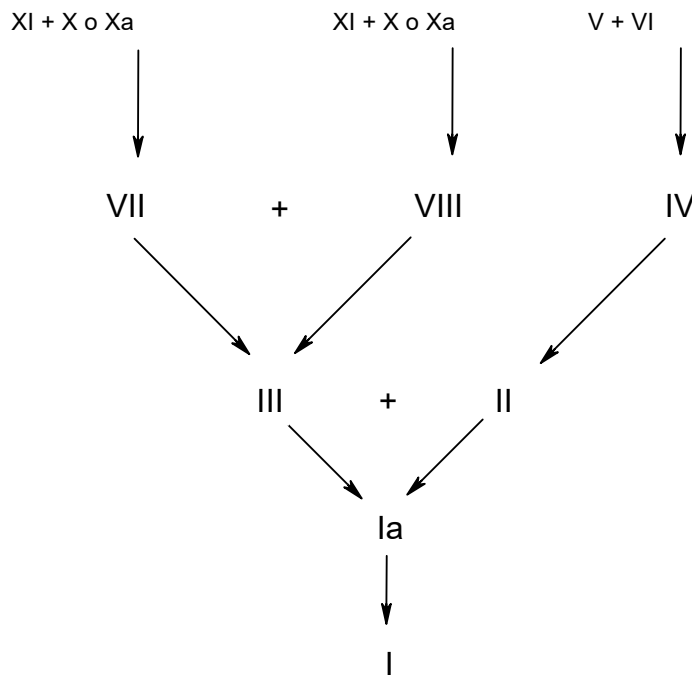
en el que R¹, R², R³ y R¹¹ tienen los significados indicados anteriormente, mediante transformación de una amina de fórmula II con una acilguanidina de fórmula III,

5 y se obtiene un compuesto de fórmula I eliminando de un compuesto de fórmula Ia R¹¹, un grupo protector de aminas o iminas, como un grupo terc-butiloxycarbonilo (grupo BOC) o benciloxycarbonilo (grupo Z), de acuerdo con los métodos conocidos a partir de la literatura, o bien

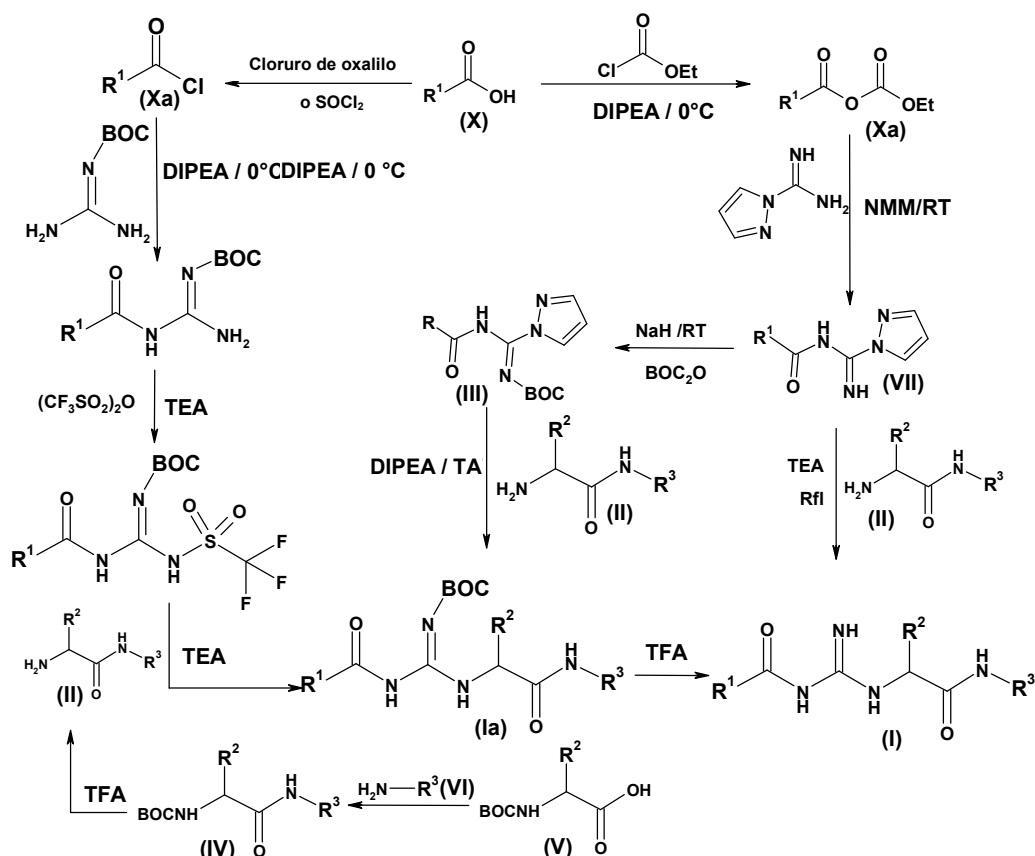
- 10 b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con una amina de fórmula II o
 c) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido o
 d) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

15 La síntesis de los compuestos de la invención está resumida en el Esquema 1.

Esquema 1



20



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.

5 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. 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 alcocarbonilo, ariloxicarbonilo y, sobre todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de este tipo de grupos acilo el alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo, aralcanilo como fenilacetilo, arilo como benzoilo o toluilo, ariloxialcanilo como

fenoxiacetilo, alquioxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo, aralquioxycarbonilo como CBZ, 4-metoxibenciloxycarbonilo o FMOC. Son grupos acilo preferidos CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

5 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

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

40 Son adecuados como disolventes inertes, por ejemplo, heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter (preferido para la sustitución en el nitrógeno del indol), tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometiléter o etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas como acetona o butanona; 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 nitrobenzeno, 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.

50 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.

55 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.

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

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

5 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.

10 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.

15 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 la fórmula I con un ácido puede convertirse en la sal de adición ácida correspondiente, por ejemplo, transformando cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, como etanol, y mediante la posterior evaporación. Para esta transformación se utilizan sobre todo ácidos que proporcionan sales fisiológicamente compatibles. Así, pueden utilizarse ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, 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 ionicotínico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxisulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenmonosulfónicos y naftalendisulfónicos, o ácido laurilsulfúrico. Las sales de ácidos fisiológicamente no compatibles, como por ejemplo los picratos, pueden utilizarse para
35 aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

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.

40 Por lo tanto, otro objeto de la invención es 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.

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

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

55 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.

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

Otro objeto de la invención es un medicamento que contiene al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, 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.

5 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 tiroidea, los linfomas, la leucemia crónica y la leucemia aguda, las cuales son consideradas usualmente en conjunto como enfermedades hiperproliferativas.

10 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.

15 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, 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.

20 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, 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.

25 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.

30 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.

35 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.

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

45 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 ligandos e inhibidores de la catepsina D.

50 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.

5 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, 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.

10 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, 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.

15 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.

20 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.

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

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

45 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.

50 En el caso de preparaciones farmacéuticas para la administración parenteral se exige que sean isotónicas y euhídricas, así como que la formulación, los excipientes utilizados y el material de envasado primario sean tolerables y seguros (baja toxicidad). 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.

55 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.

60 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.

5 Se pueden elaborar preparaciones acuosas disolviendo o suspendiendo los compuestos según la invención en una solución acuosa y, dado el caso, añadiendo excipientes. Para ello, resulta apropiado añadir a una solución o suspensión con una concentración definida de compuestos según la invención volúmenes definidos de solución madre que contiene los excipientes adicionales mencionados en una concentración definida y, dado el caso, diluirla con agua hasta la concentración previamente calculada. Como alternativa, se pueden añadir los excipientes en forma sólida. A
10 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.
15 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.

20 Las preparaciones farmacéuticas según la invención 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 meses hasta
25 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 %.

30 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.
35

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.
40

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

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
50 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,
55 de la combinación con otros medicamentos y de la gravedad y duración de la correspondiente enfermedad.

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 %.
60

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.

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

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

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

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

La aplicación intraarticular tiene la ventaja de que el compuesto según la invención se aplica directamente cerca del cartílago articular en el líquido sinovial y desde ahí también puede difundirse hacia el tejido condral. Por lo tanto, las preparaciones farmacéuticas según la invención también pueden inyectarse directamente en la cavidad articular y así desarrollan su efecto directamente en el sitio objetivo previsto. Los compuestos según la invención también son adecuados para la elaboración de medicamentos para la aplicación parenteral con liberación del principio activo controlada, sostenida y/o 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.

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.

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.

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 polilácticocoglicólico, polímeros como conjugados entre dextrano y metacrilato, polifosfoéster, distintos polisacáridos y poliaminas tales como poli-ε-caprolactona, albúmina, quitosano, colágeno o gelatina modificada y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

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

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

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

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

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

b) una cantidad activa de otro principio activo farmacéutico.

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, 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.

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.

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:

(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. antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); principios activos antimitóticos (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);

(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- α -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);

(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-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 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;

(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

[Avastin™], 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);

(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;

(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

(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.

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

Tabla 1		
Principios activos alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Estramustina fosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Principios activos de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de la rebecamicina	Rubitecán (SuperGen) Exatecán mesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma- Tau) Diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)

ES 2 785 313 T3

	(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (actinomicina D) Doxorubicina (adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinap Porfiomicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomicina sulfato (Blenoxan) Bleomicina ácido Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Principios activos antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) Profármaco CA-4 (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de la aromataasa	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) Tiemectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (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) Biricodar dicitrato (Vertex)

ES 2 785 313 T3

Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de las metaloproteinasas, inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT 3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de la endotelina A	Atrasentán (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Immunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna del adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna del melanoma (CTL Immuno) Vacuna de la p21-RAS (GemVax)	Tratamiento de dexosomas (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna del cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Principios activos hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clotrianieno Idenestrol Hidroxiprogesterona Caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosterona propionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Principios activos fotodinámicos	Talaporfina(Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-bacteriofeoforbida (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina cinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech)

ES 2 785 313 T3

	SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Otros principios activos distintos	SR-27897 (inhibidor de la CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de la COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de la COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de la CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista del gal3, GlycoGenesys) G17DT immunogen (inhibidor de la gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de la heparanasa, Progen) Tesmifeno (antagonista de la histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de la histamina, Maxim) Tiazofurin (inhibidor de la IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de la integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de la IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la cinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor del proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de la PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de la PKC, GPC Biotech) CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor del NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor del NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista del ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de la ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de la p53, Eisai) Aplidin (inhibidor de la PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpos de CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpos de CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (potenciador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) ImmunoI™ (enjuague bucal de triclosán, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA) Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidin (potenciador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche) Brostalicina (potenciador de la

	SDX-101 (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.

10

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)

15

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.

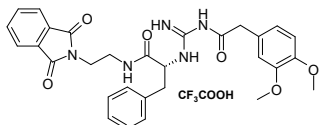
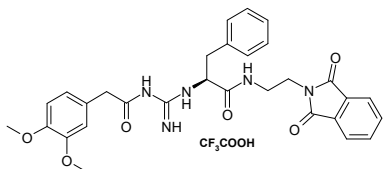
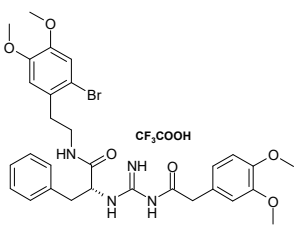
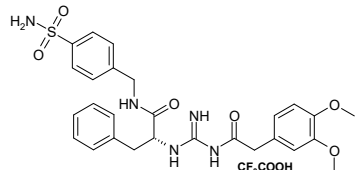
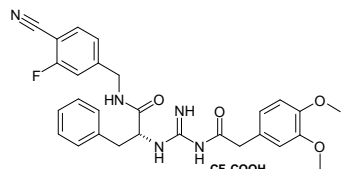
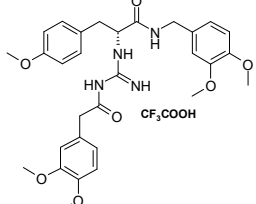
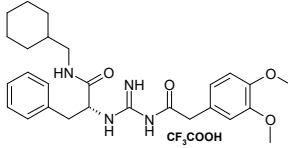
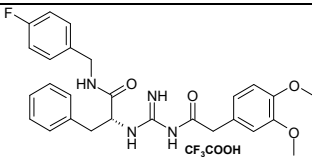
Ejemplo 1: Compuestos de ejemplo de la fórmula I

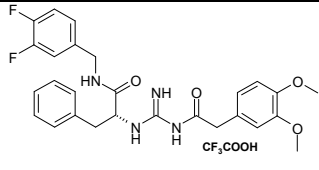
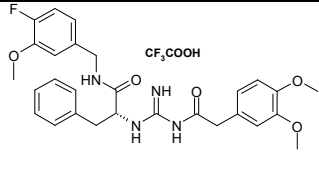
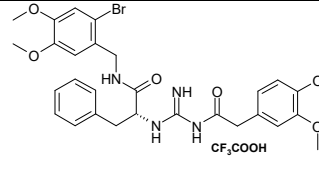
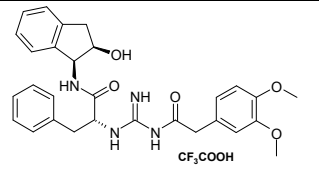
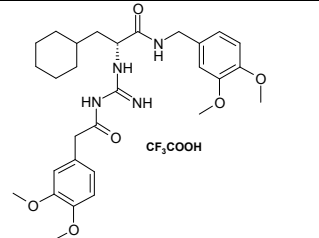
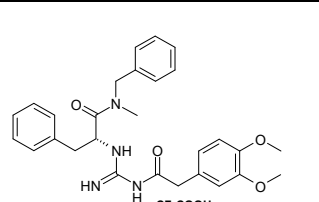
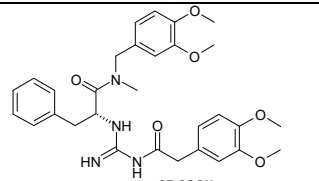
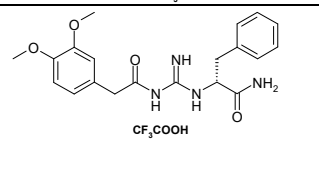
20

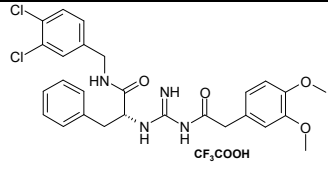
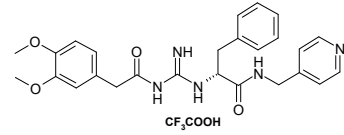
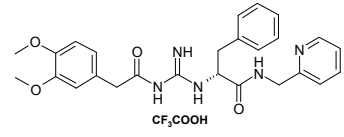
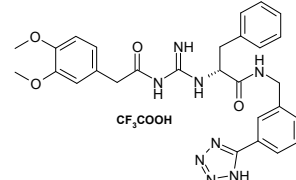
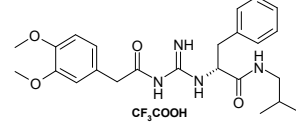
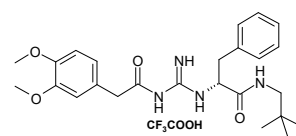
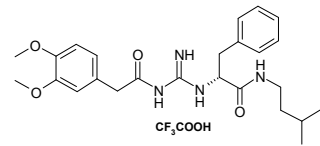
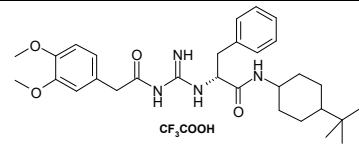
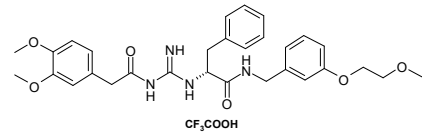
Tabla 2

N.º de compuesto	Estructura	Cl ₅₀ Cat. D nM	LC/MS (M+H)
1		300	617
2		190	505
3		140	461
4		110	626

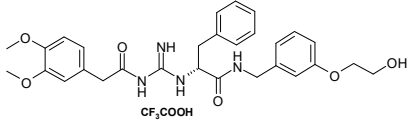
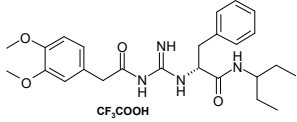
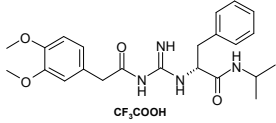
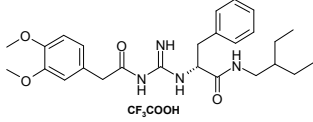
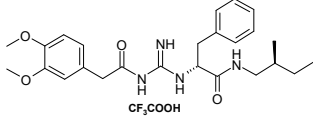
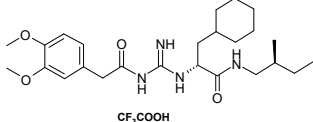
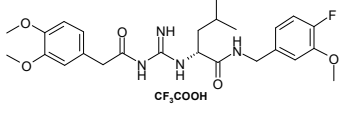
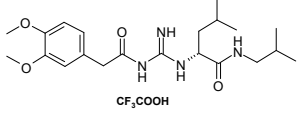
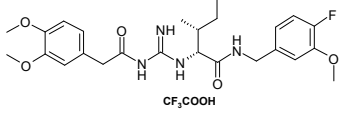
5		3400	588
6		2600	592
7		3300	626
8		82	549
9			482
10		580	489
11		950	523
12		950	557

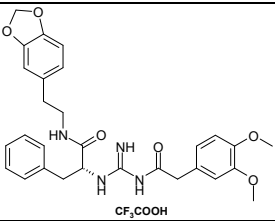
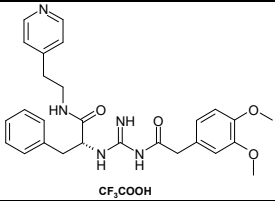
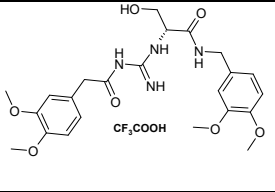
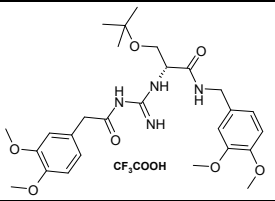
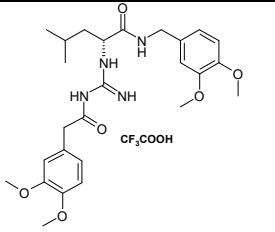
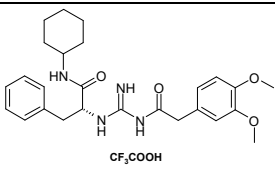
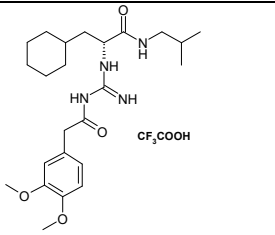
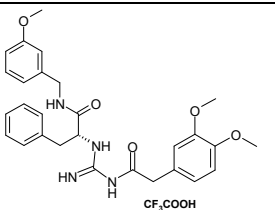
13		180	558
14			558
15		120	628
16		82	554
17		730	518
18		160	565
19		400	481
20		270	493

21		370	511
22		50	523
23		260	614
24			517
25		120	541
26		1400	489
27		1300	549
28			385

29		1000	543.
30		1900	476
31			476
32		110	543
33		170	441
34		660	455
35		280	455
36		230	523
37		130	549

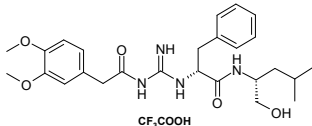
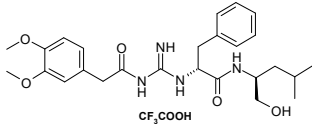
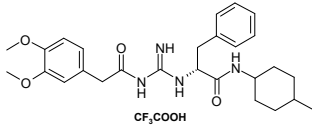
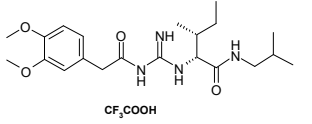
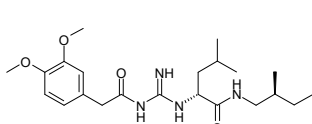
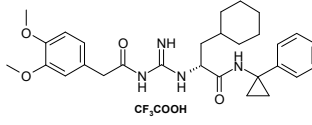
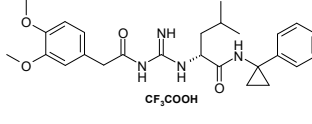
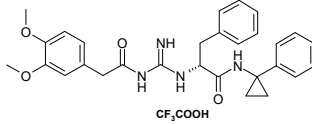
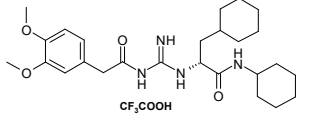
ES 2 785 313 T3

38		100	535
39		170	455
40		290	427
41			469
42		230	455
43		31	461
44		24	489
45		240	407
46		26	489

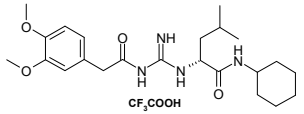
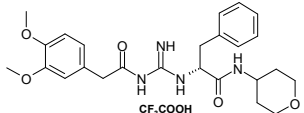
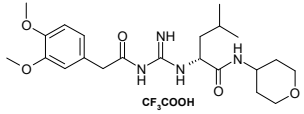
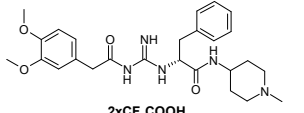
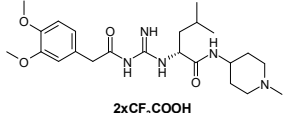
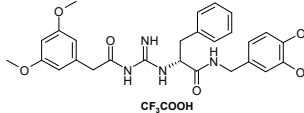
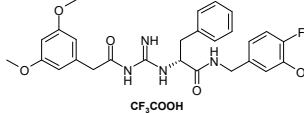
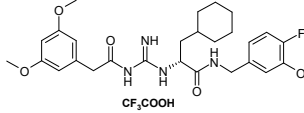
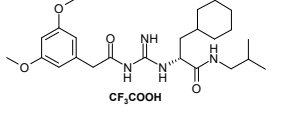
47		760	533
48			490
49		1500	475
50		330	531
51		67	501
52		140	467
53		72	447
54		78	505

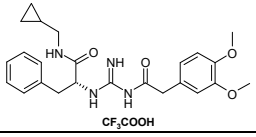
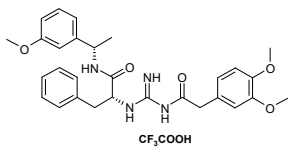
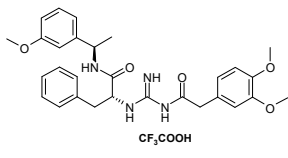
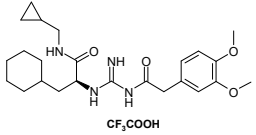
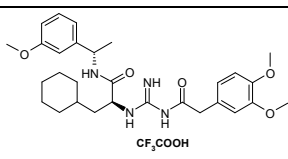
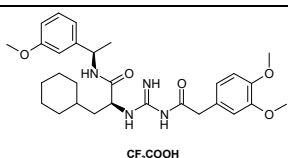
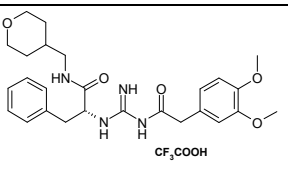
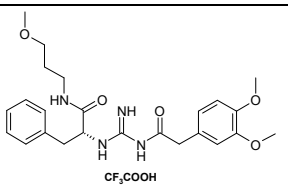
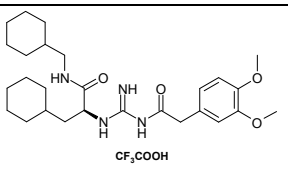
ES 2 785 313 T3

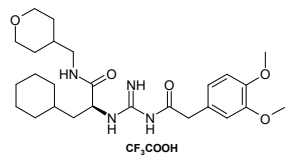
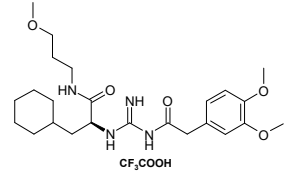
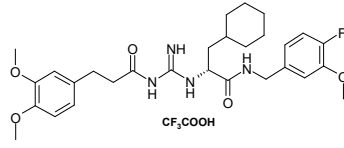
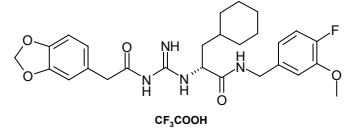
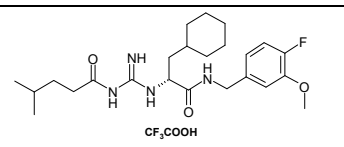
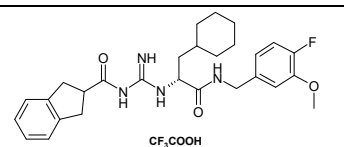
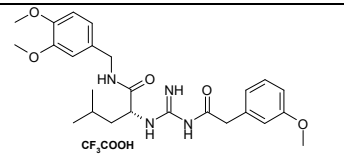
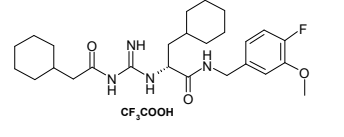
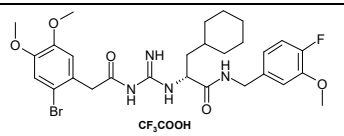
55		400	583
56		310	583
57		1900	509
58		890	481
59			520
60		17	529
61		74	537
62		1900	541
63		260	535

64		1800	485
65		1100	485
66		210	481
67		150	407
68		330	421
69		15	555
70		86	515
71		130	549
72		97	473

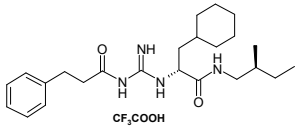
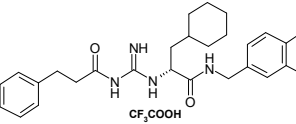
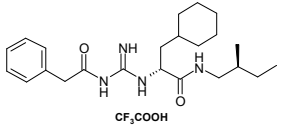
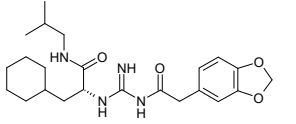
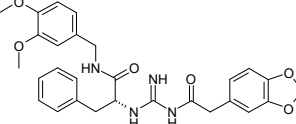
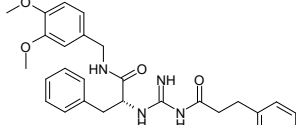
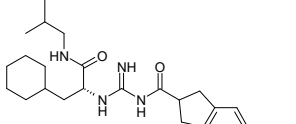
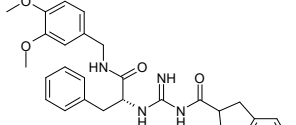
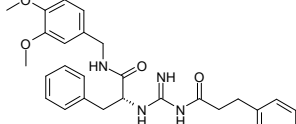
ES 2 785 313 T3

73	 <p>CF₃COOH</p>	210	433
74	 <p>CF₃COOH</p>	680	469
75	 <p>CF₃COOH</p>	440	435
76	 <p>2xCF₃COOH</p>		482
77	 <p>2xCF₃COOH</p>		448
78	 <p>CF₃COOH</p>	700	535
79	 <p>CF₃COOH</p>	470	523
80	 <p>CF₃COOH</p>	98	529
81	 <p>CF₃COOH</p>	180	447

82	 CF ₃ COOH	900	439
83	 CF ₃ COOH	130	519
84	 CF ₃ COOH	420	519
85	 CF ₃ COOH	530	445
86	 CF ₃ COOH	320	525
87	 CF ₃ COOH		525
88	 CF ₃ COOH	2400	483
89	 CF ₃ COOH	1100	457
90	 CF ₃ COOH	1300	487

91	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	1700	489
92	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](CCCOC)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	1800	463
93	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	57	543
94	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	270	513
95	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	940	449
96	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	490	495
97	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	2000	471
98	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	140	475
99	 <chem>COc1cc(OC)cc(C(=O)NNC(=O)N[C@@H]2CC[C@H](COC3CCOCC3)CC2)c1C(F)(F)F(=O)O</chem>	8.6	607

ES 2 785 313 T3

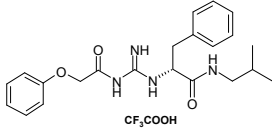
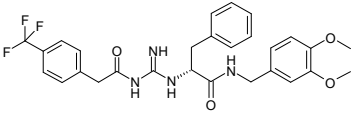
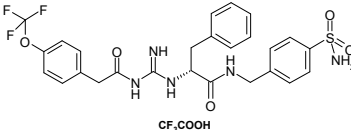
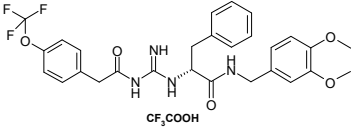
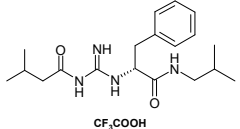
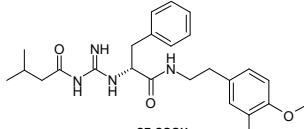
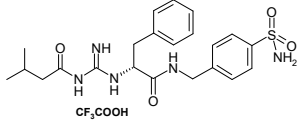
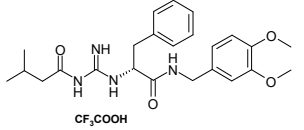
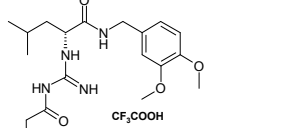
100		570	415
101		230	483
102		250	515
103		59	431
104		440	519
105		1300	489
106		140	413
107		440	501
108		110	549

ES 2 785 313 T3

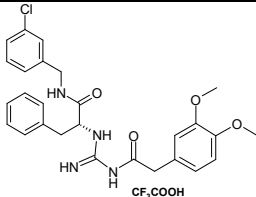
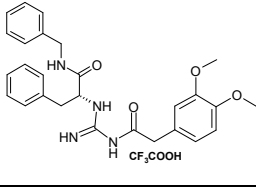
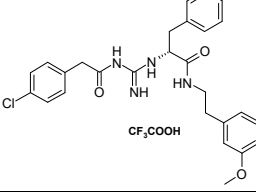
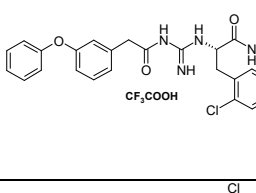
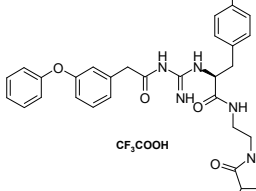
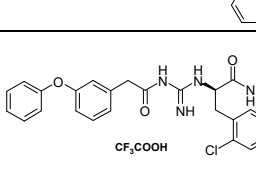
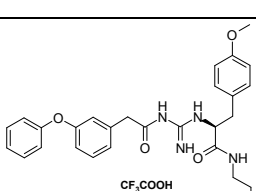
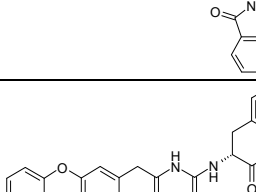
109	<p>CF₃COOH</p>	55	526
110	<p>CF₃COOH</p>	90	614
111	<p>CF₃COOH</p>	380	377
112	<p>CF₃COOH</p>	160	459
113	<p>CF₃COOH</p>	240	431
114	<p>CF₃COOH</p>	110	499
115	<p>CF₃COOH</p>	2300	475
116	<p>CF₃COOH</p>	590	367
117	<p>CF₃COOH</p>	310	417

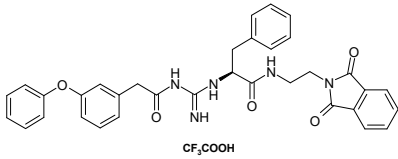
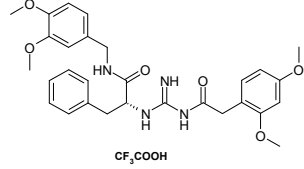
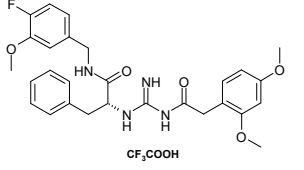
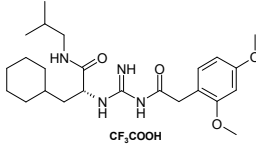
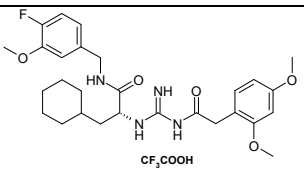
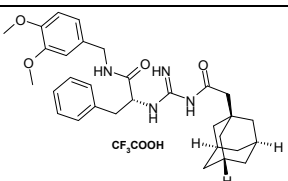
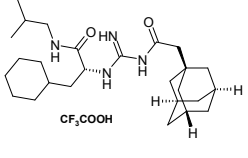
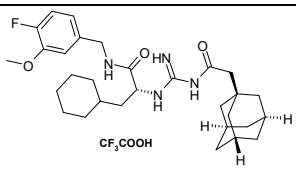
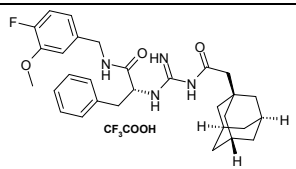
ES 2 785 313 T3

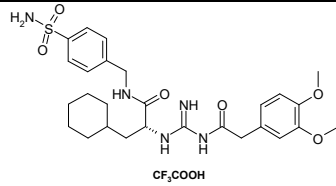
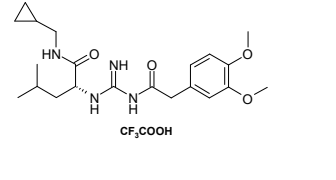
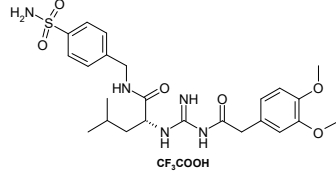
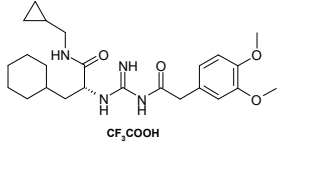
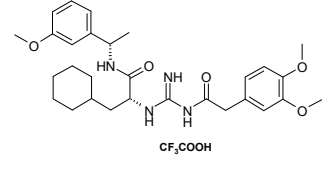
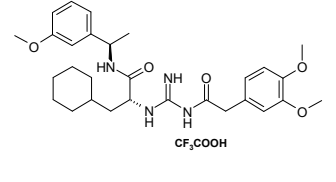
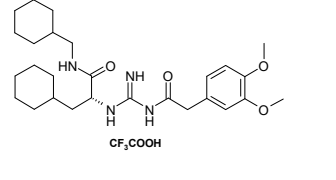
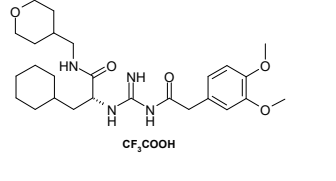
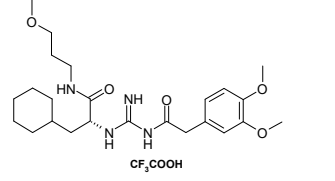
118	<p>CF₃COOH</p>	560	393
119	<p>CF₃COOH</p>		455
120	<p>CF₃COOH</p>	1300	481
121	<p>CF₃COOH</p>	1800	505
122	<p>CF₃COOH</p>	1900	475
123	<p>CF₃COOH</p>	980	493
124	<p>CF₃COOH</p>	2000	469
125	<p>CF₃COOH</p>	2700	411
126	<p>CF₃COOH</p>	1500	505

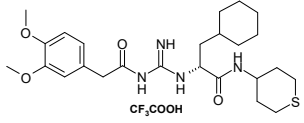
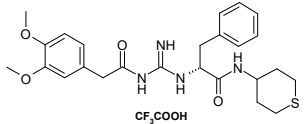
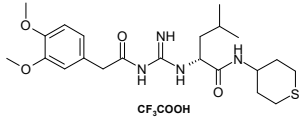
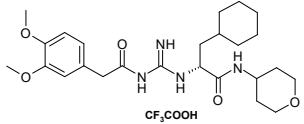
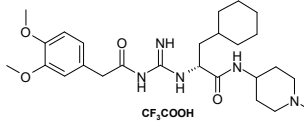
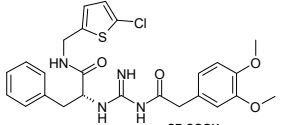
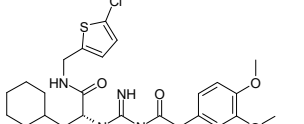
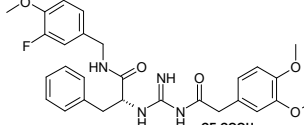
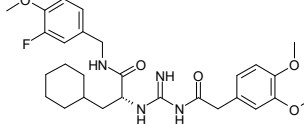
127	 CF ₃ COOH		397
128	 CF ₃ COOH	1700	543
129	 CF ₃ COOH		578
130	 CF ₃ COOH	2200	559
131	 CF ₃ COOH		347
132	 CF ₃ COOH		445
133	 CF ₃ COOH		460
134	 CF ₃ COOH		441
135	 CF ₃ COOH	1900	407

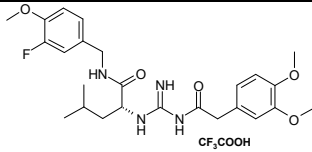
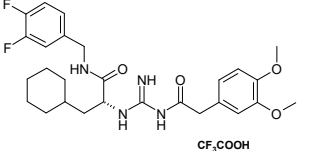
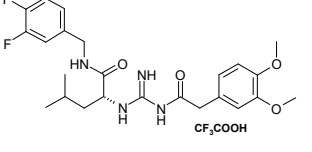
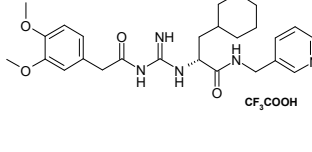
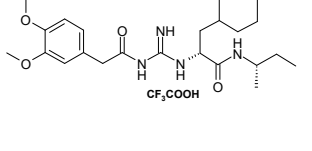
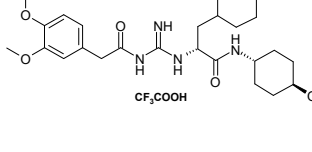
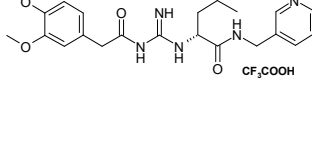
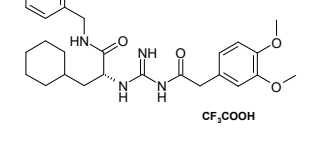
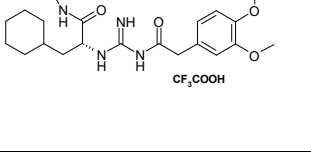
136	<p>CF₃COOH</p>		333
137	<p>CF₃COOH</p>		441
138	<p>CF₃COOH</p>		446
139	<p>CF₃COOH</p>		427
140	<p>CF₃COOH</p>	210	568
141	<p>CF₃COOH</p>	58	535
142	<p>CF₃COOH</p>	200	519
143	<p>CF₃COOH</p>	280	535
144	<p>CF₃COOH</p>	130	554

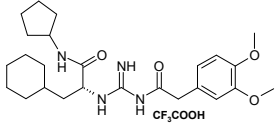
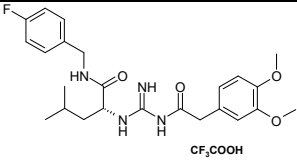
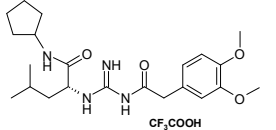
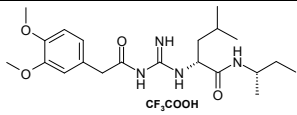
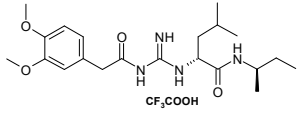
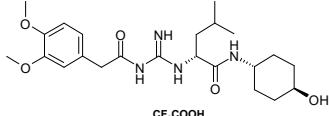
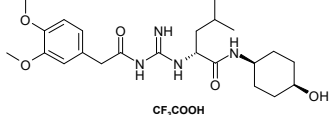
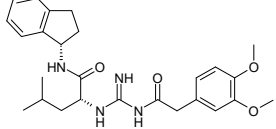
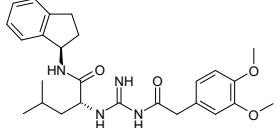
145		130	510
146		120	475
147		360	524
148			659
149		2000	625
150		480	559
151			620
152		1600	590

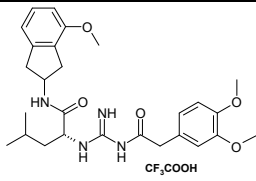
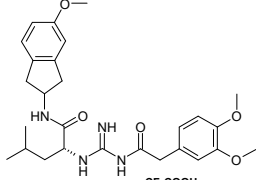
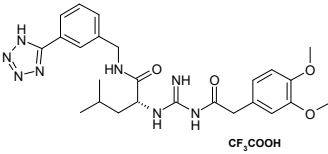
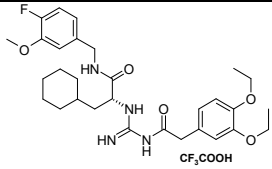
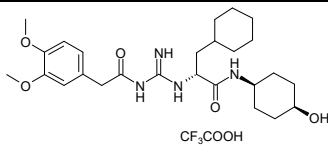
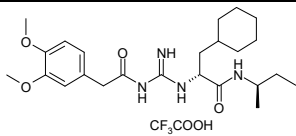
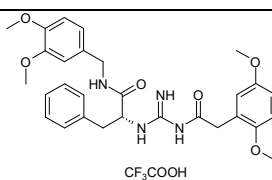
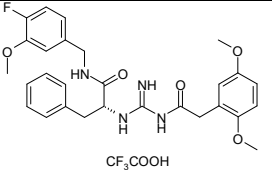
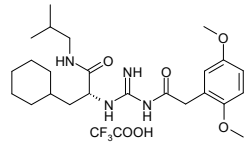
153	 <p>CF₃COOH</p>	590	
154	 <p>CF₃COOH</p>	390	535
155	 <p>CF₃COOH</p>	240	523
156	 <p>CF₃COOH</p>	48	447
157	 <p>CF₃COOH</p>	46	529
158	 <p>CF₃COOH</p>		533
159	 <p>CF₃COOH</p>	960	445
160	 <p>CF₃COOH</p>	620	527
161	 <p>CF₃COOH</p>	2100	521

162	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>	49	560
163	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>	400	405
164	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>	270	520
165	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>		445
166	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>		525
167	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>		525
168	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>		487
169	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>		489
170	 <p style="text-align: center;">CF_3COOH</p>		463

171		491
172		485
173		451
174		475
175		488
176		516
177		522
178		523
179		529

180		489
181		517
182		477
183		517
184		447
185		489
186		476
187		499
188		431

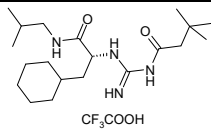
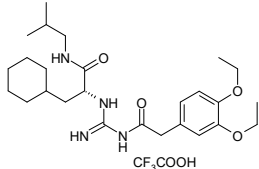
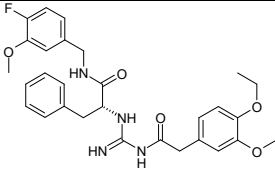
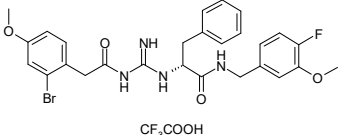
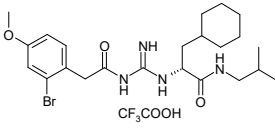
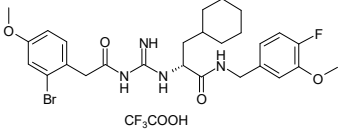
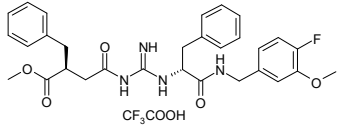
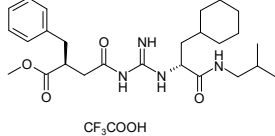
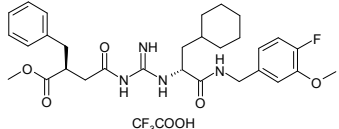
189			459
190			459
191			419
192		260	407
193		420	407
194		650	449
195		450	449
196		11	467
197		450	467

198		260	497
199		280	497
200		370	509
201		72	557
202		220	489
203		110	447
204		1200	535
205		610	523
206			447

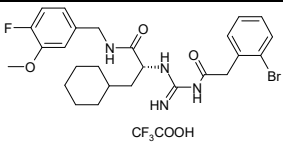
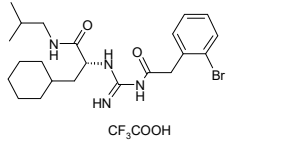
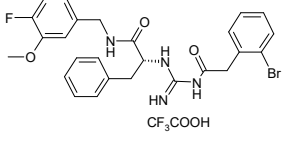
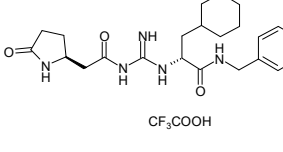
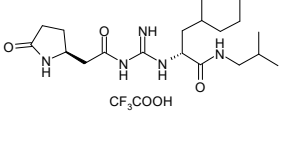
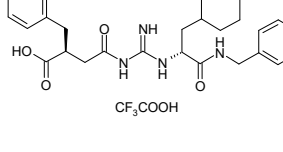
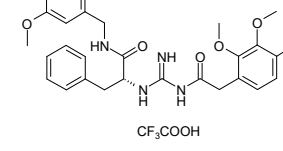
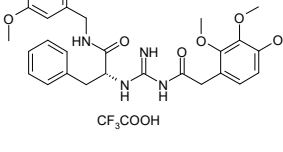
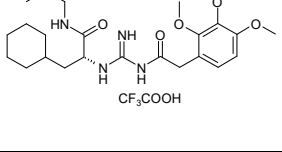
ES 2 785 313 T3

207	<p>CF₃COOH</p>	110	529
208	<p>CF₃COOH</p>	11	507
209	<p>CF₃COOH</p>	320	507
210	<p>CF₃COOH</p>	210	537
211	<p>CF₃COOH</p>	260	537
212	<p>CF₃COOH</p>	92	549
213	<p>CF₃COOH</p>	230	511
214	<p>CF₃COOH</p>	170	435
215	<p>CF₃COOH</p>	63	517

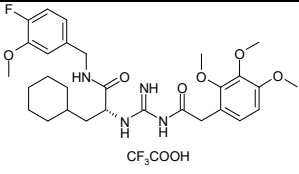
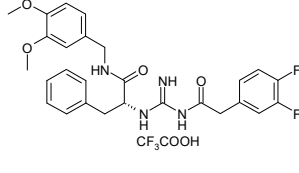
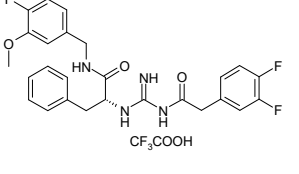
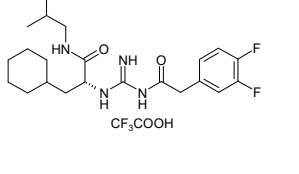
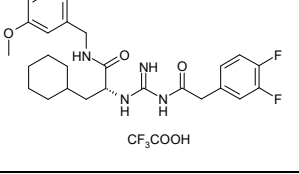
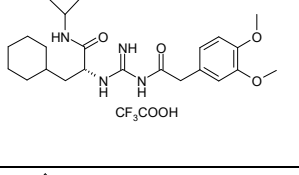
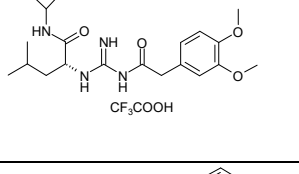
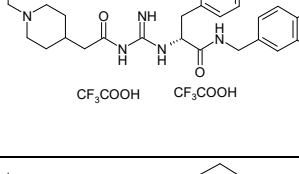
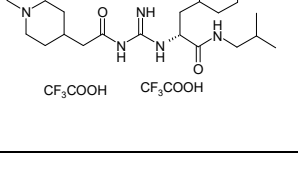
216		360	511
217		230	435
218		120	516
219		760	471
220		1100	395
221		190	477
222		41	535
223		91	453
224			449

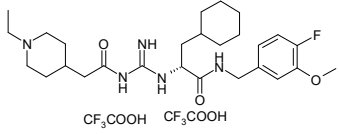
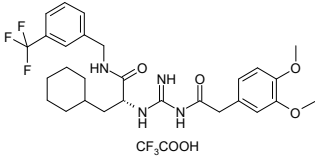
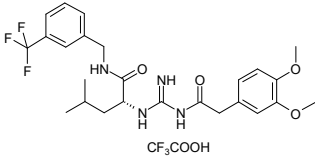
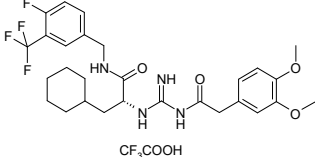
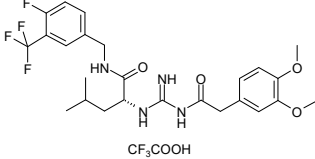
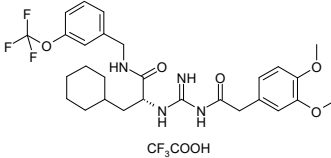
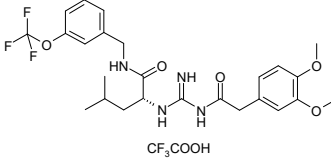
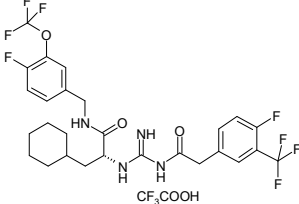
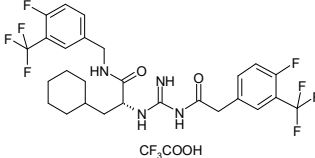
225	 CF ₃ COOH		367
226	 CF ₃ COOH	140	475
227	 CF ₃ COOH	370	551
228	 CF ₃ COOH	250	572
229	 CF ₃ COOH	43	496
230	 CF ₃ COOH	42	578
231	 CF ₃ COOH	1600	549
232	 CF ₃ COOH	770	473
233	 CF ₃ COOH	450	555

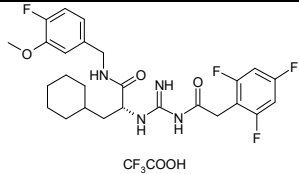
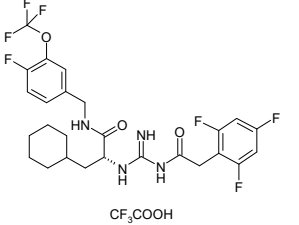
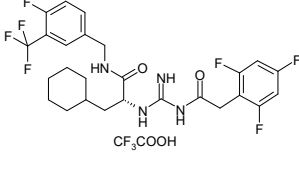
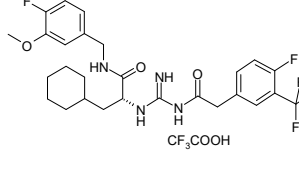
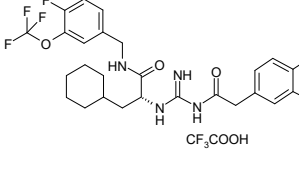
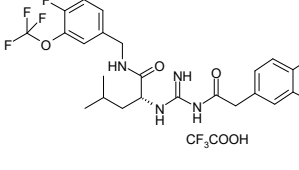
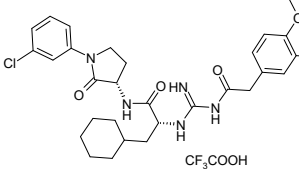
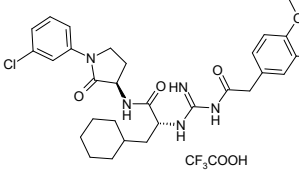
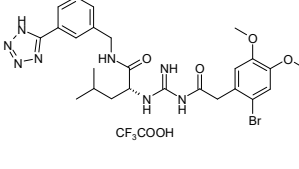
ES 2 785 313 T3

234	 <p>CF₃COOH</p>	250	548
235	 <p>CF₃COOH</p>	230	466
236	 <p>CF₃COOH</p>	970	541
237	 <p>CF₃COOH</p>		476
238	 <p>CF₃COOH</p>	>	394
239	 <p>CF₃COOH</p>		541
240	 <p>CF₃COOH</p>	1300	565
241	 <p>CF₃COOH</p>	430	553
242	 <p>CF₃COOH</p>	120	477

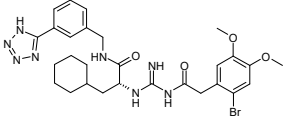
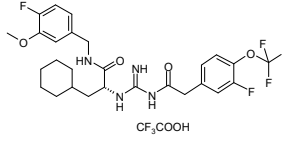
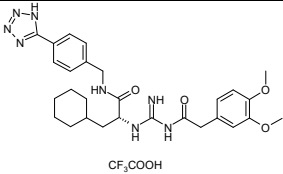
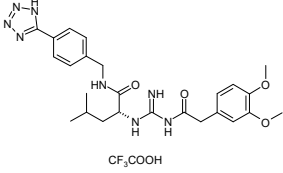
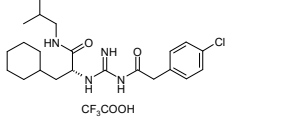
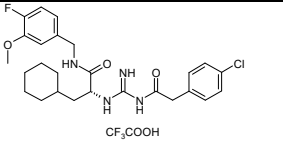
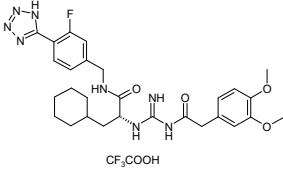
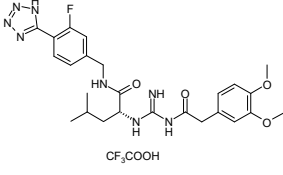
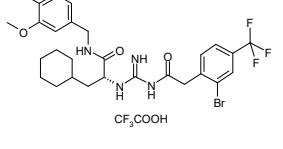
ES 2 785 313 T3

243	 <p>CF₃COOH</p>	66	559
244	 <p>CF₃COOH</p>	1500	511
245	 <p>CF₃COOH</p>	900	499
246	 <p>CF₃COOH</p>	340	423
247	 <p>CF₃COOH</p>	200	505
248	 <p>CF₃COOH</p>	120	445
249	 <p>CF₃COOH</p>	410	405
250	 <p>CF₃COOH CF₃COOH</p>		498
251	 <p>CF₃COOH CF₃COOH</p>		422

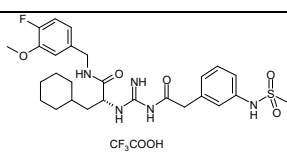
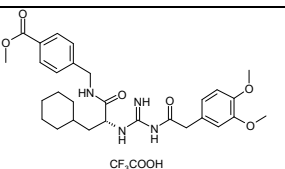
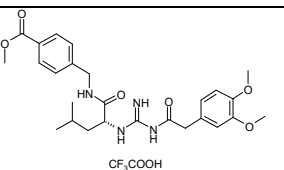
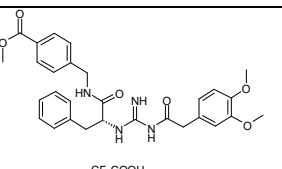
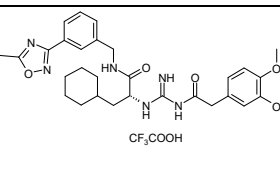
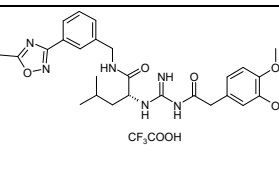
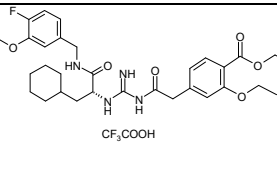
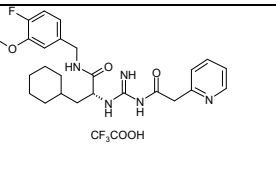
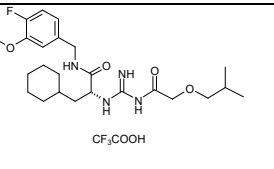
252	 <p>CF₃COOH CF₃COOH</p>		504
253	 <p>CF₃COOH</p>	220	549
254	 <p>CF₃COOH</p>	460	509
255	 <p>CF₃COOH</p>	280	567
256	 <p>CF₃COOH</p>	440	527
257	 <p>CF₃COOH</p>	280	565
258	 <p>CF₃COOH</p>	530	525
259	 <p>CF₃COOH</p>	240	609
260	 <p>CF₃COOH</p>	320	593

261	 <p>CF₃COOH</p>	57	523
262	 <p>CF₃COOH</p>	310	577
263	 <p>CF₃COOH</p>	230	561
264	 <p>CF₃COOH</p>	84	555
265	 <p>CF₃COOH</p>	530	583
266	 <p>CF₃COOH</p>	620	543
267	 <p>CF₃COOH</p>	290	585
268	 <p>CF₃COOH</p>	200	585
269	 <p>CF₃COOH</p>	240	588

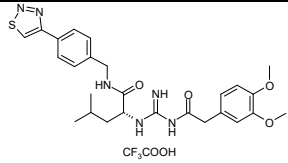
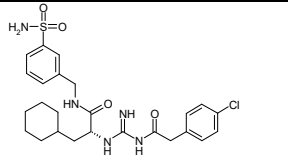
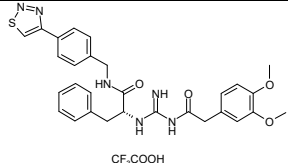
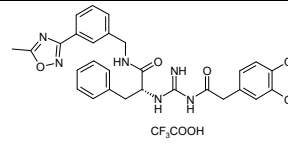
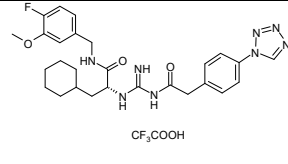
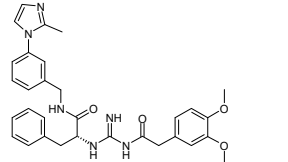
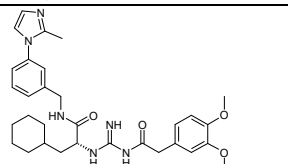
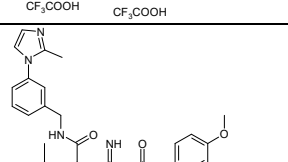
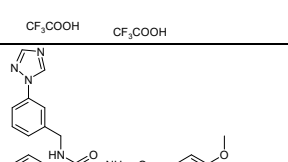
ES 2 785 313 T3

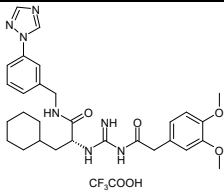
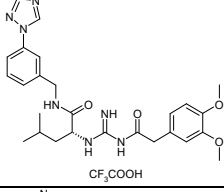
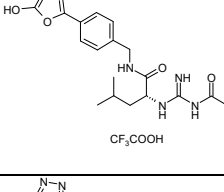
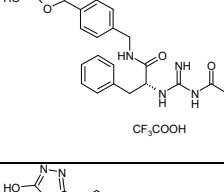
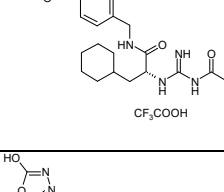
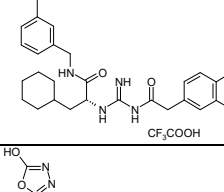
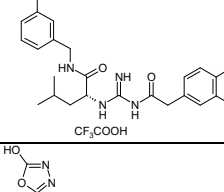
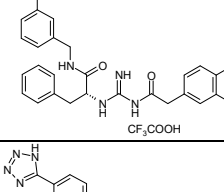
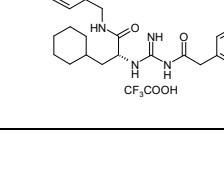
270	 <p>CF₃COOH</p>	140	628
271	 <p>CF₃COOH</p>	380	571
272	 <p>CF₃COOH</p>	44	549
273	 <p>CF₃COOH</p>	510	509
274	 <p>CF₃COOH</p>	110	421
275	 <p>CF₃COOH</p>	51	504
276	 <p>CF₃COOH</p>	81	567
277	 <p>CF₃COOH</p>	690	527
278	 <p>CF₃COOH</p>	74	616

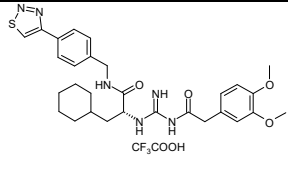
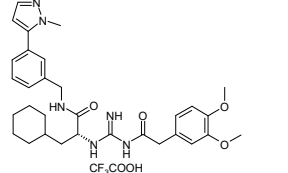
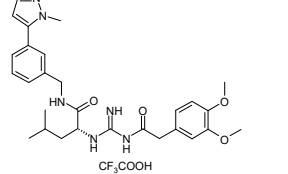
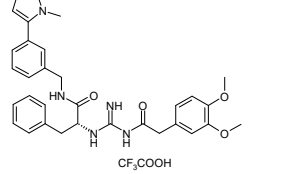
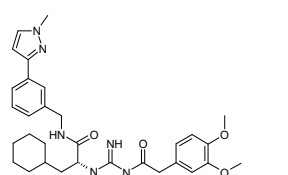
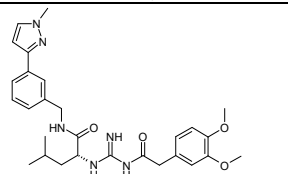
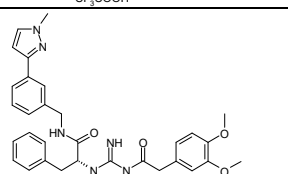
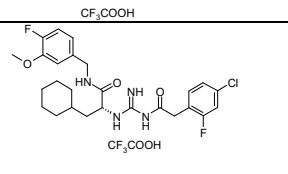
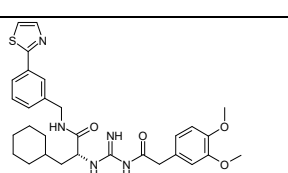
279	<p>CF₃COOH</p>		520
280	<p>CF₃COOH CF₃COOH</p>		476
281	<p>CF₃COOH</p>	13	560
282	<p>CF₃COOH CF₃COOH</p>	1400	478
283	<p>CF₃COOH</p>	110	548
284	<p>CF₃COOH</p>	35	517
285	<p>CF₃COOH</p>	80	435
286	<p>CF₃COOH</p>	61	551
287	<p>CF₃COOH</p>	56	494

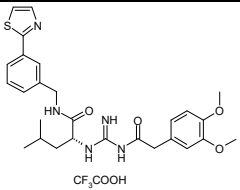
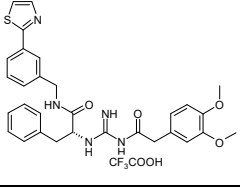
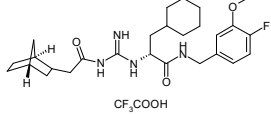
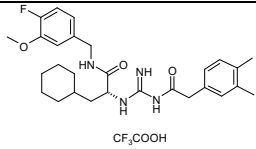
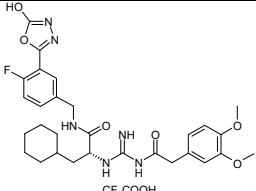
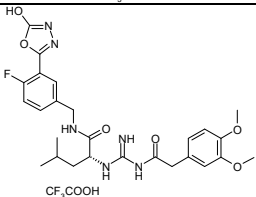
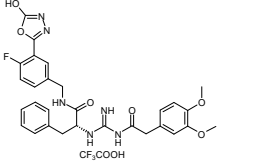
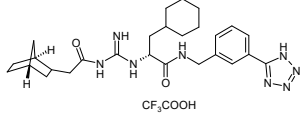
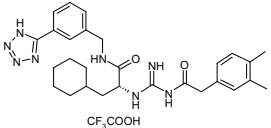
288	 <chem>COc1cc(F)ccc1CN(C(=O)NNC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1)C2CCCCC2</chem> CF_3COOH	20	562
289	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NNC(=O)Nc2ccc(OC)cc2C3CCCCC3</chem> CF_3COOH	90	539
290	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NNC(=O)Nc2ccc(OC)cc2C3C(C)CCCC3</chem> CF_3COOH	470	499
291	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NNC(=O)Nc2ccc(OC)cc2C3C(c4ccccc4)CCCC3</chem> CF_3COOH	350	533
292	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NNC(=O)Nc2ccc(OC)cc2C3C(C4=CN=NO4)CCCC3</chem> CF_3COOH	120	563
293	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NNC(=O)Nc2ccc(OC)cc2C3C(C4=CN=NO4)CC3</chem> CF_3COOH	390	523
294	 <chem>COc1cc(F)ccc1CN(C(=O)NNC(=O)Nc2ccc(OCC)cc2)C3CCCCC3</chem> CF_3COOH	24	585
295	 <chem>COc1cc(F)ccc1CN(C(=O)NNC(=O)Nc2cncn2)C3CCCCC3</chem> CF_3COOH	230	470
296	 <chem>COc1cc(F)ccc1CN(C(=O)NNC(=O)NCOCC)C3CCCCC3</chem> CF_3COOH	100	465

ES 2 785 313 T3

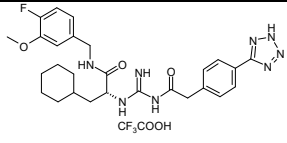
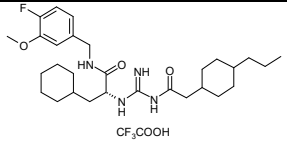
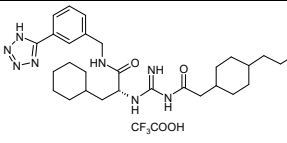
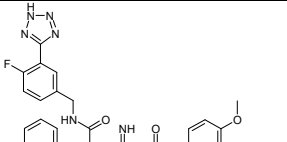
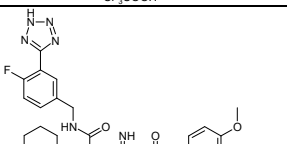
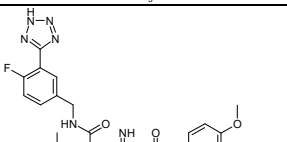
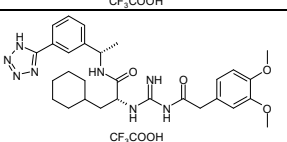
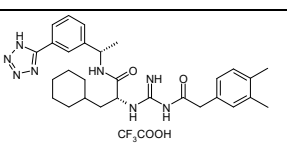
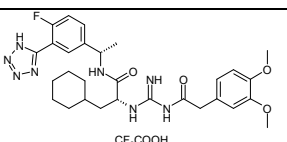
297	 <p>CF₃COOH</p>	240	525
298	 <p>CF₃COOH</p>	48	535
299	 <p>CF₃COOH</p>	230	559
300	 <p>CF₃COOH</p>	780	557
301	 <p>CF₃COOH</p>	52	537
302	 <p>CF₃COOH CF₃COOH</p>	2000	555
303	 <p>CF₃COOH CF₃COOH</p>	490	561
304	 <p>CF₃COOH CF₃COOH</p>	2400	521
305	 <p>CF₃COOH</p>	830	542

306	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2CCCCC2NC(=O)N3C=CN=C3C4=CC=C(C=C4)NC(=O)N5C=CC(OC)=C5C(=O)N2</chem> CF_3COOH	93	548
307	 <chem>CC(C)C1CCCCC1NC(=O)N2C=CN=C2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH	440	508
308	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2CCCCC2NC(=O)N3C=CC(OC)=C3C(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH		525
309	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2CCCCC2NC(=O)N3C=CC(OC)=C3C(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH	700	559
310	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2CCCCC2NC(=O)N3C=CC(OC)=C3C(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH	47	565
311	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2CCCCC2NC(=O)N3C=CC(OC)=C3C(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH	89	565
312	 <chem>CC(C)C1CCCCC1NC(=O)N2C=CC(OC)=C2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH	380	525
313	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2CCCCC2NC(=O)N3C=CC(OC)=C3C(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH	530	559
314	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N2CCCCC2NC(=O)N3C=CC(OC)=C3C(=O)N4C=CC(OC)=C4C(=O)N1</chem> CF_3COOH	200	524

315		45	565
316		100	561
317		320	521
318		400	555
319		41	561
320		230	521
321		240	555
322		49	522
323		67	564

324	 <p>CF₃COOH</p>	220	524
325	 <p>CF₃COOH</p>	290	558
326	 <p>CF₃COOH</p>	110	487
327	 <p>CF₃COOH</p>	47	497
328	 <p>CF₃COOH</p>	170	583
329	 <p>CF₃COOH</p>	550	543
330	 <p>CF₃COOH</p>	630	577
331	 <p>CF₃COOH</p>	550	507
332	 <p>CF₃COOH</p>	100	517

ES 2 785 313 T3

333		42	537
334		130	517
335		470	537
336		550	561
337		88	567
338		280	527
339		45	563
340		49	531
341		13	581

342		340	632
343			525
344			514
345			473
346			632
347			537
348			658
349			465
350			465

Tabla 3

Los siguientes también son compuestos según la invención, donde la numeración de cada compuesto se corresponde con la respectiva estructura con la misma numeración de la Tabla 2,

5

1.	(R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,
2.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
3.	trifluoroacetato de (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-etil-propil)-propionamida,
4.	(R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
5.	(S)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida,
6.	(S)-3-(4-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
7.	(S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
8.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
9.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
10.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-fenil-3-fenil-propionamida,
11.	(R)-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
12.	(R)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
13.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-fenil-propionamida,
14.	(S)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-fenil-propionamida,
15.	(R)-N-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
16.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
17.	(R)-N-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
18.	(R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida,
19.	trifluoroacetato de (R)-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
20.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-bencil)-3-fenil-propionamida,
21.	(R)-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
22.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
23.	(R)-N-(2-bromo-4,5-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
24.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-3-fenil-propionamida,
25.	(R)-3-ciclohexil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
26.	(R)-N-bencil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-metil-3-fenil-propionamida,
27.	(R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-metil-3-fenil-propionamida,
28.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
29.	(R)-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
30.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-piridin-4-ilmetil-propionamida,
31.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-piridin-2-ilmetil-propionamida,
32.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
33.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-3-fenil-propionamida,
34.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2,2-dimetil-propil)-3-fenil-propionamida,
35.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
36.	(R)-N-(4-terc-butil-ciclohexil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
37.	(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-3-fenil-propionamida,

38. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-3-fenil-propionamida,
39. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-etil-propil)-3-fenil-propionamida,
40. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isopropil-3-fenil-propionamida,
41. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2-etil-butil)-3-fenil-propionamida,
42. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
43. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-propionamida,
44. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencilamida,
45. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de isobutilamida,
46. (2R,3R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencilamida,
47. (R)-N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
48. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(2-piridin-4-il-etil)-propionamida,
49. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-hidroxi-propionamida,
50. (R)-3-terc-butoxi-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
51. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
52. (R)-N-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
53. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
54. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
55. (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,
56. (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,
57. 5-((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-furan-2-carboxilato de metilo,
58. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-tiofen-2-ilmetil-propionamida,
59. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-etoxi-piridin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
60. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
61. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-fenil-butiramida,
62. (1S,3S,4S)-4-((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-3-hidroxi-ciclohexanoato de metilo,
63. (R)-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
64. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
65. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
66. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metil-ciclohexil)-3-fenil-propionamida,
67. (2R,3R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-metil-pentanoato de isobutilamida,
68. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((S)-2-metil-butil)-amida,
69. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-propionamida,
70. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de [1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida,
71. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-3-fenil-propionamida,
72. (R)-3,N-diciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
73. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclohexilamida,
74. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
75. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (tetrahidro-piran-4-il)-amida,
76. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-3-fenil-propionamida,
77. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (1-metil-piperidin-4-il)-amida,
78. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
79. (R)-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,

80. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
81. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
82. (R)-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
83. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
84. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
85. (S)-3-ciclohexil-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
86. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
87. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
88. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
89. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-3-fenil-propionamida,
90. (S)-3-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
91. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
92. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-propionamida,
93. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
94. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
95. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-propionamida,
96. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-propionamida,
97. (R)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
98. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
99. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
100. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2-metil-butil)-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
101. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
102. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2-metil-butil)-2-(N'-fenilacetil-guanidino)-propionamida,
103. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
104. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
105. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
106. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
107. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
108. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
109. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
110. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
111. (R)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de isobutil-amida,
112. (R)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencil-amida,
113. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-propionamida,
114. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
115. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-(N'-fenilacetil-guanidino)-propionamida,
116. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-propionamida,
117. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
118. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
119. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
120. (R)-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
121. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
122. (R)-N-(3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
123. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
124. (R)-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
125. (R)-N-isobutil-2-[N'-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
126. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
127. (R)-N-isobutil-2-[N'-(2-fenoxi-acetil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
128. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-[N'-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,

129. (R)-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-2-{N'-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
130. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
131. (R)-N-isobutil-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
132. (R)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
133. (R)-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
134. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
135. (R)-4-metil-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
136. (R)-N-isobutil-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-propionamida,
137. (R)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-propionamida,
138. (R)-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
139. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-propionamida,
140. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2-metilsulfamoil-bencil)-3-fenil-propionamida,
141. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
142. (R)-N-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
143. (R)-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
144. (R)-N-(3-bromo-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
145. (R)-N-(3-cloro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
146. (R)-N-bencil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
147. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
148. (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
149. (S)-3-(4-cloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
150. (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
151. (S)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
152. (R)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
153. (S)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-{N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
154. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
155. (R)-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
156. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
157. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
158. (R)-2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
159. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
160. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
161. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
162. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
163. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclopropilmetilamida,
164. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-sulfamoil-bencilamida,
165. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
166. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
167. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
168. (R)-3-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
169. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
170. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-propionamida,
171. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
172. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,

173. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (tetrahidro-tiopiran-4-il)-amida,
174. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
175. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionamida,
176. (R)-N-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
177. (R)-N-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
178. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
179. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-propionamida,
180. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-fluoro-4-metoxi-bencilamida,
181. (R)-3-ciclohexil-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
182. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-difluoro-bencilamida,
183. (R)-N-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
184. (R)-N-((S)-sec-butil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
185. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
186. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida,
187. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-bencil)-propionamida,
188. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopropil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
189. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopentil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
190. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-bencilamida,
191. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclopentilamida,
192. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((S)-sec-butil)-amida,
193. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((R)-sec-butil)-amida,
194. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (trans-4-hidroxi-ciclohexil)-amida,
195. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (cis-4-hidroxi-ciclohexil)-amida,
196. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (S)-indan-1-ilamida amida,
197. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (R)-indan-1-ilamida amida,
198. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (4-metoxi-indan-2-il)-amida,
199. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (5-metoxi-indan-2-il)-amida,
200. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
201. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
202. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
203. (R)-N-((R)-sec-butil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
204. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
205. (R)-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
206. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
207. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
208. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(S)-indan-1-il-propionamida-propionamida,
209. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(R)-indan-1-il-propionamida,
210. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metoxi-indan-2-il)-propionamida,

211. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(5-metoxi-indan-2-il)-propionamida,
212. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
213. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
214. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
215. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
216. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
217. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
218. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
219. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino}-propionamida,
220. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino}-propionamida,
221. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino}-propionamida,
222. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
223. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
224. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-(3,3-dimetil-butiril)-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
225. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-(3,3-dimetil-butiril)-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
226. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
227. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
228. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida, (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
229. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
230. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
231. (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-guanidino}-4-oxo-butirato de metilo,
232. (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-isobutilcarbamoil-etil]-guanidino}-4-oxo-butirato de metilo,
233. (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-4-oxo-butirato de metilo,
234. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
235. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
236. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
237. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-il)-acetil]-guanidino}-propionamida,
238. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-il)-acetil]-guanidino}-propionamida,
239. ácido (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-4-oxo-butírico,
240. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
241. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
242. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
243. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
244. (R)-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
245. (R)-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
246. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
247. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
248. (R)-N-ciclobutil-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
249. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclobutilamida,
250. (R)-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
251. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,

252. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
253. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-trifluorometil-bencil)-propionamida,
254. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-trifluorometil-bencil-amida,
255. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-propionamida,
256. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-trifluorometil-bencilamida,
257. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-propionamida,
258. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-trifluorometoxi-bencil-amida,
259. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
260. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
261. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
262. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
263. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
264. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
265. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-propionamida,
266. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencilamida,
267. (R)-N-[(S)-1-(3-cloro-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
268. (R)-N-[(R)-1-(3-cloro-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
269. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
270. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
271. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
272. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
273. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
274. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
275. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
276. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
277. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
278. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
279. (R)-2-{N'-[(2S,4R)-1-acetil-4-metoxi-pirrolidin-2-carbonil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
280. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(piperidin-1-il)-acetil]-guanidino}-propionamida,
281. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-sulfamoil-bencil)-propionamida,
282. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(morfolin-4-il)-acetil]-guanidino}-propionamida,
283. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-sulfamoil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,

284. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
285. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
286. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetil]-guanidino)-propionamida,
287. (R)-2-{N'-[2-(3-ciano-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
288. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metansulfonilamino-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
289. 4-[[((R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionilamino)-metil]-benzoato de metilo,
290. 4-[[((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoilamino)-metil]-benzoato de metilo,
291. 4-[[((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-metil]-benzoato de metilo,
292. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-propionamida,
293. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamida,
294. 4-(2-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-2-oxo-etil)-2-etoxi-benzoato de etilo,
295. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-piridin-2-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
296. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-isobutoxi-acetil)-guanidino]-propionamida,
297. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilamida,
298. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(3-sulfamoil-bencil)-propionamida,
299. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-propionamida,
300. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
301. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-tetrazol-1-il-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
302. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
303. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencil]-propionamida,
304. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencilamida,
305. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(3-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-propionamida,
306. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-propionamida,
307. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-[1,2,4]triazol-1-il-bencilamida,
308. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
309. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
310. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
311. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
312. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
313. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
314. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
315. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-propionamida,
316. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencil]-propionamida,
317. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencilamida,

318. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
319. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencil]-propionamida,
320. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencilamida,
321. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
322. (R)-2-[N'-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
323. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(3-tiazol-2-il-bencil)-propionamida,
324. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de 3-tiazol-2-il-bencilamida,
325. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-N-(3-tiazol-2-il-bencil)-propionamida,
326. (R)-2-[N'-((1S,4R)-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
327. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
328. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
329. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
330. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
331. (R)-2-[N'-((1S,4R)-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
332. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
333. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-acetil]-guanidino)-propionamida,
334. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-(4-propil-ciclohexil)-acetil]-guanidino)-propionamida,
335. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(4-propil-ciclohexil)-acetil]-guanidino]-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
336. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
337. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
338. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
339. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-((S)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
340. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino]-N-((S)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
341. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-((S)-1-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
342. (R)-N-[4-(bis-trifluorometil-amino)-bencil]-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
343. ácido 4-(((R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionilamino)-metil)-benzoico,
344. 3-(((R)-2-[N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino]-3-ciclohexil-propionilamino)-metil)-benzoato de metilo,
345. 3-(((R)-2-[N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoilamino)-metil)-benzoato de metilo,
346. (R)-N-[3-(bis-trifluorometil-amino)-bencil]-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
347. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-acetil]-guanidino)-propionamida,
348. (R)-N-[1-[4-(bis-trifluorometil-amino)-fenil]-ciclopropil]-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
349. (R)-3-ciclohexil-N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,

350. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,

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

- 5 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.

Las señales de masa se determinaron en un equipo Agilent 1200:

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

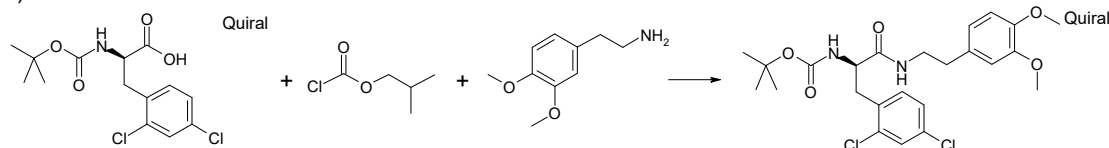
Los tiempos de retención se determinaron en un equipo Merck-Hitachi LaChrom:

- 15 Chromolith Speed Rod RP 18e-100-4,6 HPLC; 5 min. 4 ml 215 nm; 4ml/min, 215 nm, tampón A ATFA/H₂O al 0,05 %, tampón B ATFA/ACN al 0,04 %, 0,0-0,2 min tampón B 5 %; 0,2-5,0 min tampón B 5 %-100 %; 5,0-5,5 min tampón B 99 %-5 %

Ejemplo 2: Preparación de trifluoroacetato de (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida (compuesto n.º 1)

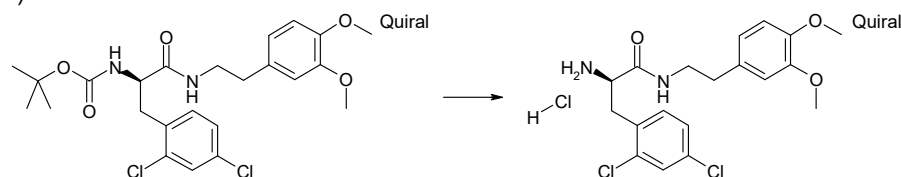
20

a)



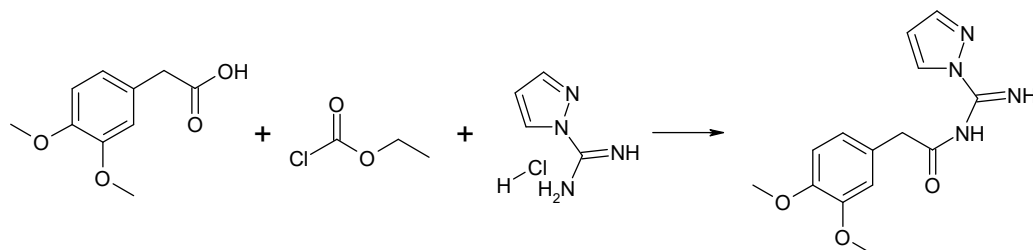
- 25 A la solución de 500 mg (1,5 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió 197,4 µl de 4-metilmorfolina bajo nitrógeno y se enfrió a -50 °C. Tras la adición de 194,6 µl (1,5 mmol) de cloroformiato de isobutilo, la solución de reacción se agitó 15 min a -50 °C, entonces se le añadió 248,7 (1,5 mmol) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina, se agitó otros 30 min a -40 °C y dos horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en 10 ml de una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5 % y la mezcla acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez.
- 30 Tras secar las fases orgánicas reunidas sobre sulfato sódico y eliminar el disolvente, se obtuvieron 655 mg (88 % de rendimiento) de {(R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoi]l-etil}-carbaminato de terc-butilo en forma de cristales incoloros. LC/MS (M+Na):520.

35 b)

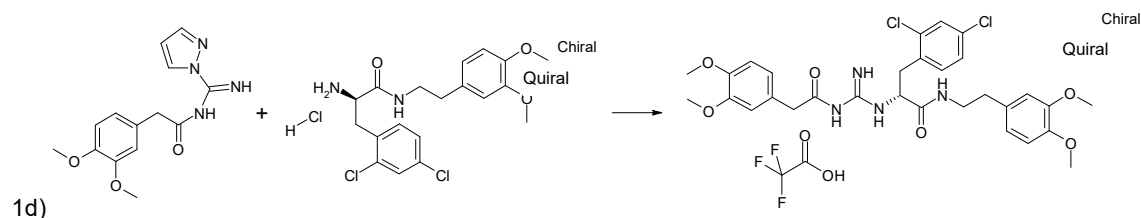


- 655 mg (1,32 mmol) de {(R)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoi]l-etil}-carbaminato de terc-butilo (1a) se disolvieron en 15 ml de dioxano y se añadieron 15 ml de una solución de HCl/dioxano 4N. A continuación, la mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad y el residuo se secó al vacío durante cinco horas a 60 °C. Así se obtuvieron 571 mg (100 %) de hidrocioruro de (R)-2-amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida en forma de sólido ligeramente amarillo. LC/MS (M+H) 397. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s ancho, 4H; NH), 7,61 (d, J = 2,0, 1H), 7,39 (dd, J = 8,3, 2,0, 1H), 7,34 (d, J = 8,3, 1H), 6,83 (d, J = 8,2, 1H), 6,78 (d, J = 1,8, 1H), 6,63 (dd, J = 8,1, 1,7, 1H), 3,94 (s ancho, 1H), 3,74 (s, 3H),
- 45 3,71 (s, 3H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,18 (dq, J = 12,5, 6,4, 2H), 3,09 (dd, J = 13,8, 8,4, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 2H).

c) 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N-(imino-pirazol-1-il-metil)-acetamida



A la solución de 2 g (10,2 mmol) de ácido 3,4-dimetoxifenilacético y 2,24 ml de 4-metilmorfolina en 50 ml de diclorometano se le añadió bajo refrigeración en un baño de hielo y en atmósfera de N₂ 1,067 ml (1,2 mmol) de cloroformiato de etilo. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante una hora bajo refrigeración en un baño de hielo, entonces se añadió 1,64 g (11,2 mmol) de hidrocloreto de pirazol-1-carboxamida y se continuó agitando a temperatura ambiente durante quince horas. Entonces, la solución de reacción se lavó con 10 ml de una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5 % y luego con 10 ml de agua y se secó sobre sulfato sódico. Tras filtrar el agente de secado y eliminar el disolvente, el producto se purificó por cromatografía en columna. Rendimiento 1,85 g (62,1 %) LC/MS (M+H) 289. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 9,30 (s ancho, 2H), 8,46 (d, J = 2,6, 1H), 7,91 (d, J = 1,6, 1H), 6,93 (d, J = 1,7, 1H), 6,87 (d, J = 8,2, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,7, 1H), 6,58 (dd, J = 2,6, 1,6, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).



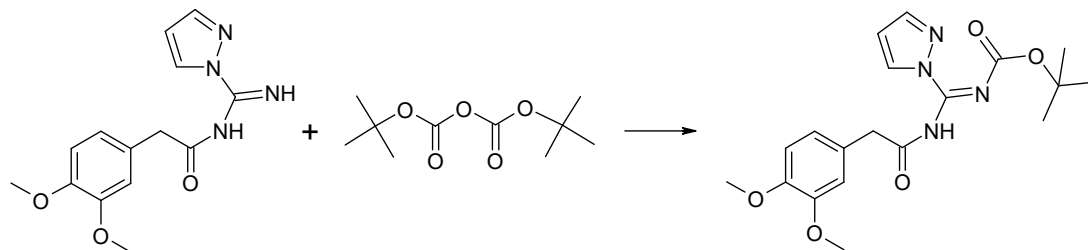
1d)

100 mg (0,35 mmol) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(imino-pirazol-1-il-metil)-acetamida (1c) y 150,45 mg (0,35 mmol) de hidrocloreto de (R)-2-amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida (1b) se suspendieron en 2 ml de tetrahidrofurano. Tras añadir 58 µl de trietilamina, la suspensión se calentó 2 horas a 90 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (RP-HPLC select B; solución al 0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua). De este modo se obtienen 44 mg (16,5 %) del compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato en forma de sólido blanco amorfo. LC/MS (M+H) 617. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶) δ 11,32 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,3, 1H), 8,88 (s ancho, 2H), 8,32 (t, J = 5,2, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,0, 1H), 7,14 (d, J = 8,3, 1H), 6,93 (d, J = 8,2, 1H), 6,89 (d, J = 1,5, 1H), 6,84 (d, J = 8,2, 1H), 6,79 (dd, J = 8,0, 1,6, 2H), 6,67 (dd, J = 8,1, 1,6, 1H), 4,62 (dd, J = 13,0, 5,5, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,40 – 3,27 (m, 3H), 3,04 (dd, J = 14,3, 6,4, 1H), 2,76 – 2,56 (m, 2H).

Los compuestos del 4 al 14 se prepararon de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Preparación de trifluoroacetato de (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metoxibencil)-3-fenil-propionamida

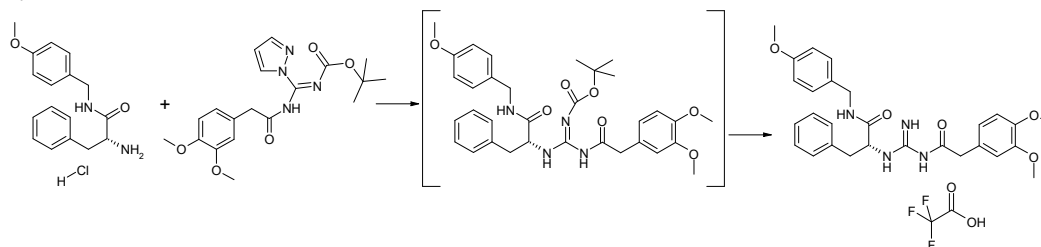
a) [1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-acetilamino]-1-pirazol-1-il-met-(Z)-iliden]-carbaminato de terc-butilo



A la solución de 2,42 g (8,4 mmol) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(imino-pirazol-1-il-metil)-acetamida (1c) en 50 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de dimetilformamida se le añadió bajo refrigeración con un baño de hielo y atmósfera de nitrógeno 1,17 g (29,38 mmol; suspensión al 60 % en aceite de parafina) de hidruro de sodio y se agitó 20 min. Tras añadir 11 g (50,36 mmol) de di-terc-butildicarbonato, la mezcla de reacción se agitó 48 horas a temperatura ambiente,

entonces se evaporó hasta sequedad, el residuo se recogió en 10 ml de una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5 % y la mezcla acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Tras secar los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato sódico y eliminar el disolvente, el producto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano). De este modo se obtienen 1,86 g (52,5 %) de [1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetilamino]-1-pirazol-1-il-met-(Z)-iliden]-carbaminato de terc-butilo en forma de aceite ligeramente amarillo que cristaliza poco a poco. LC/MS: 411 (M+Na). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 11,24 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2, 1H), 6,84 (d, J = 8,2, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

b)

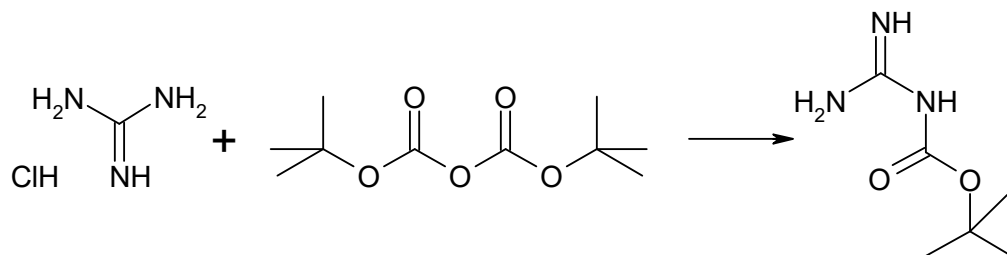


A la solución de 60 mg (0,15 mmol) de [1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetilamino]-1-pirazol-1-il-met-(Z)-iliden]-carbaminato de terc-butilo (2a) en 3 ml de tetrahidrofurano se le añaden 50 mg de N-etildiisopropilamina y 54,5 mg (0,17 mmol) de hidrocloreto de (R)-2-amino-N-(4-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida (preparado de forma análoga a 1b)). La mezcla de reacción obtenida se agita 18 horas a temperatura ambiente y entonces se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en 3 ml de diclorometano, se añade 0,5 ml de ácido trifluoroacético a la solución, la mezcla de reacción se agita 15 horas a temperatura ambiente y entonces se concentra al vacío. Tras mezclar el residuo con metanol, el producto se separa por filtración al vacío y se seca durante tres horas a 60 °C en un horno de secado al vacío. De este modo se obtienen 42 mg (53,8 %) del compuesto del título en forma de polvo blanco. LC/MS (M+H) 505. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶) δ 11,31 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,0, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,69 (t, J = 4,9, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 3H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4, 2H), 6,92 (d, J = 8,2, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,6, 2H), 6,79 (d, J = 8,1, 1H), 4,65 (dd, J = 12,8, 6,4, 1H), 4,22 (qd, J = 14,7, 5,7, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 13,9, 5,3, 1H), 3,03 (dd, J = 13,9, 6,8, 1H).

Los compuestos del 15 al 67 se prepararon de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 3.

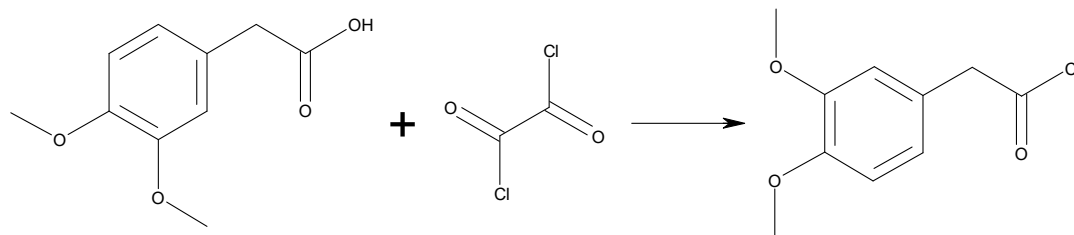
Ejemplo 4: (R)-3-Ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(1-etil-propil)-propionamida

a) BOC-Guanidina



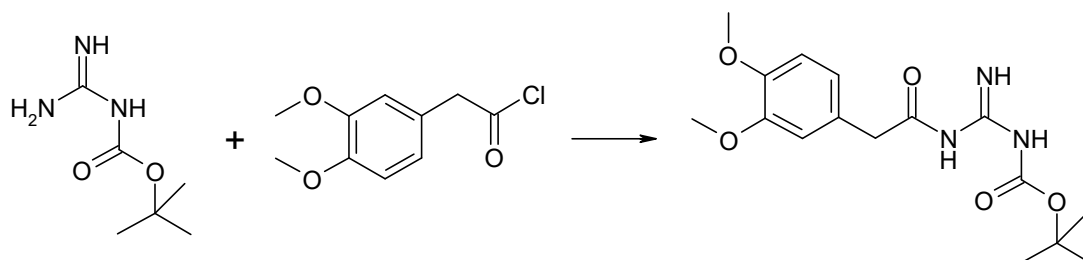
Se sintetizó BOC-guanidina de acuerdo con el documento Ando y col., Tetrahedron (2010), 66(32), 6224-6237: A una solución de 19,2 g (0,48 mol) de escamas de hidróxido sódico en 50 ml de agua se añade a 0 °C 22,93 g (0,24 mol) de cloruro de guanidina. Se agita la solución 10 min., entonces se añade a 0 °C una solución de 13,1 g (60 mmol) de di-terc-butildicarbonato en 150 ml de acetona en una porción y entonces se agita la mezcla de reacción 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se elimina la acetona al vacío y la mezcla acuosa se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico. Tras eliminar el disolvente, el residuo se recrystaliza en acetato de etilo/n-heptano. De este modo se obtienen 8,7 g (91 %) de BOC-guanidina en forma de cristales blancos. EI-MS (M⁺): 159.

b) Cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo



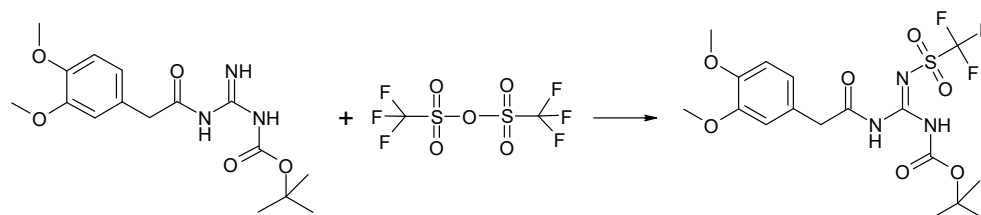
5 A la solución de 5,00 g (25,48 mmol) de ácido 3,4-dimetoxifenilacético en 100 ml de diclorometano, tras la adición de 5 μ l de dimetilformamida, se añade gota a gota bajo refrigeración con un baño de hielo y agitación 10,93 ml (127,42 mmol) de cloruro de oxalilo y, tras retirar la refrigeración, se agita dos horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad al vacío, el residuo se recoge en 10 ml de tolueno, el tolueno se vuelve a eliminar, el residuo se vuelve a recoger en 10 ml de tolueno y el tolueno se vuelve a eliminar. Por último, el residuo se recoge dos veces en 10 ml de dietiléter cada vez y el dietiléter se vuelve a eliminar. De este modo se obtienen 5,5 g (96 %) de cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo, el cual continúa su transformación sin ninguna purificación adicional.

c) N-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-acetil]-N'-(terc-butiloxicarbonil)-guanidina



15 A una solución de 4,08 g (25,62 mmol) de BOC-guanidina (3a) en 400 ml de diclorometano se añaden 8,72 ml de N-etildisopropilamina, entonces se añade lentamente gota a gota bajo nitrógeno a -10°C una solución de 5,50 g (25,62 mmol) de cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo (3b) en 70 ml de diclorometano, entonces se deja una hora agitando bajo refrigeración en un baño de hielo y, a continuación, se calienta hasta temperatura ambiente en el plazo de dos horas. Se lava la solución de reacción con 20 ml de una solución de hidrogenocarbonato sódico y de una solución saturada de cloruro sódico al 5 % respectivamente y luego se seca sobre sulfato sódico. Tras filtrar el agente de secado y eliminar el disolvente, el producto se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano). De este modo se obtienen 7,1 g (82,5 %) de N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-N'-(terc-butiloxicarbonil)-guanidina en forma de aceite amarillo. LC/MS (M+H-BOC) 238.

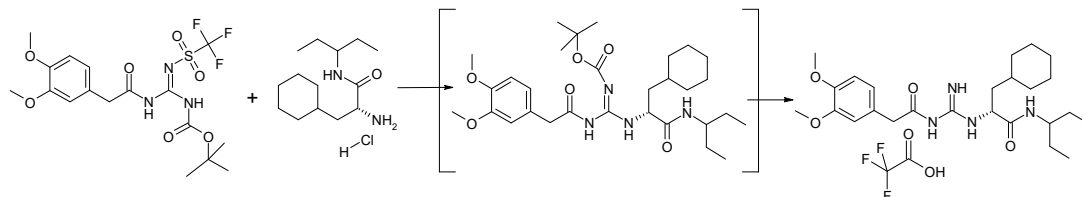
25 d) {[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-acetilamino]-[(Z)-trifluorometansulfonilimino]-metil}-carbaminato de terc-butilo



(2010), 66(32), 6224-6237

30 De forma análoga a la literatura (Feichtinger y col., J. Org. Chem., (1998), 63, 8432-8439) se disolvieron bajo atmósfera de N_2 5,1 g (15,12 mmol) de N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-N'-(terc-butiloxicarbonil)-guanidina (3c); en 50 ml de diclorometano. A esta solución se añadieron 5,24 ml de trietilamina y se enfrió hasta -78°C . A esta solución se añadieron gota a gota 5,5 ml (33,26 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico disuelto en 10 ml de diclorometano de modo que la temperatura no sobrepasara los -65°C . A continuación, se agitó la mezcla de reacción otros 30 min a -70°C y entonces se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se lavó con 10 ml cada vez de una solución 1N de hidrogenosulfonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano). De este modo se obtuvieron 4,4 g (58,1 %) de {[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetilamino]-[(Z)-trifluorometansulfonilimino]-metil}-carbaminato de terc-butilo LC/MS (M+H-BOC) 370.

e)



- 5 A una solución de 60 mg (0,13 mmol) de {[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetilamino]-[(Z)-trifluorometansulfonilimino]-metil}-
 carbaminato de terc-butilo (3d) y 35,4 mg (0,13 mmol) de hidrocloreto de (R)-2-amino-3-ciclohexil-N-(1-etil-propil)-
 propionamida (preparado a partir de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico y 1-etil-propilamina
 10 de forma análoga al Ejemplo 1b) en 2 ml de diclorometano se añadieron 35,43 μ l de trietilamina y la mezcla de reacción
 se agitó 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió 1 ml de ácido trifluo-
 roacético y se volvió a agitar dos horas a temperatura ambiente, entonces se concentró al vacío hasta sequedad y el
 producto se purificó por cromatografía en columna (RP-HPLC select B; solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % en
 acetónitrilo/agua). De este modo se obtuvieron 21 mg (28,4 %) del compuesto del título en forma de polvo blanco
 15 amorfo. LC/MS (M+H) 461. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,89 (d, J = 7,9, 1H), 8,80 (s ancho, 2H),
 6,92 (d, J = 8,2, 1H), 6,90 (d, J = 1,6, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,5, 1H), 1,74 – 1,53 (m, 6H), 1,53 – 1,41 (m, 2H), 1,34
 (dt, J = 13,5, 7,5, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,20 – 1,06 (m, 3H), 1,00 – 0,84 (m, 2H), 0,81 (td, J = 7,4, 4,0, 6H).

Los compuestos del 68 al 350 se prepararon de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 4.

Abreviaturas:

- 20 DCM = diclorometano
 DMA = dimetilacetamida
 DMF = dimetilformamida
 AE = acetato de etilo
 MTBE = metil-terc-butílico
 25 EP = éter de petróleo
 TA = temperatura ambiente
 ATFA = ácido trifluoroacético

30 Ejemplo 5: Ensayo de fluorescencia *in vitro* para la identificación de inhibidores de catepsina D

- Para la identificación de moduladores de la actividad de la catepsina D se llevó a cabo una prueba enzimática continua
 con un péptido sintético que presenta un grupo fluorescente (MCA=(7-metoxicoumarin-4-il)acetilo) que se extingue
 mediante transferencia de energía de un grupo Dnp (2,4-dinitrofenilo) de la misma molécula en placas de microtitula-
 35 ción nb de 384 pocillos de Greiner. La disociación del sustrato peptídico mediante catepsina D provoca un aumento
 de la intensidad de fluorescencia. Para determinar la eficacia de las sustancias se comparó el aumento de intensidad
 de fluorescencia en función del tiempo en presencia de la sustancia con el incremento de fluorescencia en función del
 tiempo en ausencia de las sustancias. Como sustancia de referencia se empleó pepstatina A (Sigma-Aldrich). Como
 sustrato se utilizó MCA-GKPILFFRLK(Dnp)-d-R-NH₂ (Enzo Life Sciences, Lörrach, Alemania). Como enzima se empleó
 40 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 4 μ l de solución de
 catepsina D se añadieron 2 μ l 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 μ l de solución de sustrato (con-
 45 centración final 5 μ M). Tras realizar una medición de fluorescencia inicial (longitud de onda de excitación 340 nm/longi-
 tud de onda de emisión 450 nm) con un lector Envision Multilabel (Perkin Elmer) se incubó la reacción 60 min a
 temperatura ambiente. A continuación se midió la cantidad de fragmento peptídico disociado durante el tiempo de
 reacción mediante la determinación del aumento de intensidad de fluorescencia a 450 nm (longitud de onda de exci-
 tación 340 nm).

Los valores CI_{50} de los compuestos según la invención se toman de la Tabla 2 del Ejemplo 1.

50

Ejemplo 6: Prueba con explante de cartílago

- Para estudiar el efecto de potenciales inhibidores de catepsina D sobre la degradación condral se utiliza un modelo
 inducido por pH que se basa en explantes de bovinos. Así, el valor de pH del medio en el que se cultivan los explantes
 55 se ajusta al valor de pH patofisiológico de una rodilla artrítica. Este valor de pH es de pH 5,5. A continuación, en este
 modelo *ex vivo* se estudian potenciales inhibidores de catepsina D respecto a su eficacia en cuanto a un bloqueo del
 proceso de debilitamiento condral. Si el cartílago se destruye, se liberan glucosaminoglucanos (GAG) en el

sobrenadante del cultivo celular. La cantidad de GAG liberados puede determinarse cuantitativamente con ayuda de DMMB (hidrocloruro de azul de dimetilmetileno). En la comprobación de GAG sulfatados con hidrocloruro 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.

10 Soluciones:

Medio de incubación, pH 7,4:

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

15 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:

20

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 con agua bidest. a 500 ml.

25 Medio de incubación: FBS (medio sin FBS)

Soluciones de sulfato de condroitina (curva de referencia)

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

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 .

40

2.) Desarrollo de la incubación

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 .

50

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.

55

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).

60

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 ($\mu\text{g/ml}$ de GAG en el sobrenadante) de GAG, los valores medidos deben encontrarse en la zona lineal de la curva de referencia. Para garantizar esto, se añaden rutinariamente distintas

diluciones (1/5, 1/10, 1/20, 1/40). Las diluciones se preparan con medio y se añaden (15 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).
 5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 **Ejemplo 7: 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 hiperalgnesia 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 hiperalgnesia térmica secundaria, cuyos mecanismos son importantes para encontrar analgésicos eficaces.

35 Descripción del experimento de hiperalgnesia 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.

50 El CAR se compró a Sigma-Aldrich. La administración 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 hiperalgnesia se indica como la diferencia de los tiempos de retirada entre la pata inflamada y la no inflamada.

55 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 hiperalgnesia térmica según la dosis.

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

Ejemplo 8: Estabilidad de los compuestos según la invención en líquido sinovial bovino1.) 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 μ M (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 μ l 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 μ l 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 μ M 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 permanecieron estables.

Ejemplo 9: 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 fluorescente 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,

5 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).

10 Resultado: Todos los compuestos medidos tienen una CI_{50} de la selectividad de la renina > 30 µM.

Ejemplo 10: Viales para inyección

15 Una solución de 100 g de un compuesto de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH de 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra de forma estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra de forma estéril. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de un compuesto de fórmula I.

Ejemplo 11: Solución

20 Se prepara una solución de 1 g de un compuesto de fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ 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 12: Ungüento

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

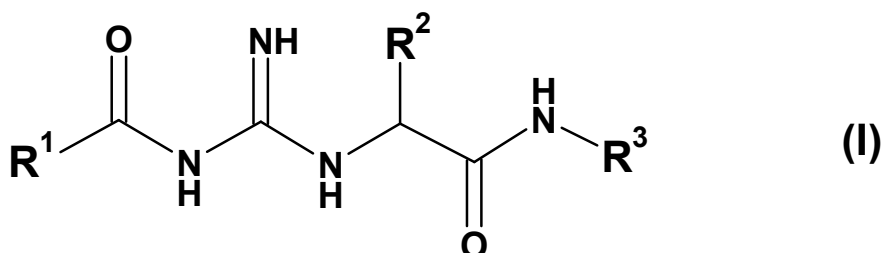
Ejemplo 13: Ampollas

30 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.

35

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



5

en la que

R¹, R², R³

10

15

20

25

30

35

40

se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por H, un grupo alquilo, alqueniilo o alquinilo de 1-10 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico de 3-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico de 4-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalqueniilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquiniilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalqueniilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalqueniilalquilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico de 1-14 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico de 2-20 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico de 3-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico de 4-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalqueniilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquiniilo mono- o bicíclico de 5-20 átomos de C no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 1-14 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico de 2-20 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heteroarilalqueniilo mono- o bicíclico de 3-20 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, y un grupo heteroarilalquiniilo de 3-20 átomos de C y 1-7 heteroátomos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, entre N, O y S, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, donde, independientemente entre sí, los grupos CH₂-, CH=CH- o -C≡C- de los grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo pueden estar sustituidos por O, N, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂A-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO- o -CONCH₃- y/o 1-20 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

R⁴, R⁵, R⁶

45

50

55

se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por H, A, =O, =S, ≡N, (CH₂)_nHal, (CH₂)_nCH(Hal)₂, (CH₂)_nC(Hal)₃, (CH₂)_nOC(Hal)₃, (CH₂)_nN(C[Hal]₃)₂, (CH₂)_nOC(Hal)₃, (CH₂)_nNO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR⁷R⁸, (CH₂)_nO(CH₂)_mNR⁷R⁸, (CH₂)_nNR⁷(CH₂)_mNR⁷R⁸, (CH₂)_nO(CH₂)_mOR⁷, (CH₂)_nNR⁷(CH₂)_mOR⁸, (CH₂)_nCOOR⁷, (CH₂)_nCH=O, (CH₂)_nOR⁷, (CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOR⁷, (CH₂)_nCOR⁷, (CH₂)_nOOCR⁷, (CH₂)_nCONR⁷R⁸, C(O)NHA, C(O)NHANH₂ (CH₂)_nNR⁷COR⁸, (CH₂)_nNR⁷CONR⁷R⁸, (CH₂)_nNR⁷SO₂R⁷, (CH₂)_nSO₂NR⁷R⁸, (CH₂)_nSO₂R⁷R⁸, (CH₂)_nS(O)_mR⁷, (CH₂)_nOC(O)R⁷, (CH₂)_nCOR⁷, (CH₂)_nCH=S, (CH₂)_nSR⁷, CH=N-OA, CH₂CH=N-OA, (CH₂)_nNHOA, (CH₂)_nCH=N-R⁷, (CH₂)_nOC(O)NR⁷R⁷, (CH₂)_nNR⁷COOR⁸, (CH₂)_nN(R⁷)CH₂CH₂OR⁹, (CH₂)_nN(R⁷)CH₂CH₂OCF₃, (CH₂)_nN(R⁷)C(R⁹)HCOOR⁸, (CH₂)_nN(R⁷)C(R⁹)HCOOR⁸, (CH₂)_nN(R⁷)CH₂CH₂N(R⁸)CH₂COOR⁷, (CH₂)_nN(R⁷)CH₂CH₂NR⁷R⁸, CH=CHCOOR⁹, CH=CHCH₂NR⁷R⁸, CH=CHCH₂NR⁷R⁸, CH=CHCH₂OR⁹, (CH₂)_nN(COOR⁹)COOR¹⁰, (CH₂)_nN(CONH₂)COOR⁹, (CH₂)_nN(CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nN(CH₂COOR⁹)COOR¹⁰, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)COOR⁹, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nCHR⁹COR¹⁰, (CH₂)_nCHR⁹COOR¹⁰, (CH₂)_nCHR⁹CH₂OR¹⁰, (CH₂)_nOCN y (CH₂)_nNCO,

R⁷, R⁸ son, independientemente entre sí, H o A y en NR⁷R⁸ R⁷ y R⁸, junto con el átomo de N al que están enlazados, pueden formar un heterociclo de 5, 6 o 7 eslabones, el cual, opcionalmente, puede contener uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S,

5 R⁹, R¹⁰ se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo formado por H, Hal y A,
 A se selecciona del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo,
 10 n, m son, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y
 Hal es, independientemente entre sí, F, Cl, Br o I,

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

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

20 R¹ se selecciona del grupo compuesto por: un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una o dos veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una o dos veces con R⁴, R⁵, R⁶,

30 R² se selecciona del grupo compuesto por: H, un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶,

35 R³ se selecciona del grupo compuesto por: un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶ y un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R⁴, R⁵, R⁶,

45 y R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, A, n, m y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos de acuerdo con una o varias de las anteriores reivindicaciones en los que

50 R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con (CH₂)_nOR⁷, ≡N, Hal, OCF₃, CF₃, =O, A, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR⁷SO₂R⁷ o (CH₂)_nSO₂NR⁷R⁸,

55 R² es H o un grupo alquilo lineal o ramificado, cicloalquilalquilo monocíclico o arilalquilo monocíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con (CH₂)_nOR⁷ o Hal,

60 R³ es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces

con $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $\equiv\text{N}$, Hal, OCF_3 , CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$, $=\text{O}$, A, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}[\text{Hal}]_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CHOH}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ o $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^7$

y R^7 , R^8 , A, n, m y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos de acuerdo con una o varias de las anteriores reivindicaciones en los que

R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $\equiv\text{N}$, Hal, OCF_3 , CF_3 , $=\text{O}$, A, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$ o $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$

R^2 es H o un grupo alquilo lineal o ramificado, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo o feniletilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ o Cl,

R^3 es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo mono-, bi o tricíclico, un grupo cicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilo mono- o bicíclico, un grupo heterocicloalquilalquilo mono- o bicíclico, un grupo arilo mono- o bicíclico, un grupo arilalquilo mono- o bicíclico, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilalquilo mono- o bicíclico no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, $\equiv\text{N}$, Hal, OCF_3 , CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$, $=\text{O}$, A, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}[\text{Hal}]_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CHOH}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$ o $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^7$

y R^7 , R^8 , A, n, m y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

1. (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,
2. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
3. trifluoroacetato de (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-etil-propil)-propionamida,
4. (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
5. (S)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida,
6. (S)-3-(4-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
7. (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
8. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
9. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-propionamida,
10. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-fenil-3-fenil-propionamida,
11. (R)-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
12. (R)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
13. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-fenil-propionamida,
14. (S)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-fenil-propionamida,
15. (R)-N-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
16. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
17. (R)-N-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,

18. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida,
19. trifluoroacetato de (R)-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
20. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-bencil)-3-fenil-propionamida,
21. (R)-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
22. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
23. (R)-N-(2-bromo-4,5-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
24. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-3-fenil-propionamida,
25. (R)-3-ciclohexil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
26. (R)-N-bencil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-metil-3-fenil-propionamida,
27. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-metil-3-fenil-propionamida,
28. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
29. (R)-N-(3,4-dicloro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
30. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-piridin-4-ilmetil-propionamida,
31. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-piridin-2-ilmetil-propionamida,
32. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
33. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-3-fenil-propionamida,
34. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2,2-dimetil-propil)-3-fenil-propionamida,
35. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
36. (R)-N-(4-terc-butil-ciclohexil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
37. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-3-fenil-propionamida,
38. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-3-fenil-propionamida,
39. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-etil-propil)-3-fenil-propionamida,
40. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isopropil-3-fenil-propionamida,
41. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(2-etil-butil)-3-fenil-propionamida,
42. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
43. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-2-metil-butil)-propionamida,
44. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencilamida,
45. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de isobutilamida,
46. (2R,3R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencilamida,
47. (R)-N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
48. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(2-piridin-4-il-etil)-propionamida,
49. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-hidroxi-propionamida,
50. (R)-3-terc-butoxi-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
51. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
52. (R)-N-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
53. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
54. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
55. (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,

56. (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionamida,
57. 5-((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-furan-2-carboxilato de metilo,
58. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-tiofen-2-ilmetil-propionamida,
59. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-etoxi-piridin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
60. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
61. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-4-fenil-butiramida,
62. (1S,3S,4S)-4-((R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-3-hidroxi-ciclohexanoato de metilo,
63. (R)-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
64. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
65. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-3-fenil-propionamida,
66. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metil-ciclohexil)-3-fenil-propionamida,
67. (2R,3R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-metil-pentanoato de isobutilamida,
68. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((S)-2-metil-butil)-amida,
69. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-propionamida,
70. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de [1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-amida,
71. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclopropil]-3-fenil-propionamida,
72. (R)-3,N-diciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
73. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclohexilamida,
74. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
75. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (tetrahidro-piran-4-il)-amida,
76. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-3-fenil-propionamida,
77. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (1-metil-piperidin-4-il)-amida,
78. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
79. (R)-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
80. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
81. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
82. (R)-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
83. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
84. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
85. (S)-3-ciclohexil-N-ciclopropilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
86. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
87. (S)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
88. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
89. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-3-fenil-propionamida,
90. (S)-3-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,

91. (S)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,
92. (S)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(3-metoxi-propil)-propionamida,
93. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionil]-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
94. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
95. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-propionamida,
96. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-propionamida,
97. (R)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencil-amida,
98. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
99. (R)-2-[N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
100. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2-metil-butil)-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
101. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
102. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2-metil-butil)-2-(N'-fenilacetil-guanidino)-propionamida,
103. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
104. (R)-2-[N'-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
105. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-[N'-(3-fenil-propionil)-guanidino]-propionamida,
106. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
107. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(indan-2-carbonil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
108. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
109. (R)-2-[N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
110. (R)-2-[N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
111. (R)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de isobutil-amida,
112. (R)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-metoxi-bencilamida,
113. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-((S)-2-metil-butil)-propionamida,
114. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
115. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-(N'-fenilacetil-guanidino)-propionamida,
116. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-propionamida,
117. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
118. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
119. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(4-metil-pentanoil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
120. (R)-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
121. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
122. (R)-N-(3-metoxi-bencil)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
123. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
124. (R)-2-[N'-(2-ciclohexil-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
125. (R)-N-isobutil-2-[N'-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
126. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
127. (R)-N-isobutil-2-[N'-(2-fenoxi-acetil)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
128. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-[N'-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
129. (R)-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-2-[N'-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
130. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-[N'-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
131. (R)-N-isobutil-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,

132. (R)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 133. (R)-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
 134. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 135. (R)-4-metil-2-[N'-(3-metil-butiril)-guanidino]-pentanoato de 3,4-dimetoxi-bencilamida,
 136. (R)-N-isobutil-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-propionamida,
 137. (R)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-propionamida,
 138. (R)-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
 139. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-(N'-isobutiril-guanidino)-3-fenil-propionamida,
 140. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(2-metilsulfamoil-bencil)-3-fenil-propionamida,
 141. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 142. (R)-N-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 143. (R)-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 144. (R)-N-(3-bromo-bencil)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 145. (R)-N-(3-cloro-bencil)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 146. (R)-N-bencil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 147. (R)-2-[N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
 148. (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-[N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
 149. (S)-3-(4-cloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-[N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
 150. (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-[N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
 151. (S)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-2-[N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
 152. (R)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-[N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 153. (S)-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-[N'-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 154. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-[N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-3-fenil-propionamida,
 155. (R)-2-[N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
 156. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
 157. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
 158. (R)-2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
 159. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
 160. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
 161. 2-[N'-(2-adamantan-1-il-acetil)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
 162. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(4-sulfamoil-bencil)-propionamida,
 163. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de ciclopropilmetilamida,
 164. (R)-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-4-metil-pentanoato de 4-sulfamoil-bencilamida,
 165. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopropilmetil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
 166. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
 167. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-propionamida,
 168. (R)-3-ciclohexil-N-ciclohexilmetil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-propionamida,
 169. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino]-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-propionamida,

170. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-metoxi-propil)-propionamida,
171. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
172. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
173. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (tetrahidro-tiopiran-4-il)-amida,
174. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
175. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionamida,
176. (R)-N-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
177. (R)-N-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
178. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
179. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-propionamida,
180. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-fluoro-4-metoxi-bencilamida,
181. (R)-3-ciclohexil-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
182. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3,4-difluoro-bencilamida,
183. (R)-N-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
184. (R)-N-((S)-sec-butil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
185. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
186. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida,
187. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-bencil)-propionamida,
188. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopropil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
189. (R)-3-ciclohexil-N-ciclopentil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
190. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-bencilamida,
191. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclopentilamida,
192. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((S)-sec-butil)-amida,
193. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ((R)-sec-butil)-amida,
194. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (trans-4-hidroxi-ciclohexil)-amida,
195. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (cis-4-hidroxi-ciclohexil)-amida,
196. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (S)-indan-1-ilamida amida,
197. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (R)-indan-1-ilamida amida,
198. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (4-metoxi-indan-2-il)-amida,
199. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de (5-metoxi-indan-2-il)-amida,
200. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
201. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
202. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,

203. (R)-N-((R)-sec-butil)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
204. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
205. (R)-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
206. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
207. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
208. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(S)-indan-1-il-propionamida)-propionamida,
209. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(R)-indan-1-il-propionamida,
210. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-metoxi-indan-2-il)-propionamida,
211. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(5-metoxi-indan-2-il)-propionamida,
212. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
213. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
214. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
215. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
216. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionamida,
217. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
218. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
219. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-2-[N'-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
220. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-[N'-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
221. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
222. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
223. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
224. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(3,3-dimetil-butiril)-guanidino]-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
225. (R)-3-ciclohexil-2-[N'-(3,3-dimetil-butiril)-guanidino]-N-isobutil-propionamida,
226. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
227. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dietoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
228. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida, (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
229. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
230. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
231. (S)-2-bencil-4-[N'-[(R)-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-guanidino]-4-oxo-butirato de metilo,
232. (S)-2-bencil-4-[N'-((R)-2-ciclohexil-1-isobutilcarbamoil-etil)-guanidino]-4-oxo-butirato de metilo,
233. (S)-2-bencil-4-[N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino]-4-oxo-butirato de metilo,
234. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
235. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
236. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,

237. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-il)-acetil]-guanidino}-propionamida,
238. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-il)-acetil]-guanidino}-propionamida,
239. ácido (S)-2-bencil-4-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-4-oxo-butírico,
240. (R)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
241. (R)-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
242. (R)-3-ciclohexil-N-isobutil-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
243. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
244. (R)-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
245. (R)-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
246. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
247. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
248. (R)-N-ciclobutil-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
249. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de ciclobutilamida,
250. (R)-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-3-fenil-propionamida,
251. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
252. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
253. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-trifluorometil-bencil)-propionamida,
254. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-trifluorometil-bencilamida,
255. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-propionamida,
256. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-trifluorometil-bencilamida,
257. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-propionamida,
258. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-trifluorometoxi-bencilamida,
259. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
260. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
261. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
262. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
263. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-2-{N'-[2-(2,4,6-trifluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
264. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
265. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-propionamida,
266. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencilamida,
267. (R)-N-[(S)-1-(3-cloro-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
268. (R)-N-[(R)-1-(3-cloro-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
269. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
270. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,

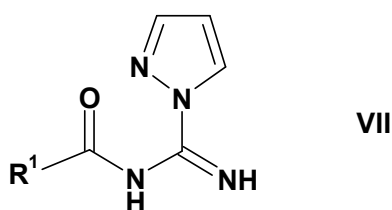
271. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
272. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
273. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
274. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-isobutil-propionamida,
275. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
276. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
277. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
278. (R)-2-{N'-[2-(2-bromo-4-trifluorometil-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
279. (R)-2-{N'-[(2S,4R)-1-acetil-4-metoxi-pirrolidin-2-carbonil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
280. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-piperidin-1-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
281. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-sulfamoil-bencil)-propionamida,
282. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-morfolin-4-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
283. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-sulfamoil-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
284. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
285. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-isobutil-propionamida,
286. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetil]-guanidino)-propionamida,
287. (R)-2-{N'-[2-(3-ciano-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
288. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(3-metansulfonilamino-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
289. 4-[[[(R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionilamino)-metil]-benzoato de metilo,
290. 4-[[[(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoilamino)-metil]-benzoato de metilo,
291. 4-[[[(R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-propionilamino)-metil]-benzoato de metilo,
292. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-propionamida,
293. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamida,
294. 4-(2-{N'-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-3-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-guanidino}-2-oxo-etil)-2-etoxi-benzoato de etilo,
295. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-piridin-2-il-acetil)-guanidino]-propionamida,
296. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-[N'-(2-isobutoxi-acetil)-guanidino]-propionamida,
297. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilamida,
298. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(3-sulfamoil-bencil)-propionamida,
299. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-propionamida,
300. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
301. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-tetrazol-1-il-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
302. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,

303. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencil]-propionamida,
304. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencilamida,
305. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(3-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-propionamida,
306. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-propionamida,
307. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-[1,2,4]triazol-1-il-bencilamida,
308. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
309. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
310. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
311. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
312. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
313. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
314. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
315. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-propionamida,
316. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencil]-propionamida,
317. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencilamida,
318. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
319. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencil]-propionamida,
320. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencilamida,
321. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
322. (R)-2-{N'-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
323. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(3-tiazol-2-il-bencil)-propionamida,
324. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 3-tiazol-2-il-bencilamida,
325. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-3-fenil-N-(3-tiazol-2-il-bencil)-propionamida,
326. (R)-2-[N'-((1S,4R)-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
327. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino}-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-propionamida,
328. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-propionamida,
329. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencilamida,
330. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
331. (R)-2-[N'-((1S,4R)-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acetil)-guanidino]-3-ciclohexil-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
332. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
333. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetil)-guanidino)-propionamida,
334. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-{N'-[2-(4-propil-ciclohexil)-acetil]-guanidino}-propionamida,

335. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(4-propil-ciclohexil)-acetil]-guanidino}-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
 336. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-3-fenil-propionamida,
 337. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-propionamida,
 338. (R)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-pentanoato de 4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-bencilamida,
 339. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
 340. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetil-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
 341. (R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-N-((S)-1-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil)-propionamida,
 342. (R)-N-[4-(bis-trifluorometil-amino)-bencil]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
 343. ácido 4-(((R)-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionilamino)-metil)-benzoico,
 344. 3-(((R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-3-ciclohexil-propionilamino)-metil)-benzoato de metilo,
 345. 3-(((R)-2-{N'-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-guanidino}-4-metil-propionilamino)-metil)-benzoato de metilo,
 346. (R)-N-[3-(bis-trifluorometil-amino)-bencil]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
 347. (R)-3-ciclohexil-N-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2-(N'-[2-(3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetil)-guanidino)-propionamida,
 348. (R)-N-[1-[4-(bis-trifluorometil-amino)-fenil]-ciclopropil]-3-ciclohexil-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
 349. (R)-3-ciclohexil-N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,
 350. (R)-3-ciclohexil-N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-2-{N'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-guanidino}-propionamida,

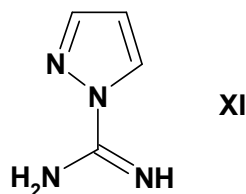
así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 6. Procedimiento para la elaboración de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por que
 a) se obtiene un compuesto de la fórmula VII,



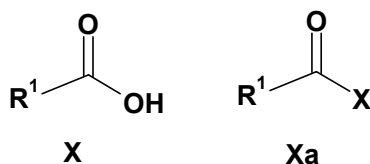
10

en el que R¹ tiene los significados indicados anteriormente, mediante acilación de una pirazol-1-carboxamida de fórmula XI



15

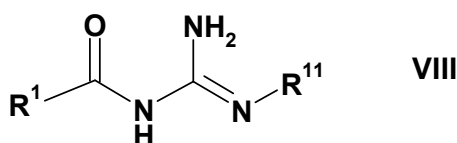
con un ácido de fórmula X o un derivado de ácido de fórmula Xa,



en los que R^1 tiene los significados indicados anteriormente y X representa un halógeno, alquil- o ariloxycarbonilo,

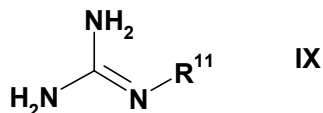
5

y se obtiene un compuesto de fórmula VIII,



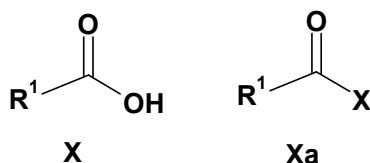
10

en el que R^1 tiene los significados indicados anteriormente y R^{11} representa un grupo protector de amina o imina, haciendo reaccionar una guanidina de fórmula IX,



15

en la que R^{11} tiene los significados indicados anteriormente, con un ácido de fórmula X o un derivado de ácido activado de fórmula Xa,

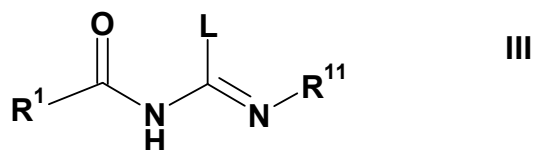


20

en los que R^1 y X tienen los significados indicados anteriormente,

y se prepara un compuesto de fórmula III,

25



30

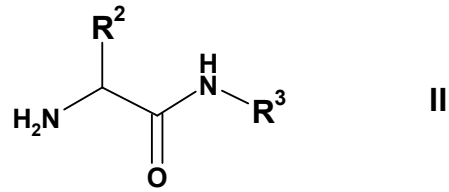
en el que R^1 y R^{11} tienen los significados indicados anteriormente y L representa un grupo saliente seleccionado entre un grupo 1-pirazolilo o un grupo trifluorometilsulfonilamino, o bien,

en caso de que L represente un grupo 1-pirazolilo, introduciendo un grupo protector R^{11} en un compuesto de fórmula VII,

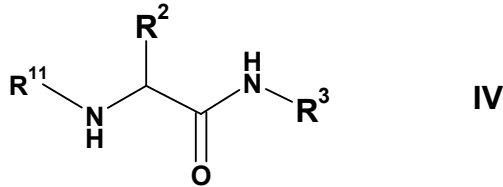
35

o bien, en caso de que L represente un grupo trifluorometilsulfonilamino, preparando un compuesto de fórmula III mediante transformación de un compuesto de fórmula VIII con anhídrido trifluorometansulfónico

y se prepara un compuesto de fórmula II,

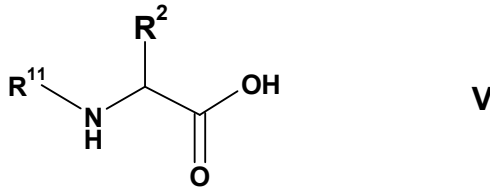


en el que R² y R³ tienen los significados indicados anteriormente, preparando un compuesto de fórmula IV,



5

en el que R², R³ y R¹¹ tienen los significados indicados anteriormente, mediante acoplamiento de un aminoácido de fórmula V,



10

en el que R³ y R¹¹ tienen los significados indicados anteriormente, con una amina de fórmula VI,



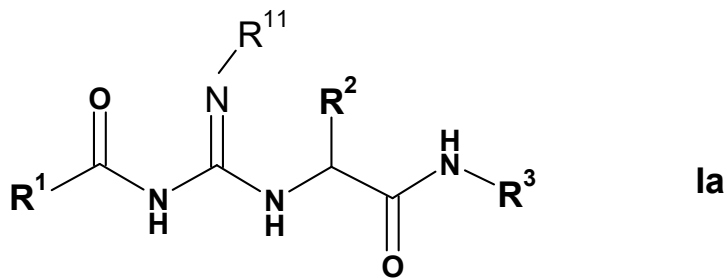
15

en la que R³ tiene los significados indicados anteriormente,

y se prepara un compuesto de fórmula II eliminando R¹¹ de un compuesto de fórmula IV,

20

y entonces se obtiene un compuesto de fórmula Ia,



25

en el que R¹, R², R³ y R¹¹ tienen los significados indicados anteriormente, mediante transformación de una amina de fórmula II con una acilguanidina de fórmula III,

y se obtiene un compuesto de fórmula I eliminando R¹¹ de un compuesto de fórmula Ia, o

30

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con una amina de fórmula II o

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

- d) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.
- 5 **7.** Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, como inhibidores de catepsina D.
- 10 **8.** Preparación farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 9.** Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que contiene otros vehículos y/o excipientes.
- 15 **10.** Preparación farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como al menos otro principio activo farmacéutico.
- 20 **11.** 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 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se mezcla con un vehículo o excipiente sólido, líquido o semilíquido en una forma de dosificación adecuada.
- 25 **12.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos.
- 30 **13.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones condrales traumáticas, artritis, dolor, alodinia e hiperalgesia.
- 35 **14.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias reivindicaciones de la 1 a la 5 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, 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.
- 40 **15.** Preparación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones de la 8 a la 10 para su uso para la aplicación intraarticular en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupos compuesto por artrosis, lesiones condrales traumáticas, artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.
- 45 **16.** Estuche (kit) compuesto por envases independientes de
- 50 a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente compatibles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad activa de otro principio activo farmacéutico.