



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 495**

51 Int. Cl.:

C07H 11/04 (2006.01)

A61K 31/7024 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05701927 .5**

96 Fecha de presentación : **18.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1709056**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Derivados de fosforamidato.**

30 Prioridad: **19.01.2004 GB 0401088**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2009

73 Titular/es:
University College Cardiff Consultants Limited
7th Floor 30-36 Newport Road
Cardiff CF24 0DE, GB

72 Inventor/es: **McGuigan, Christopher;**
Carangio, Antonella;
Caterson, Bruce;
Hughes, Clare, Elizabeth y
Curtis, Clare Louise

74 Agente: **Izquierdo Faces, José**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fosforamidato.

5 **Campo de la invención**

La invención hace referencia a derivados de fosforamidato, composiciones de los mismos y procesos para la fabricación de los mismos.

10 **Contexto de la invención**

Los azúcares son componentes esenciales para la vida, sus análogos y derivados que forman la base de numerosas terapias, medicinas y tratamientos.

15 Los azúcares son con frecuencia moléculas polares e hidrofílicas, y tienen a sufrir poca biodisponibilidad y poca respuesta celular por parte de difusión pasiva. Los azúcares pueden someterse a transporte activo hacia las células. Sin embargo, esto varía de un tipo de célula a otro, y será saturable en altas concentraciones.

20 Un número de azúcares sufre fosforilación dentro de la célula con el fin de proporcionar su función deseada. Esto puede ser un paso limitador de velocidad que limita la potencia y disponibilidad del azúcar en sistemas biológicos.

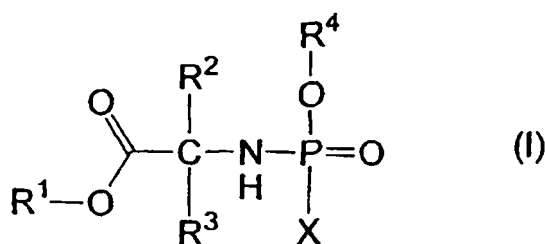
Osteoartritis afecta a más de un millón de personas al año en Reino Unido. Actualmente es una enfermedad muy poco tratada, con tratamientos sistémicos que incluyen inhibidores NSAIDs, COX-2 y otros remedios que se pueden comprar sin receta médica. La cirugía es un tratamiento común, pero resulta desventajoso ya que es altamente invasiva, cara y de accesibilidad limitada.

Glucosamina se emplea con bastante frecuencia y como composición farmacéutica sin receta para la profilaxis y tratamiento de artritis, más notablemente osteoartritis. US 2002/0045597 describe derivados 2-glucosamina para el tratamiento de artritis.

30 Es deseable proporcionar un tratamiento alternativo y/o mejorado para la artritis, preferiblemente la osteoartritis.

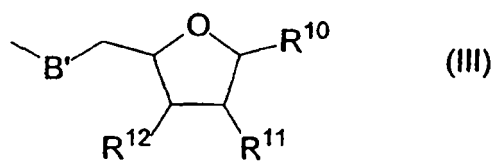
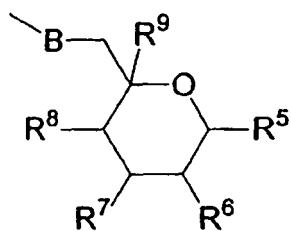
Resumen de la invención

35 De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fosforamidato que comprende la estructura (I)



donde:

X comprende un grupo monosacárido que consiste en la estructura (II) o (III)



ES 2 328 495 T3

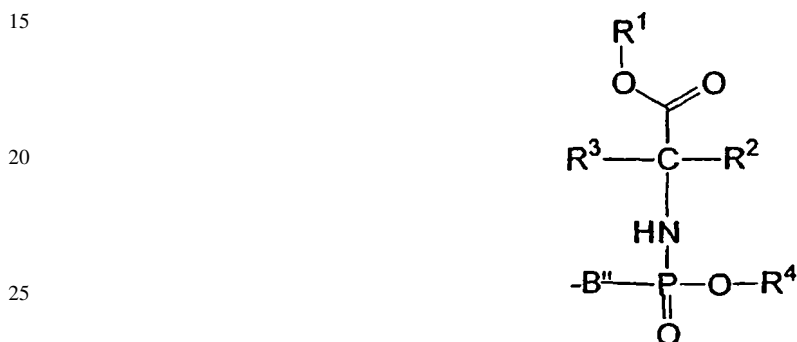
B y B' se seleccionan independientemente del grupo consistente en -O-, -CH₂-, y un enlace;

R¹ se selecciona del grupo consistente en -H, grupos protectores y radicales monovalentes de hidrocarbano;

5 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo consistente en -H y radicales monovalentes de hidrocarbano, o R² y R³ forman juntos una cadena de alquileo o heteroalquileo para proporcionar, junto con el átomo C con el que se unen, un sistema cíclico;

R⁴ se selecciona del grupo consisten en -H y radicales monovalentes de hidrocarbano;

10 R⁵-R¹² se seleccionan independientemente del grupo consistente en -H, -OH, N₃, halógeno, -SH, -OR¹³, -SR¹³, -NHR¹⁴, -NR¹⁴₂ y el grupo



30 donde B'' se selecciona del grupo consistente en -O-, -CH₂ y un enlace;

35 donde R¹-R⁴ se seleccionan independientemente tal y como se ha establecido anteriormente, donde R¹³ y R^{13'} se seleccionan independientemente del grupo consistente en -H, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y -C(O)R¹⁵, y donde R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en -H, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y -C(O)R¹⁵, y donde R¹⁵ se selecciona del grupo consistente en -H y radicales monovalentes de hidrocarbano;

o un derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I).

40 B, B'' y B''' son preferiblemente -O-.

R¹ se selecciona preferentemente del grupo consistente en -H, C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alqueno, C₂₋₂₀ alquino, C₃₋₃₀ cicloalquilo, C₃₋₃₀ cicloalqueno, C₄₋₃₀ cicloalquino, C₇₋₃₀ aralquilo, C₇₋₃₀ alcarilo y C₅₋₃₀ arilo.

45 R¹ se selecciona más preferentemente del grupo consistente en -H C₁₋₁₆ alquilo, C₂₋₁₆ alqueno, C₂₋₁₆ alquino, C₃₋₂₀ cicloalquilo, C₃₋₂₀ cicloalqueno, C₄₋₂₀ cicloalquino, C₇₋₂₀ aralquilo, C₇₋₂₀ alcarilo y C₆₋₂₀ arilo.

R¹ se selecciona más preferentemente del grupo consistente en C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₅₋₇ cicloalquilo, C₅₋₇ cicloalqueno, C₅₋₇ cicloalquino, C₅₋₁₁ ar-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alk-C₅₋₁₁ arilo y C₅₋₁₁ arilo.

50 Preferentemente, R¹ se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, tolilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acanaftilo, fenalenilo, aceantrilenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo e isómeros estructurales de los mismos, preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Preferiblemente, R¹ se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, 2-butilo, bencilo. Preferiblemente R¹ es bencilo.

60 R² y R³ se seleccionan preferentemente y de modo independiente del grupo consistente en -H, C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alqueno, C₂₋₂₀ alquino, C₃₋₃₀ cicloalquilo, C₃₋₃₀ cicloalqueno, C₄₋₃₀ cicloalquino, C₇₋₃₀ aralquilo, C₇₋₃₀ alcarilo y C₅₋₃₀ arilo.

65 Preferiblemente, al menos uno de R² y R³ se selecciona del grupo consisten en -H, C₁₋₆ alquilo, C₅₋₇ ar-C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ alk-C₅₋₇ arilo primario, secundario o terciario, o, R² y R³ forman juntos una cadena de alquileo o heteroalquileo para proporcionar, junto con el átomo C con el que se unen, un grupo seleccionado de C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₈ cicloalqueno y C₄₋₆ cicloalquino.

ES 2 328 495 T3

Preferiblemente, al menos uno de R^2 y R^3 se selecciona del grupo consisten en -H, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, fenilo, hidroxifenilo, indolilo, tiol, alquitio, tioalquilo, hidroalquilo, amino, alquilimino, imino, alquil-NH-, H_2N -alquil-, imidazolil, amido y carboxil.

5 Preferiblemente, R^2 y R^3 se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, metilo, bencilo, isopropilo, propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, o R^2 y R^3 forman juntos una cadena de alquileo o heteroalquileo para proporcionar, junto con el átomo C con el que se unen, un grupo seleccionado de C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalqueno y C_{4-6} cicloalquinilo.

10 Preferiblemente, R^2 es -H o metilo.

Preferiblemente, tanto R^2 como R^3 son metilo.

Preferiblemente, R^2 es -H y R^3 es metilo.

15 Preferiblemente, tanto R^2 como R^3 forman juntos un anillo de ciclopentilo.

Preferiblemente, uno o los dos R^2 y R^3 , bien tomados por separado como juntos, corresponden a las cadenas laterales de un aminoácido que ocurre de manera natural.

20 Preferiblemente, el grupo $-NH-CR^2R^3-CO_2R^1$ es un grupo $-NH-CHR^3-CO_2R^1$, que corresponde con un aminoácido a protegido por carboxi.

25 Preferiblemente, el grupo R^3 corresponde con la cadena lateral de un aminoácido que ocurre de manera natural como Alanina, Arginina, Asparagina, Ácido Aspártico, Cisteína, Cistina, Glicina, Ácido Glutámico, Glutamina, Histidina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Serina, Treonina, Triptófano, Tirosina, Valina.

Preferiblemente, cuando R^2 es H, la estereoquímica del centro asimétrico $-CHR^3$ - corresponde a L-aminoácido.

30 Cuando R^2 y R^3 son diferentes, todas las formas estereoisoméricas del centro asimétrico $-CR^2R^3$ -pretenden formar parte del alcance de la presente invención, es decir, L y D estereoisómeros.

35 R^4 se selecciona preferentemente del grupo consistente en -H, C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alqueno, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalqueno, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

R^4 se selecciona más preferentemente del grupo consistente en C_{1-15} alquilo, C_{2-15} alqueno, C_{2-15} alquinilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{3-20} cicloalqueno, C_{4-20} cicloalquinilo, C_{7-20} aralquilo, C_{7-20} alcarilo y C_{6-20} arilo.

40 R^4 es preferentemente C_{7-12} alcarilo sustituido o no sustituido, C_{7-12} aralquilo sustituido o no sustituido o C_{6-12} arilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R^4 comprende alcarilo, aralquilo o arilo, sustituido por uno o más grupos donantes de electrones.

45 El término "grupo donante de electrón" tal y como aquí se emplea, significa una funcionalidad que arrastra electrones menos que un átomo de hidrógeno lo haría en la misma posición.

Se ha descubierto que donde R^4 es fenilo o bencilo, en particular grupo fenilo o bencilo sustituido por un grupo donante de electrón, la estabilidad y/o la actividad del compuesto aumenta.

50 Preferiblemente, R^4 se selecciona de fenilo, bencilo o piridilo, opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos donantes de electrones seleccionados de manera independiente del grupo consistente en OH, metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, s-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, metoxietoxi, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, dimetoximetilo, butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, acetoxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, benzoiloxilo, $-NH_2$, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dipropilamino, metiletilamino, 2-hidroxiethylamino, di(2-hidroxiethyl)amino, piperidino, morfolino, N-metilpiperidinilo, tiomorfolino, aciridinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo y halógeno (incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo).

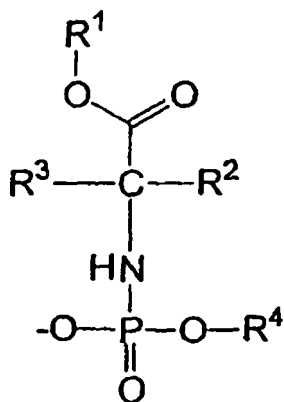
60 Preferiblemente, R^4 se selecciona de fenilo, bencilo o piridilo, opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos donantes de electrones seleccionados de manera independiente del grupo consistente en para-metoxi, para-cloro, para-etoxi, para- NH_2 , para-fenilo, orto-metoxi, orto-cloro, orto-bromo, orto-etoxi, orto- NH_2 y orto-fenilo.

Preferiblemente, R^4 es mono-, di- o tri-sustituido por un grupo donante de electrón definido anteriormente, preferiblemente mono-sustituido.

65 Preferiblemente, R^4 se selecciona de fenilo, para-metoxifenilo, para-clorofenilo, para-bromofenilo, para-etoxifenilo, para-aminofenilo y para-fenilfenilo.

ES 2 328 495 T3

R^5 - R^{12} se seleccionan preferentemente y de manera independiente del grupo consistente en -H, -OH, -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂CH₃, NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -NHCH₃, NHCH₂CH₃ y un grupo



donde R^1 - R^4 se seleccionan de manera independiente tal y como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, al menos uno de los grupos R^5 - R^{12} se es un grupo -NHC(O)CH₃.

Preferiblemente, R^5 es -OH, -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)CH₃ o -NHC(O)CH₂CH₃, R^6 es -OH, -NH₂, -NHC(O)CH₃ o -NHC(O)CH₂CH₃, R^7 es -OH, o -OCH(CH₃)C(O)OH, R^8 es -OH, R^9 es -H o -OH, R^{10} es -OH, R^{11} es -OH y R^{12} es -OH.

R^6 - R^8 , R^{11} y R^{12} preferentemente se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, -OH, NHC₁₋₁₀ alquilo, -NHC(O)C₁₋₁₀ alquilo y -NH₂.

R^6 - R^8 , R^{11} y R^{12} preferentemente se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en NHC(O)C₁₋₆ alquilo y -NH₂.

R^6 es preferiblemente un grupo -NHC(O)CH₃.

R^6 - R^8 , R^{11} y R^{12} preferentemente son -OH.

R^5 y R^{10} preferentemente se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -OH y -OC₁₋₁₀ alquilo, donde la cadena de alquilo puede sustituirse o no sustituirse y ser cíclica o no cíclica.

R^5 y R^{10} preferentemente son -OH.

Preferentemente, R^5 y R^{10} no contienen un halógeno o una base de purina o pirimidina.

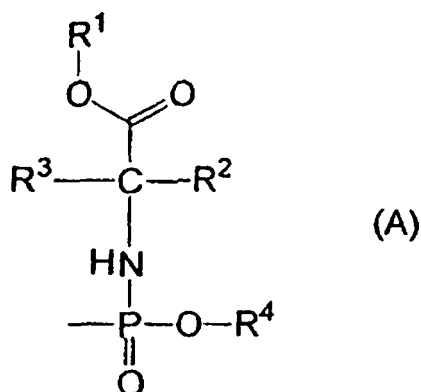
R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan preferentemente y de manera independiente del grupo consistente en -H, C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alqueno, C₂₋₂₀ alquino, C₃₋₃₀ cicloalquilo, C₃₋₃₀ cicloalqueno, C₄₋₃₀ cicloalquino, C₇₋₃₀ aralquilo, C₇₋₃₀ alcarilo y C₅₋₃₀ arilo.

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan más preferentemente y de manera independiente del grupo consistente en -H, C₁₋₁₅ alquilo, C₂₋₁₅ alqueno, C₂₋₁₅ alquino, C₃₋₂₀ cicloalquilo, C₃₋₂₀ cicloalqueno, C₄₋₂₀ cicloalquino, C₇₋₂₀ aralquilo, C₇₋₂₀ alcarilo y C₆₋₂₀ arilo.

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan más preferentemente y de manera independiente del grupo consistente en cadena recta C₁₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alqueno y C₆₋₁₂ arilo.

Preferiblemente, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, toliilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acenaftilo, fenalenilo, aceantrilenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo e isómeros estructurales de los mismos, preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Los compuestos preferentes (I) están formados por monosacáridos (II) y (III) seleccionados del grupo consistente en galactosamina, fructosa, glucosamina, n-acetilgalactosamin, galactosa, n-acetilglucosamina, glucosa, ácido murámico, manosa, ácido n-acetilmurámico y ribosa, sustituido por uno o más grupos (A):



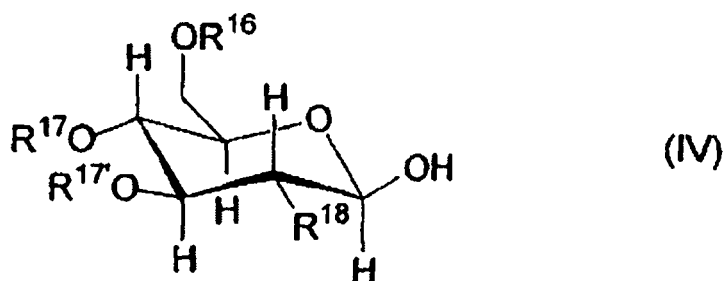
Un compuesto preferente (I) es N-acetil-glucosamina sustituido por un grupo (A).

Donde R^1 - R^4 independientemente se seleccionan y se definen tal y como se ha establecido anteriormente.

Preferentemente, la presente invención abarca todas las posibles formas ópticas isoméricas de los grupos (II) y (III). Preferiblemente, los grupos (II) y (III) se seleccionan para que se asemejen a los isómeros ópticos predominantes en sus análogos monosacáridos que ocurren de manera natural. Preferiblemente, la quiralidad en cada centro quiral de grupos (II) y (III) se fija de manera independiente en la configuración R o S. La quiralidad en cada centro quiral de grupos (II) y (III) puede tener una configuración mezclada.

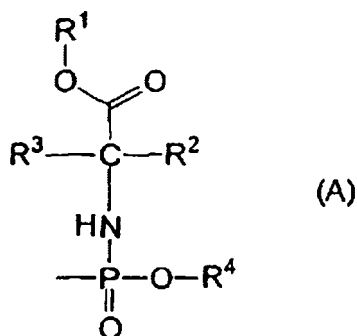
Preferiblemente, los compuestos de la presente invención tienen un coeficiente de partición octanol/agua (log P) en el rango de 1-3, preferiblemente 1.5-2.5, preferiblemente alrededor de 2.

En una realización particularmente preferente, X comprende un grupo que tiene la estructura (IV)



donde:

al menos R^{16} está formado por el grupo (A)



donde R^1 - R^4 se seleccionan de manera independiente tal y como se ha definido anteriormente;

R^{17} y $\text{R}^{17'}$ se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H y un grupo (A);

ES 2 328 495 T3

R^{18} se selecciona del grupo consistente en $-OH$, $-OR^{19}$, halógeno, $-SR^{19'}$, N_3 , $-NR^{20}_2$ y $-NHR^{20}$, donde R^{19} y $R^{19'}$ se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en $-H$, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y $-C(O)R^{21}$, R^{20} se selecciona del grupo consistente en $-H$, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y $-C(O)R^{21}$, donde R^{21} se selecciona del grupo consistente en $-H$ y radicales monovalentes de hidrocarbano;

o un derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (IV).

Preferiblemente, cuando uno de los grupos R^{17} o $R^{17'}$ es un grupo (A), el otro R^{17} o $R^{17'}$ es $-H$.

R^{17} y $R^{17'}$ son preferiblemente $-H$.

R^{18} preferentemente se selecciona del grupo consistente en $-OH$, $-NH_2$ y $-NHC(O)R^{22}$, donde R^{22} se selecciona del grupo consistente en C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalquenilo, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

R^{18} es más preferentemente un grupo $-NHC(O)R^{22}$.

R^{22} preferentemente se selecciona del grupo consistente en C_{1-15} alquilo, C_{2-15} alquenilo, C_{2-15} alquinilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{3-20} cicloalquenilo, C_{4-20} cicloalquinilo, C_{7-20} aralquilo, C_{7-20} alcarilo y C_{6-20} arilo.

R^{22} más preferentemente se selecciona del grupo consistente en una cadena recta C_{1-10} alquilo, cadena recta C_{2-10} alquenilo y C_{6-15} arilo.

Más preferiblemente, R^{22} se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, tolilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acenaftilo, fenalenilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

Preferiblemente, R^{18} es $-NHC(O)CH_3$ o $NHC(O)CH_2CH_3$.

R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} preferiblemente se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en $-H$, C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalquenilo, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} más preferiblemente se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en $-H$, C_{1-15} alquilo, C_{2-15} alquenilo, C_{2-15} alquinilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{3-20} cicloalquenilo, C_{4-20} cicloalquinilo, C_{7-20} aralquilo, C_{7-20} alcarilo y C_{6-20} arilo.

R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} más preferiblemente se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en una cadena recta C_{1-10} alquilo, cadena recta C_{2-10} alquenilo y C_{6-18} arilo.

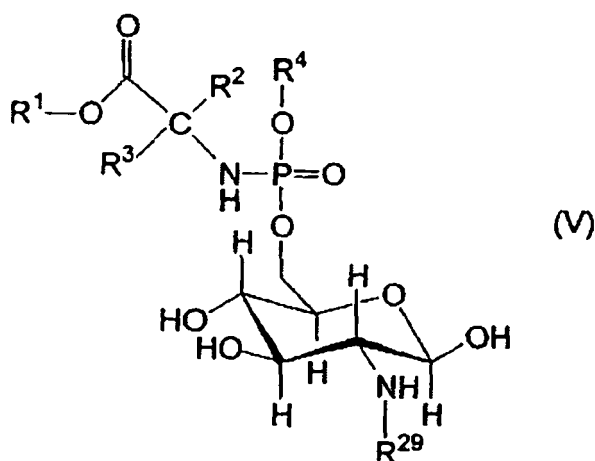
Preferiblemente, R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} independientemente se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, tolilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acenaftilo, fenalenilo, aceantrilenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo e isómeros estructurales de los mismos, preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Los grupos donantes de electrones preferentes que pueden estar compuestos por parte de R^4 en un compuesto (I) o (IV) tal y como se ha definido anteriormente, o compuesto (V) y (VI) tal y como se define a continuación, incluyen C_{1-20} alquilo, $-NH_2$, $-NHR^{23}$, $-NR^{24}_2$, $-OH$, $-OR^{25}$, $-O-$, $-NHC(O)R^{26}$, $-OC(O)R^{27}$, $-CH=CR^{28}_2$, halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I), donde R^{23-28} independientemente se seleccionan del grupo consistente en C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalquenilo, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

Más preferentemente, R^{23-28} independientemente se seleccionan del grupo consistente en C_{1-15} alquilo, C_{2-15} alquenilo, C_{2-15} alquinilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{3-20} cicloalquenilo, C_{4-20} cicloalquinilo, C_{7-20} aralquilo, C_{7-20} alcarilo y C_{6-20} arilo.

Más preferentemente, R^{23-28} independientemente se seleccionan del grupo consistente en una cadena recta C_{1-10} alquilo, cadena recta C_{2-10} alquenilo y C_{6-12} arilo.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, el compuesto (I) tiene la estructura (V).



donde:

R^{29} se selecciona del grupo consistente en -H, grupos protectores y $-C(O)R^{30}$ donde

R^{30} se selecciona del grupo consistente en -H, C_{1-10} alquilo y C_{6-12} arilo;

R^1 se selecciona del grupo consistente en -H, grupos protectores, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{7-12} aralquilo, C_{7-12} alcarilo y C_{7-12} arilo;

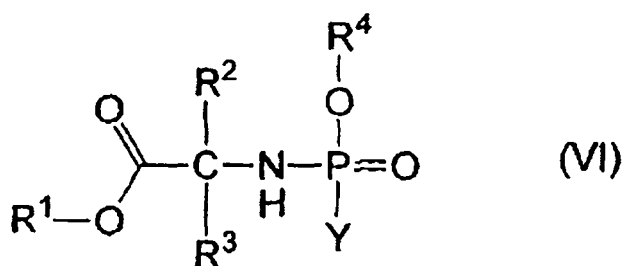
R^2 y R^3 se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, fenilo, hidroxifenilo, indol, tiol, alquitol, tioalquilo, hidroxialquilo, amina, amino, imino, alquilimino, alquil-NH-, H_2N -alquil-, imidazola, amida y carboxilato;

R^4 se selecciona del grupo consistente en C_{7-18} aralquilo o C_{6-12} arilo sustituido por uno o más grupos donantes de electrones;

O un derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la fórmula (V).

Preferiblemente, R^{30} es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, R^2 es preferiblemente -H, R^3 es preferiblemente -H, CH_3 , $-CH_2CH_3$ o $-CH_2Ph$ (donde Ph es fenilo).

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), consistiendo el proceso la reacción de un compuesto de la fórmula (VI).

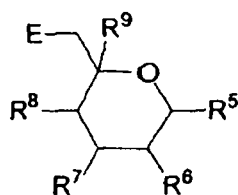


donde:

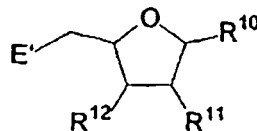
R^1 - R^4 se seleccionan de manera independiente y tienen las mismas definiciones que se han establecido anteriormente; y,

Y es un grupo que abandona;

con un compuesto que comprende la estructura (VII) o (VIII).



(VII)



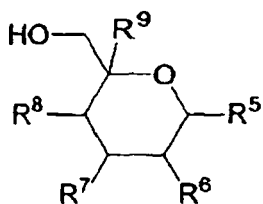
(VIII)

donde:

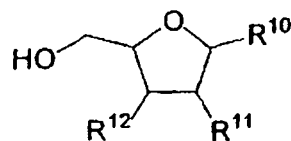
E y E' se seleccionan de manera independiente de grupos nucleofílicos capaces de desplazar un grupo Y de un compuesto de la fórmula (VI); y

R⁵-R¹² se seleccionan de manera independiente y tiene las mismas definiciones que se han establecido anteriormente.

Preferiblemente, E y E' son ambos -OH. En esta realización, las estructuras (VII) o (VIII) se representan por estructuras (IX) y (X) respectivamente tal y como se muestra a continuación.



(IX)



(X)

donde:

R⁵-R¹² se seleccionan de manera independiente y tiene las mismas definiciones que se han establecido anteriormente.

El término "grupo que abandona" generalmente hace referencia a un grupo que fácilmente es desplazable por un nucleófilo. Tales grupos que abandonan son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de grupos que abandonan incluyen, a pesar de que no se limitan a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazola, triflatos, tosilatos, mesilatos, brosilatos, y halidos.

Y es preferiblemente seleccionado de Cl, Br e I, preferiblemente Cl.

El proceso preferiblemente se lleva a cabo en la presencia de un disolvente, preferiblemente un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente orgánico seco.

Los disolventes orgánicos preferentes incluyen hidrocarburos, éteres, hidrocarburos halogenados, quejona, alcoholes, nitrilos, aminas, ésteres, carbonatos y mezclas de los mismos.

Los disolventes preferentes incluyen dietiléter, tetrahidrofurano, difeniléter, anisola, dimetoxibenceno, piridina, trimetilamina y trietilamina.

El proceso preferiblemente se lleva a cabo por debajo de la temperatura ambiente (25°C). Más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo por debajo de 0°C, más preferiblemente por debajo de -20°C, preferiblemente por debajo de 30°C.

La reacción se realiza preferiblemente en la presencia de una base, preferiblemente una base orgánica. Por ejemplo, N-metilimidazola es preferente.

Los compuestos de la presente invención han demostrado ser particularmente útiles en el tratamiento de artritis, en particular osteoartritis.

Tal y como aquí se emplea, el término “radicales monovalentes de hidrocarbano” hace referencia a cualquier cadena recta, radical ramificado, cíclico, acíclico, heterocíclico, saturado o no saturado que contiene una columna o un eje de carbono que estar formado por uno o más átomos de hidrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono. El término “radical monovalente de hidrocarbano” pretende englobar los términos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “cicloalquilo”, “cicloalquenilo”, “cicloalquinilo”, “alcarilo”, “aralquilo” y “arilo” tal y como se define más adelante.

Tal y como aquí se emplea, el término “alquilo” se refiere a un radical monovalente de hidrocarbano saturado recto o ramificado, que tiene un número de átomos de carbono tal y como se indica, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono.

Tal y como aquí se emplea, el término “alquenilo” se refiere a un radical monovalente de hidrocarbano saturado recto o ramificado, que tiene un número de átomos de carbono tal y como se indica, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono, y con la característica de un enlace doble carbono-carbono.

Tal y como aquí se emplea, el término “alquinilo” se refiere a un radical monovalente de hidrocarbano saturado recto o ramificado, que tiene un número de átomos de carbono tal y como se indica, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono, y con la característica de un enlace triple carbono-carbono.

Tal y como aquí se emplea, el término “cicloalquilo” se refiere a un radical monovalente de hidrocarbano saturado recto o ramificado, que tiene un número de átomos de carbono tal y como se indica, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono.

Tal y como aquí se emplea, los términos “cicloalquenilo” y “cicloalquinilo” se refieren a radicales monovalentes de hidrocarbano saturado recto o ramificado, que tiene un número de átomos de carbono tal y como se indica, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono. Un “cicloalquenilo” se caracteriza por un enlace doble carbono-carbono y un “cicloalquinilo” se caracteriza por un enlace triple carbono-carbono.

Tal y como aquí se emplea, el término “arilo” hace referencia a un radical carbocíclico aromático no saturado y monovalente que tiene uno o dos anillos, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono, como fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, o a un radical heterocíclico aromático no saturado y monovalente, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono, como quinolilo, dihidroisoxazolilo, furanilo, imidazolilo, piridilo, ftalimido, tielilo, tiofenilo, pirrolilo y similares. Radicales heterocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tionaftilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, isoindazolilo, benzopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, quinolilo, isoquinolilo, naphthridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxadinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo y carbolinilo. Cuando el grupo arilo comprende más de un anillo, los anillos pueden fusionarse o ser bicíclicos.

Tal y como aquí se emplea, el término “alcarilo” hace referencia a un grupo arilo con un sustituyente de alquilo, como toluilo. El enlace es a través del grupo arilo. Tales grupos tienen el número de átomos de carbono tal y como se indica, y pueden sustituirse por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono.

Tal y como aquí se emplea, el término “aralquilo” hace referencia a un grupo alquilo con un sustituyente de arilo, como bencilo. El enlace es a través del grupo alquilo. Tales grupos tienen el número de átomos de carbono tal y como se indica, y pueden sustituirse por uno o más heteroátomos en o sobre la columna de carbono.

Tal y como aquí se emplea, el término “sustituido” contempla incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para fines de la invención, los heteroátomos como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos aquí descritos que satisfaga las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse de ninguna manera a los sustituyentes permisibles de compuesto orgánicos.

Tal y como aquí se emplea, el término “heteroátomo” incluye N, O, S, P, Si y halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I).

Tal y como aquí se emplea, el término “grupo protector” hace referencia a cualquier grupo que cuando se enlaza a uno o más grupos de hidroxilo, grupos de amina o grupos de carboxilo previene que ocurran reacciones en estos grupos y cuyo grupo protector puede retirarse por medio de pasos químicos o enzimáticos convencionales para reestablecer el grupo de hidroxilo, carboxilo o amina.

Tal y como aquí se emplea, el término “grupo protector de amina” hace referencia a los sustituyentes del grupo amina que comúnmente se emplean para bloquear o proteger un grupo amina mientras reaccionan otros grupos funcionales en la molécula.

Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen el grupo formilo ("For"), el grupo tritilo, el grupo ftalimido, el grupo tricloroacetilo, los grupos cloroacetilo, bromoacetilo y yodoacetilo, los grupos bloqueadores del tipo uretano, como t-butoxicarbonilo ("Boc"), 2-(4-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo ("Bpoc"), 2-fenilpropil-2-oxicarbonilo ("Poc"), 2-(4-xenil)isopropoxycarbonilo, 1,1-difeniletal-1-oxycarbonilo, 1,1-difenilpropil-1-oxycarbonilo, 1,1-difenilpropil-1-oxycarbonilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)propil-2-oxicarbonilo ("Ddz"), 2-(p-toluil)propil-2-oxicarbonilo, ciclopentaniloxycarbonilo, 1-metilciclopentaniloxycarbonilo, ciclohexaniloxycarbonilo, 1-metilciclohexaniloxycarbonilo, 2-metilciclohexaniloxycarbonilo, 2-(4-toluil)etoxycarbonilo, 2-(metilsulfonil)etoxycarbonilo, 2-(trifenilfosfino)etoxycarbonilo, 9-fluorenil-metoxycarbonilo ("Fmoc"), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, alliloxycarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxycarbonilo, 5-bencisoxalilmetoxycarbonilo, 4-acetoxibenziloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-etinil-2-propoxycarbonilo, ciclopropilmetoxycarbonilo, isoborniloxycarbonilo, 1-piperidiloxycarbonilo, benziloxycarbonilo ("Cbz"), 4-fenilbenciloxycarbonilo, 2-metilbenziloxycarbonilo, α -2,4,5-tetrametilbenziloxycarbonilo ("Tmz"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, 4-fluorobenciloxycarbonilo, 4-clorobenciloxycarbonilo, 3-clorobenciloxycarbonilo, 2-clorobenciloxycarbonilo, 2,4-diclorobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 3-bromobenciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-cianobenciloxycarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxycarbonilo y similares; el grupo benzoilmetilsulfonil, ditiasuccinilo ("Dts"), el grupo 2-(nitro)fenilsulfenilo ("Nps"), el grupo difenil-fosfina óxido y grupos similares a los protectores de amina. Los grupos protectores de amina preferentes son Boc, Cbz y Fmoc.

Tal y como aquí se emplea, el término "grupo protector de hidroxilo" hace referencia a un grupo comúnmente empleado para bloquear o proteger un grupo hidroxilo mientras reacciona otros grupos funcionales en la molécula.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos de tetrahidropirano, 2-metoxipropilo, 1-etoxietilo, metoxietilo, 2-metoxietoximetilo, metiltiometilo, t-butilo, t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4''-trimetoxitritilo, bencilo, alilo, trimetilsililo, (t-butilo)dimetilsililo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y similares.

Tal y como aquí se emplea, el término "grupo protector de carboxilo" como aquí se emplea hace referencia a uno de los derivados de éster del grupo ácido carboxílico comúnmente empleado para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores de ácido carboxílico incluyen t-butilo, bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilenedioxibencilo, bencihidrilol, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4''-trimetoxitritilo, 2-fenilpropilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, β -(trimetilsilil)etilo, β -(di(n-butilo)metilsililo)etilo, p-toluenosulfonietilo, 4-nitrobencilsulfonietilo, alilo, cinnamilo, 1-(trimetilsililmetil)-propenilo y moléculas similares.

Por "un derivado farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier sal, éster o sal de tal éster o cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que, tras la administración a un receptor, sea capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto (I), (IV) o (V).

Las sales farmacéuticamente aceptables son generalmente sales de adición ácida, que son preferiblemente aquellos ácidos inorgánicos u orgánicos terapéuticamente aceptables, como ácidos minerales fuertes, por ejemplo hidroalco. Las sales preferentes incluyen ácido hidrocilórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido alifático o carboxílico aromático o sulfónico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido antranílico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido nicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido sulfanílico, ácido ciclohexisulfámico y ácido ascórbico. Para compuestos que tienen un grupo libre de carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables también se derivan de bases, por ejemplo, sales de metal alcali, como sal de sodio, o sales derivadas de aminas farmacéuticamente aceptables.

Los términos "derivado" y "metabolito", tal y como aquí se emplean con referencia a los compuestos (I), (IV) y (V), no incluyen metabolitos sacáridos que ocurren de manera natural, por ejemplo, glucosa-6-fosfato, fructosa-6-fosfato y glucosamina-6-fosfato.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para preparar una composición farmacéuticamente aceptable que incluye el paso de combinar un compuesto de la presente invención con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método de tratamiento médico, del cuerpo humano o animal, por medio de terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en un método para preparar un medicamento, usado en el tratamiento de artritis, preferiblemente osteoartritis.

ES 2 328 495 T3

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en un método para preparar un medicamento, usado en el tratamiento de cáncer.

5 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en un método para preparar un medicamento, usado en el tratamiento de dolor.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en un método para preparar un medicamento, usado en el tratamiento de condiciones músculo-esqueléticas.

10 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en un método para preparar un medicamento, usado en el tratamiento de diabetes.

15 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en un método para preparar un medicamento, usado en el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en un método para preparar un medicamento, usado en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

20 La presente invención proporciona además un método para tratar un paciente de artritis, preferiblemente osteoartritis, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

25 La presente invención proporciona además un método para tratar un paciente de cáncer, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona además un método para tratar un paciente con dolor, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

30 La presente invención proporciona además un método para tratar un paciente con una condición músculo-esquelética, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

35 La presente invención proporciona además un método para tratar un paciente de diabetes, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona además un método para tratar un paciente con enfermedad neurodegenerativa, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

40 La presente invención proporciona además un método para tratar un paciente con enfermedad de Alzheimer, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

45 El medicamento empleado en la presente invención puede administrarse por ruta oral o parenteral, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).

50 Para administración oral, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en forma de pastillas o cápsulas, como polvo o gránulos, o como solución acuosa o suspensión.

55 Las pastillas para uso oral pueden incluir ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa, mientras que almidón de maíz y ácido algínico son adecuados agentes desintegrantes. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que los agentes lubricantes, si están presentes, generalmente serán estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las pastillas pueden estar cubiertas de un material como monoestearato de gliceril o diestearato de gliceril, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.

60 Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y las cápsulas de gelatina blanda donde los ingredientes activos se mezclan con agua o un aceite como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

65 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o salicilato.

Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenosos, los compuestos de la invención se proporcionarán generalmente en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tratadas hasta conseguir un pH e isotonicidad

adecuadas. Los excipientes acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes suspensores como derivados de celulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona y tragacanto de goma, y un agente humectante como lecitina. Conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen etilo y n-propilo p-hidroxibenzoato.

Los compuestos de la invención pueden también presentarse como formulaciones de liposoma.

En general, una dosis adecuada se encontrará en el rango de 0.01 a 10 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el rango de 0.2 a 1.0 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. La dosis deseada se presenta preferiblemente una vez al día, pero se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco o seis o más sub-dosis administradas en intervalos apropiados a lo largo del día. Estas sub-dosis pueden administrarse en formas de dosis de unidad, por ejemplo, que contengan entre 10 y 1500 mg, preferiblemente entre 20 y 1000 mg, y preferiblemente entre 50 y 700 mg de ingrediente activo por forma de dosis de unidad.

La invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes Ejemplos. Se apreciará que lo que sigue debe considerarse como modo de ejemplo y que se pueden realizar modificaciones en los detalles siempre y cuando estén comprendidas en el alcance de la invención.

Experimento

Métodos generales

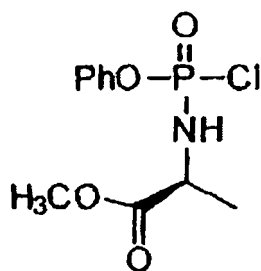
Cromatografía en Capa Fina: Cromatografía en capa fina (CCF) se llevó a cabo en placas Merck Kieselgel disponibles en el mercado y los componentes separados se visualizaron usando luz ultravioleta (245 y 366 nm).

Cromatografía en Columna: La cromatografía en columna se llevó a cabo usando sílice Woelm (32-63 mm) como fase fija. Las columnas de cristal se empaquetaron con un compuesto acuoso en el eluyente apropiado bajo gravedad. Las muestras se aplicaron como una solución concentrada en el mismo eluyente, o se pre-absorbieron en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se identificaron por TLC, se unieron y el disolvente se retiró al vacío.

Espectroscopia NMR: ^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{19}F se grabaron en un espectrómetro Broker Avance DPX300 con frecuencias operativas de 300, 75, 121 y 282 MHz respectivamente. ^{31}P -NMR se presentaron en unidades de δ relativo a 85% ácido fosfórico como el estándar externo y los cambios positivos se encuentran en la parte inferior del campo. Las siguientes abreviaciones se emplean en la asignación de señales NMR: s (sencillo), d (doble), t (triple), q (cuarteto), bs (señal amplia), dd (doble o dobles).

Disolventes y Reagentes: Todos los disolventes fueron anhidros y se usaron y compraron en Aldrich. Todos los reagentes se utilizaron tal y como se recibieron. Todos los utensilios de cristal se secaron en el horno a 130°C durante varias horas y durante la noche y se dejaron enfriar bajo un vapor de nitrógeno seco.

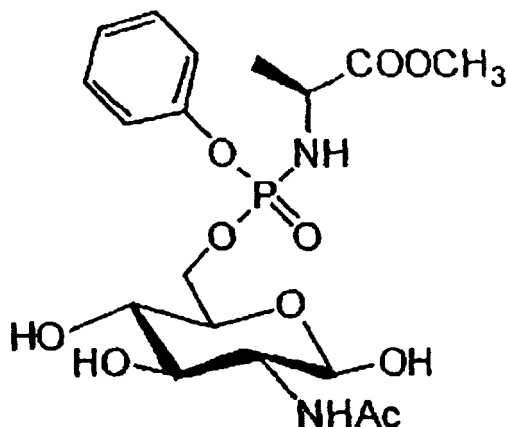
Preparación de Fenil(metoxi-L-alanil)fosforocloridato:



El fenil diclorofosfato (3.54 ml, 23.7 mmol) y L-alanina-metil éster sal de hidrocloreto (3.29 g, 23.7 mmol) en anhidro 30 ml de DCM. Se añadió trietilamina anhidro (6.5 ml, 47.4 mmol) en 20 ml de DCM seco en forma de gotas a -78°C bajo nitrógeno. Tras la adición, la mezcla de la reacción se dejó lentamente templar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter anhidro (2 x 20 ml), se filtró y el filtrado se redujo hasta que se secó para dar el producto crudo (6.05 g, 92%) como un aceite, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

^{31}P nmr (CDCl_3 , 121 MHz): 9.16, 8.82.

Preparación de N-Acetilglucosamina-6-[fenil(metoxi-L-alanil)]fosforomidato [GLU3]:



A una suspensión de N-acetilglucosamina (1.5 g, 6.78 mmol) en 100 ml de piridina de anhidro bajo una atmósfera de argón a -40°C se añadió N-metilimidazola (2.7 ml, 33.9 mmol).

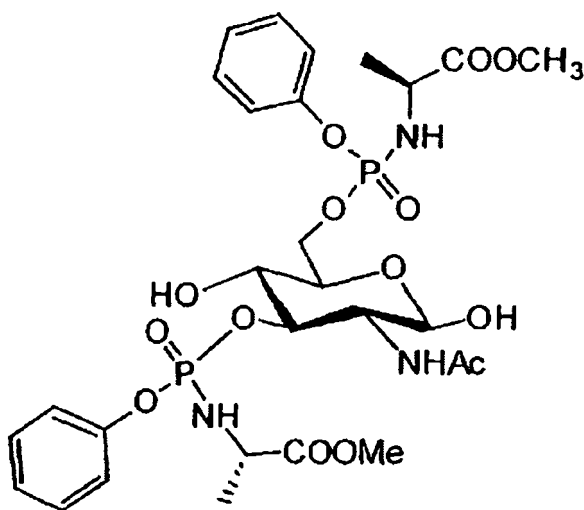
A continuación, se añadió fenil(metoxi-L-alanil)fosforocloridato (2.25 g, 8.13 mmol) en 12 ml de THF seco en forma de gotas durante 15 minutos, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente a -40°C durante 2 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna usando un eluyente de DCM/MeOH (98:2), seguido de un eluyente de DCM/MeOH (9:1), para dar el producto crudo (100 mg, 3%) como una espuma blanca.

^1H -nmr (d_6 -DMSO; 300 MHz): 7.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, NH), 7.41-7.16 (5H, m, OPh), 6.61 (1H, m, OH-1), 5.93 (1H, m, NH-Ala), 5.20 (1H, m, OH-4), 4.97 (1H, m, H-1), 4.77 (1H, d, $J = 4.77$, 3-OH), 4.24 y 4.07 (2H, m, H-6), 3.85 (2H, m, CH-Ala + H-5), 3.66-3.44 (5H, m, COOCH_3 + H-2 + H-3), 3.15 (1H, m, H-4), 1.85 (3H, s, NHCOCH_3), 1.23 (3H, m, CH_3 -Ala).

^{13}C -nmr (d_6 -DMSO; 75 MHz): 20.0 (CH_3 -Ala), 23.0 (23.1 NHCOCH_3), 49.9 y 50.0 (CH-Ala), 52.1 y 52.2 (COOCH_3), 54.5 (C-2), 66.3 (C-6), 70.4, 70.5, 70.6, 70.7 (C-5 y C-3), 71.1 (C-4), 91.1 (C-1), 120.4 y 120.5, 124.7, 129.7 y 129.9, 151.0 y 151.1 (OPh), 169.7 y 169.9 (NHCOCH_3), 173.9 y 170.0 (COOCH_3).

^{31}P nmr (CDCl_3 , 121 MHz): 4.88, 4.54.

Preparación de N-Acetilglucosamina-3,6-[fenil(metoxi-L-alanil)]bis-fosforomidato [GLU2]:



Esto también se aisló de la reacción anterior como una espuma blanca (400 mg, 8%).

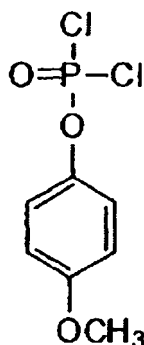
ES 2 328 495 T3

^1H -nmr (d_6 -DMSO; 300 MHz): 7.71 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz, NH), 7.36 y 7.17 (10H, m, 2 x OPh), 6.99 (1H, m, OH-1), 5.99 (2H, m, NH-Ala), 5.53 (1H, m, OH-4), 5.01 (1H, m, H-1), 4.43-4.13 (3H, m, H-3 + H-6), 3.90 (4H, m, 2x CH-Ala, + H-5+ H-2), 3.57 (7H, m, 2x COOCH_3 + H-4), 7.76 (3H, s, NHCOCH_3), 1.24 (6H, m, 2x CH_3 -Ala).

^{13}C -nmr (d_6 -DMSO; 75 MHz): 20.0 (CH_3 -Ala), 22.9 (NHCOCH_3), 50.0 y 50.1 (CH-Ala), 52.1 (COOCH_3), 53.0 (C-2), 65.7 (C-6), 69.5, 70.3, 78.3 (C-5, C-4, C-3), 91.2 (C-1), 120.5, 120.5, 124.8, 129.8, 129.9, 151.1, 151.1, 159.3 (2x OPh), 169.8 (NHCOCH_3), 174.1 (COOCH_3).

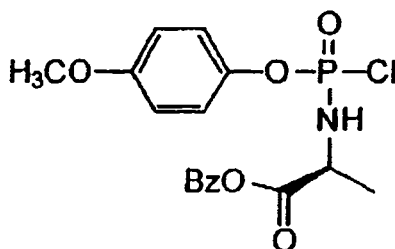
^{31}P nmr (CDCl_3 , 121 MHz): 6.32, 6.22, 5.57, 4.64.

Preparación de 4-Metoxifenil fosforodichloridato:



Se añadieron trietilamina seco (4.2 ml, 30 mmol) y p-metoxifenol (3.72 g, 30 mmol) en 100 ml de éter en forma de gotas a una solución agitada de éter seco (50 ml) que contenía oxiclورو de fósforo (2.80 ml, 30 mmol), a -78°C bajo nitrógeno. Tras la adición, la mezcla de la reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida para dar el producto en crudo (6.6 g, 92%) como un aceite, que se empleó en el siguiente paso sin más purificación. ^{31}P nmr (CDCl_3 , 121 MHz): 5.4.

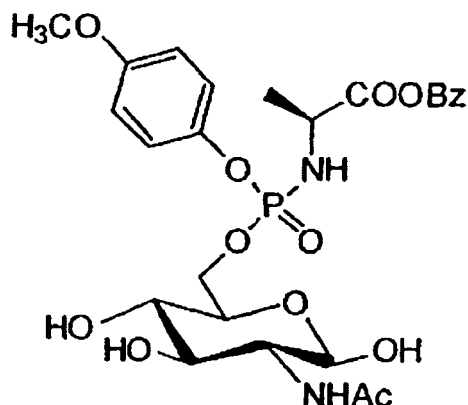
Preparación de 4-metoxifenil (benzoxi-L-alanil) fosforodichloridato:



Preparación de 4-Metoxifenil fosforodichloridato (6.6 g, 27.38 mmol) y L-alanina-bencil éster sal de hidrocloreuro (5.91 g, 27.38 mmol) se suspendieron en 100 ml de anhídrido DCM. Se añadió trietilamina de anhídrido (7.6 ml, 57.77 mmol) en 20 ml de DCM seco en forma de gotas a -78°C bajo nitrógeno. Tras la adición, la mezcla de la reacción se dejó lentamente templar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter anhídrido (2 x 20 ml), se filtró y el filtrado se redujo hasta que se secó para dar el producto crudo (9.66 g, 92%) como un aceite, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

^{31}P nmr (CDCl_3 , 121 MHz): 9.8, 9.5

Preparación de N-Acetilglucosamina-6-[4-metoxifenil(benzoxi-L-alanil)]fosforomidato [GLU5]:



A una suspensión de N-acetilglucosamina (2.0 g, 9.04 mmol) en 100 ml de piridina de anhidro bajo una atmósfera de argón a -40°C se añadió N-metilimidazola (3.6 ml, 45.25 mmol). A continuación se añadió en forma de gotas 4-metoxifenil (benzoxi-L-alanil) fosforocloridato (4.16 g, 10.8 mmol) en 8.6 ml de THF seco durante 15 minutos, y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente a -40°C durante 2 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna usando un eluyente DCM/MeOH (98:2), seguido de un eluyente de DCM/MeOH (9:1, para dar el producto crudo (400 mg, 90%) como una espuma blanca.

^1H -nmr (d_6 -DMSO; 300 MHz): 7.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, NH), 7.43 y 7.42 (5H, s_{app} , Bz), 7.18-6.91 (4H, m, OPh), 6.65 (1H, m, OH-1), 5.94 (1H, m, NH-Ala), 5.27-5.11 (3H, m, OH-4 + CH_2Bz), 5.01 (1H, m, H-1), 4.81 (1H, m, 3-OH), 4.26 y 4.09 (2H, m, H-6), 3.94 (2H, m, CH-Ala + H-5), 3.77 (1H, s, OCH_3), 3.69 (1H, m, H-2), 3.61 (1H, m, H-3) 3.17 (1H, m, H-4), 1.90 (3H, s, NHCOCH_3), 1.23 (3H, m, CH_3 -Ala).

^{13}C -nmr (d_6 -DMSO; 75 MHz): 20.0 y 20.1 (CH_3 -Ala), 23.0 (23.1 NHCOCH_3), 50.1 y 50.2 (CH-Ala), 54.5 (C-2), 66.3 y 66.3 (CH_2Bz + C-6), 70.5, 70.7, 71.1 (C-4 + C-5 + C-3), 91.1 (C-1), 114.8, 121.5 y 121.5, 128.2, y 128.2, 128.4, 128.8, 136.3, 144.6, 156.2 (OPh + Bz), 169.7 (NHCOCH_3), 173.40 (COOBz).

^{31}P nmr (CDCl_3 , 121 MHz): 5.53, 5.41.

Ensayo biológico

Método: El cartílago articular se cosechó bajo condiciones asépticas de las articulaciones metatarsofalángicas (articulaciones de jarretes) de ganado esqueléticamente maduro (18 meses o más). El cartílago articular se dividió en pequeñas piezas y se pre-cultivaron durante 2-3 días en 10% suero de ternero fetal en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ de gentamicina. Tras el pre-cultivo, las láminas de cartílago se lavaron 3 veces en DMEM y a continuación se colocaron en porciones en placas de cultivo con 24 pozos con 10-20 mg de cartílago por pozo en 0.5 ml de medio que contenía DMEM solo (control) o DMEM más glucosamina o derivados de glucosamina químicamente modificados de la presente invención (Tratados) en concentraciones de 2.5, 5, 10 y 15 mM y se pre-cultivaron durante 30-60 minutos adicionales en la presencia o ausencia de estos derivados. A continuación, una réplica de estos cultivos se expuso a 10 ng/ml interleuquina-1 ($\text{IL-1}\alpha$) y se cultivó durante un periodo adicional de 4-6 días. Cada condición para cultivo experimental se estableció por triplicado. Por lo tanto, las condiciones testadas de los cultivos experimentales fueron:

- (i) Control: DMEM solo;
- (ii) Tratado: DMEM + glucosamina o glucosamina modificada en concentraciones de 2.5, 5, 10 y 15 mM;
- (iii) Control + $\text{IL-1}\alpha$: DMEM + 10 ng/ml $\text{IL-1}\alpha$; y
- (iv) Tratado + $\text{IL-1}\alpha$: DMEM + glucosamina o glucosamina modificada en concentraciones de 2.5, 5, 10 y 15 mM + 10 ng/ml $\text{IL-1}\alpha$.

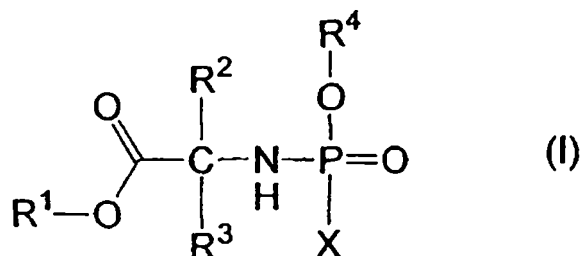
ES 2 328 495 T3

Al finalizar los 4-6 días de cultivo, el medio se separó de las piezas de explante de tejido y se llevaron a cabo los siguientes análisis:

- (i) Análisis de medio para liberación de glucosaminoglicano sulfatado (una medida de degradación de proteoglicano de cartílago) usando el método de dimetilmetileno azul (DMMB) descrito por Farndale *et al.*, (1986) *Biochem. Biophys. Acta* 883: 173-177;
- (ii) Niveles de lactato en el medio (una medida para viabilidad y metabolismo celular); Curtis *et al.* (2002), *Proceedings of the Nutrition Society* 61:3871-389;
- (iii) Análisis Western Blot de muestras del medio usando mAbs BC-3 y BC-14 para detectar metabolitos de proteoglicano en cartílago (agrecano) degradados por bien agrecanasas (ADAMTS-4 & 5) o metaloproteinasas de matriz, respectivamente; Caterson *et al.*, (2000) *Matrix Biology* 19:333-344;
- (iv) Explantes de cartílago se extrajeron con TriReagent (Sigma) para aislar ARN y ADN y tras la purificación sobre columnas Qiagen, se analizaron por RT-PCR para expresión de perfil genético de varias proteínas en matriz de cartílago: por ejemplo, proteoglicanos, colágenos, agrecanasas (ADAMTS-4 & 5) o metaloproteinasas de matriz; Curtis *et al.*, (2002) *Arthritis Rheumatism* 46:1544-1553;
- (v) Explantes de cartílago también se extrajeron con 4M guanidina HCl y las proteínas y proteoglicanos de la matriz se analizaron por medio de análisis de Western Blot; Little *et al.*, (2002) *Matrix Biology* 21:271-288; y
- (vi) Se empleó un conjunto réplica de cultivos para incorporación de sulfato radio-etiquetado para medir la biosíntesis de proteoglicano en el cartílago y el metabolismo del cartílago.

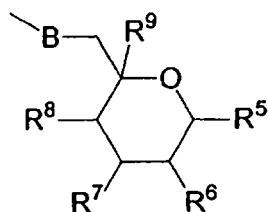
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fosoramidato que comprende la estructura (I)

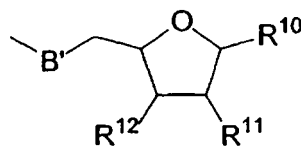


donde:

X comprende un grupo monosacárido que consiste en la estructura (II) o (III)



(II)



(III)

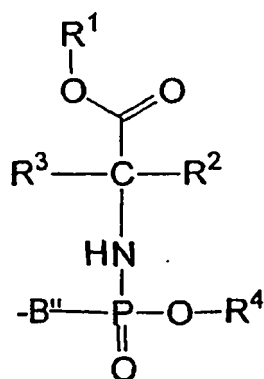
B y B' se seleccionan independientemente del grupo consistente en -O-, -CH₂-, y un enlace, preferiblemente -O-;

R¹ se selecciona del grupo consistente en -H, grupos protectores y radicales monovalentes de hidrocarbano;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo consistente en -H y radicales monovalentes de hidrocarbano, o R² y R³ forman juntos una cadena de alquileo o heteroalquileo para proporcionar, junto con el átomo C con el que se unen, un sistema cíclico;

R⁴ se selecciona del grupo consisten en -H y radicales monovalentes de hidrocarbano;

R⁵-R¹² se seleccionan independientemente del grupo consistente en -H, -OH, N₃, halógeno, -SH, -OR¹³, -SR¹³, -NHR¹⁴, -NR¹⁴₂ y el grupo



donde B'' se selecciona del grupo consistente en -O-, -CH₂ y un enlace, preferiblemente -O-; R¹-R⁴ se seleccionan independientemente tal y como se ha establecido anteriormente, donde R¹³ y R¹³' se seleccionan independientemente del grupo consistente en -H, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y -C(O)R¹⁵, y donde R¹⁴ se selecciona del grupo consistente en -H, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y -C(O)R¹⁵, y donde R¹⁵ se selecciona del grupo consistente en -H y radicales monovalentes de hidrocarbano.

ES 2 328 495 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona del grupo consistente en -H, C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalquenilo, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 donde R^1 se selecciona del grupo consistente en C_{1-16} alquilo, C_{2-16} alquenilo, C_{2-16} alquinilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{3-20} cicloalquenilo, C_{4-20} cicloalquinilo, C_{7-20} aralquilo, C_{7-20} alcarilo y C_{6-20} arilo.

10 4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 se selecciona del grupo consistente en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{5-7} cicloalquilo, C_{5-7} cicloalquenilo, C_{5-7} cicloalquinilo, C_{5-11} ar- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alk- C_{5-11} arilo y C_{5-11} arilo.

15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^1 se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, tolo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acanaftilo, fenalenilo, aceantrilenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo e isómeros estructurales de los mismos, preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^1 se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, 2-butilo, bencilo, preferiblemente bencilo.

25 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^2 y R^3 se seleccionan de modo independiente del grupo consistente en -H, C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalquenilo, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

30 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos uno de R^2 y R^3 se selecciona del grupo consisten en -H, C_{1-6} alquilo, C_{5-7} ar- C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alk- C_{5-7} arilo primario, secundario o terciario, o, R^2 y R^3 forman juntos una cadena de alquileo o heteroalquileo para proporcionar, junto con el átomo C con el que se unen, un grupo seleccionado de C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo y C_{4-8} cicloalquinilo.

35 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde al menos uno de R^2 y R^3 se selecciona del grupo consisten en -H, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, fenilo, hidroxifenilo, indolilo, tiol, alquitio, tioalquilo, hidroxialquilo, amino, alquilimino, imino, alquil-NH-, H_2N -alquil-, imidazolil, amido y carboxil.

40 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^2 y R^3 se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, metilo, bencilo, isopropilo, propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, o R^2 y R^3 forman juntos una cadena de alquileo o heteroalquileo para proporcionar, junto con el átomo C con el que se unen, un grupo seleccionado de C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo y C_{4-6} cicloalquinilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^2 es -H o metilo.

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, donde R^2 y R^3 son metilo.

45 13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, donde R^2 es -H y R^3 es metilo.

14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, donde R^2 y R^3 forman juntos un anillo de ciclopentilo.

50 15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, donde uno o los dos R^2 y R^3 , tomados por separado o juntos, corresponden a las cadenas naturales de cualquier aminoácido que ocurra de manera natural.

16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, donde el grupo -NH-CR²R³-CO₂R¹ es un grupo -NH-CHR³-CO₂R¹, que corresponde con un aminoácido a protegido por carboxi.

55 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 se selecciona preferentemente del grupo consistente en -H, C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalquenilo, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

60 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 se selecciona más preferentemente del grupo consistente en C_{1-15} alquilo, C_{2-15} alquenilo, C_{2-15} alquinilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{3-20} cicloalquenilo, C_{4-20} cicloalquinilo, C_{7-20} aralquilo, C_{7-20} alcarilo y C_{6-20} arilo.

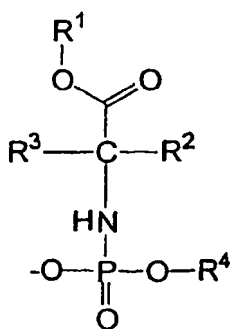
65 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 es preferentemente C_{7-12} alcarilo sustituido o no sustituido, C_{7-12} aralquilo sustituido o no sustituido o C_{6-12} arilo sustituido o no sustituido.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 comprende uno o más grupos donantes de electrones.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 se selecciona de fenilo, bencilo o piridilo, opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos donantes de electrones seleccionados de manera independiente del grupo consistente en OH, metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, s-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, metoxietoxi, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, dimetoximetilo, butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, acetoxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, benziloxilo, $-NH_2$, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dipropilamino, metiletilamino, 2-hidroxietilamino, di(2-hidroxietil)amino, piperidino, morfolino, N-metilpiperadinilo, tiomorfolino, aciridinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo y halógeno (incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo).

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 se selecciona de fenilo, bencilo o piridilo, opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos donantes de electrones seleccionados de manera independiente del grupo consistente en para-metoxi, para-cloro, para-etoxi, para- NH_2 , para-fenilo, orto-metoxi, orto-cloro, orto-bromo, orto-etoxi, orto- NH_2 y orto-fenilo, preferiblemente, R^4 se selecciona de fenilo, para-metoxifenilo, para-clorofenilo, para-bromofenilo, para-etoxifenilo, para-aminofenilo y para-fenilfenilo.

23. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, donde R_5 - R_{12} se seleccionan preferentemente y de manera independiente del grupo consistente en -H, -OH, $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_3$, NH_2 , $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ y un grupo



donde R^1 - R^4 son tal y como se han definido en las reivindicaciones precedentes.

24. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^6 - R^8 , R^{11} y R^{12} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, -OH, NHC_{1-10} alquilo, $-NHC(O)C_{1-10}$ alquilo y $-NH_2$.

25. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^6 - R^8 , R^{11} y R^{12} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en $NHC(O)C_{1-6}$ alquilo y $-NH^2$.

26. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^6 - R^8 , R^{11} y R^{12} son -OH.

27. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^5 y R^{10} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -OH y $-OC_{1-10}$ alquilo, donde la cadena de alquilo puede sustituirse o no sustituirse y ser cíclica o no cíclica, preferiblemente R^5 y R^{10} son -OH.

28. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^5 y R^{10} no contienen un halógeno o una base de purina o pirimidina.

29. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{3-30} cicloalquilo, C_{3-30} cicloalquenilo, C_{4-30} cicloalquinilo, C_{7-30} aralquilo, C_{7-30} alcarilo y C_{5-30} arilo.

30. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, C_{1-15} alquilo, C_{2-15} alquenilo, C_{2-15} alquinilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{3-20} cicloalquenilo, C_{4-20} cicloalquinilo, C_{7-20} aralquilo, C_{7-20} alcarilo y C_{6-20} arilo.

31. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en cadena recta C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo y C_{6-12} arilo.

32. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 22, donde R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} y R^{15} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, tolilo, dime-

tilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acenaftilo, fenalenilo, aceantrilenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo e isómeros estructurales de los mismos, preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

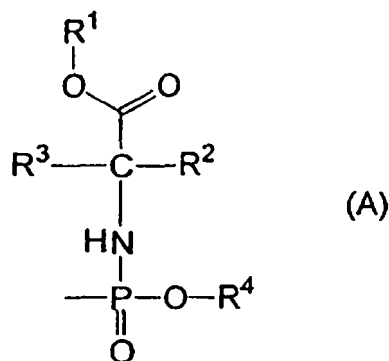
- 5 33. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, donde (II) y (III) seleccionados del grupo consistente en galactosamina, fructosa, glucosamina, n-acetilgalactosamin, galactosa, n-acetilglucosamina, glucosa, ácido murámico, manosa, ácido n-acetilmurámico y ribosa, sustituido por uno o más grupos (A):

10

15

20

25



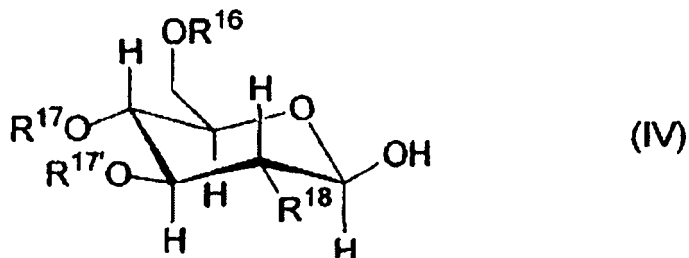
donde R¹-R⁴ independientemente se seleccionan y se definen tal y como se ha establecido anteriormente.

30

34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde X comprende un grupo que tiene la estructura (IV)

35

40



45

donde:

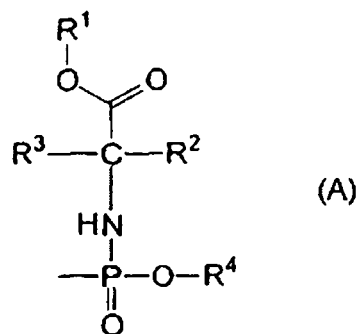
al menos R¹⁶ está formado por el grupo (A)

50

55

60

65



donde R¹-R⁴ se seleccionan de manera independiente tal y como se ha definido anteriormente;

ES 2 328 495 T3

R^{17} y $R^{17'}$ se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H y un grupo (A);

R^{18} se selecciona del grupo consistente en -OH, -OR¹⁹, halógeno, -SR^{19'}, N₃, -NR²⁰₂ y -NHR²⁰, donde R^{19} y $R^{19'}$ se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y -C(O)R²¹, R^{20} se selecciona del grupo consistente en -H, radicales monovalentes de hidrocarbano, grupos protectores y -C(O)R²¹, donde R^{21} se selecciona del grupo consistente en -H y radicales monovalentes de hidrocarbano.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, donde R^{18} se selecciona del grupo consistente en -OH, -NH₂ y -NHC(O)R²², donde R^{22} se selecciona del grupo consistente en C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alquenilo, C₂₋₂₀ alquinilo, C₃₋₃₀ cicloalquilo, C₃₋₃₀ cicloalquenilo, C₄₋₃₀ cicloalquinilo, C₇₋₃₀ aralquilo, C₇₋₃₀ alcarilo y C₅₋₃₀ arilo.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34 o reivindicación 35, donde R^{18} es un grupo -NHC(O)R₂₂.

37. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 36, donde R^{22} se selecciona del grupo consistente en C₁₋₁₅ alquilo, C₂₋₁₅ alquenilo, C₂₋₁₅ alquinilo, C₃₋₂₀ cicloalquilo, C₃₋₂₀ cicloalquenilo, C₄₋₂₀ cicloalquinilo, C₇₋₂₀ aralquilo, C₇₋₂₀ alcarilo y C₆₋₂₀ arilo.

38. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 37, donde R^{22} se selecciona del grupo consistente en una cadena recta C₁₋₁₀ alquilo, cadena recta C₂₋₁₀ alquenilo y C₆₋₁₈ arilo.

39. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 38, donde R^{22} se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, toloilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acenaftilo, fenalenilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

40. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 39, donde R^{18} es -NHC(O)CH₃ o NHC(O)CH₂CH₃.

41. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 40, donde R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alquenilo, C₂₋₂₀ alquinilo, C₃₋₃₀ cicloalquilo, C₃₋₃₀ cicloalquenilo, C₄₋₃₀ cicloalquinilo, C₇₋₃₀ aralquilo, C₇₋₃₀ alcarilo y C₅₋₃₀ arilo.

42. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 41, donde R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, C₁₋₁₅ alquilo, C₂₋₁₅ alquenilo, C₂₋₁₅ alquinilo, C₃₋₂₀ cicloalquilo, C₃₋₂₀ cicloalquenilo, C₄₋₂₀ cicloalquinilo, C₇₋₂₀ aralquilo, C₇₋₂₀ alcarilo y C₆₋₂₀ arilo.

43. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 42, donde R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en una cadena recta C₁₋₁₀ alquilo, cadena recta C₂₋₁₀ alquenilo y C₆₋₁₈ arilo.

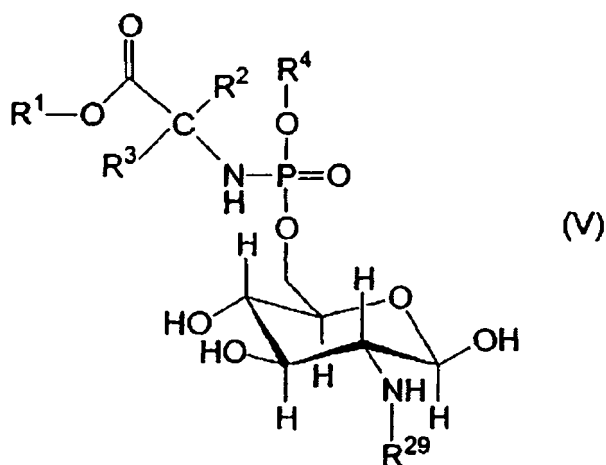
44. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 34 a 43, donde R^{19} , $R^{19'}$, R^{20} y R^{21} independientemente se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, ciclohexilo, octilo, nonilo, dodecilo, eicosilo, norbonilo, adamantilo, vinilo, propenilo, ciclohexenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilo, toloilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, etilfenilo, propilfenilo, bifenilo, naftilo, metilnaftilo, antrilo, fenantrilo, bencilfenilo, pirenilo, acenaftilo, fenalenilo, aceantrilenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo e isómeros estructurales de los mismos, preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 está formado por un grupo donante de electrones seleccionado del grupo consistente en C₁₋₂₀ alquilo, -NH₂, -NHR²³, -NR²⁴₂, -OH, -OR²⁵, -O-, -NHC(O)R²⁶, -OC(O)R²⁷, -CH=CR²⁸₂, halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I), donde R^{23-28} independientemente se seleccionan del grupo consistente en C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alquenilo, C₂₋₂₀ alquinilo, C₃₋₃₀ cicloalquilo, C₃₋₃₀ cicloalquenilo, C₄₋₃₀ cicloalquinilo, C₇₋₃₀ aralquilo, C₇₋₃₀ alcarilo y C₅₋₃₀ arilo.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, donde R^{23-28} independientemente se seleccionan del grupo consistente en C₁₋₁₅ alquilo, C₂₋₁₅ alquenilo, C₂₋₁₅ alquinilo, C₃₋₂₀ cicloalquilo, C₃₋₂₀ cicloalquenilo, C₄₋₂₀ cicloalquinilo, C₇₋₂₀ aralquilo, C₇₋₂₀ alcarilo y C₆₋₂₀ arilo.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 o reivindicación 46, donde R^{23-28} independientemente se seleccionan del grupo consistente en una cadena recta C₁₋₁₀ alquilo, cadena recta C₂₋₁₀ alquenilo y C₆₋₁₂ arilo.

48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto (I) tiene la estructura (V)



donde:

R^{29} se selecciona del grupo consistente en -H, grupos protectores y $-C(O)R^{30}$ donde

R^{30} se selecciona del grupo consistente en -H, C_{1-10} alquilo y C_{6-12} arilo;

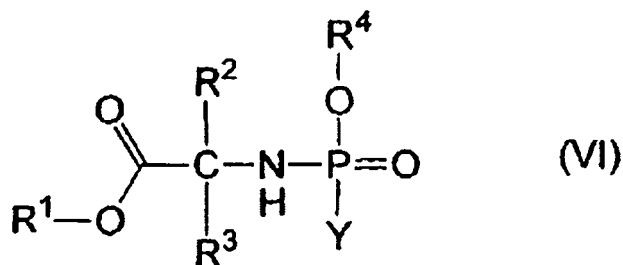
R^1 se selecciona del grupo consistente en -H, grupos protectores, C_{1-10} alquilo, C_{2-10} alquenilo, C_{7-12} aralquilo, C_{7-12} alcarilo y C_{7-12} arilo;

R^2 y R^3 se seleccionan de manera independiente del grupo consistente en -H, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, fenilo, hidroxifenilo, indol, tiol, alquitiol, tioalquilo, hidroxialquilo, amina, amino, imino, alquilimino, alquil-NH-, H_2N -alquil-, imidazola, amida y carboxilato;

R^4 se selecciona del grupo consistente en C_{7-18} aralquilo o C_{6-12} arilo sustituido por uno o más grupos donantes de electrones.

49. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 48, donde R^{30} es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, R^2 es -H, R^3 es -H, CH_3 , $-CH_2CH_3$ o $-CH_2Ph$ (donde Ph es fenilo).

50. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), comprendiendo el proceso la reacción de un compuesto de la fórmula (VI).

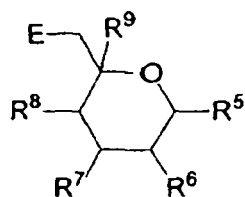


donde:

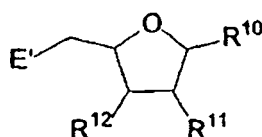
R^1 - R^4 se seleccionan de manera independiente y tienen las mismas definiciones que se han establecido anteriormente; e,

Y es un grupo que abandona;

con un compuesto que comprende la estructura (VII) o (VIII).



(VII)



(VIII)

donde:

E y E' se seleccionan de manera independiente de grupos nucleofílicos capaces de desplazar un grupo Y de un compuesto de la fórmula (VI); y

R⁵-R¹² se seleccionan de manera independiente y tiene las mismas definiciones que se han establecido anteriormente.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, donde Y se selecciona del grupo consistente en N-hidroxi-succinimida, N-hidroxibenzotriazola, triflatos, tosilatos, mesilatos, brosilatos y halidas.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, donde Y se selecciona de Cl, Br e I, preferiblemente Cl.

53. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

54. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende el paso c combinando un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49 con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de tratamiento médico, del cuerpo humano o animal, como modo de terapia.

56. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de artritis, preferiblemente osteoartritis.

57. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de cáncer.

58. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de dolor.

59. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de condición músculo-esquelal.

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de diabetes.

61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, para uso en un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.