

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 773**

51 Int. Cl.:  
**C07D 235/08** (2006.01)  
**C07D 235/26** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08859870 .1**  
96 Fecha de presentación: **08.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2225210**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2010**

54 Título: **Derivados de benzoimidazol, de doble acción, y su utilización como agentes antihipertensivos**

30 Prioridad:  
**11.12.2007 US 7129**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.07.2012**

73 Titular/es:  
**THERAVANCE, INC.**  
**901 GATEWAY BOULEVARD**  
**SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:  
**CHOI, Seok-ki;**  
**FATHEREE, Paul R.;**  
**MCKINNELL, Robert Murray y**  
**OLSON, Brooke**

74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

**ES 2 385 773 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de benzoimidazol, de doble acción, y su utilización como agentes antihipertensivos

## 5 ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCION

## SECTOR DE LA INVENCION

10 La presente invención, se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de angiotensina II, del tipo 1 (AT<sub>1</sub>) y actividad de inhibición de neprilisina. La invención, se refiere, asimismo, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales tipos de compuesto, y a procedimientos que intermedian para preparar tales tipos de compuestos. La invención, encuentra utilidad en procedimientos de utilización de tales tipos de compuestos, para tratar enfermedades tales como la hipertensión.

## 15 ESTADO ACTUAL DE LA TÉCNICA

20 El objetivo de la terapia hipotensora, es la de reducir la presión sanguínea y de presenciar las complicaciones relacionadas con la hipertensión, tales como el infarto de miocardio, la apoplejía, y la enfermedad renal. Para los pacientes con hipertensión no complicada (es decir, sin factores de riesgos, daño en órganos diana, o enfermedad cardiovascular), se espera que, reduciendo la presión sanguínea, se evitará el desarrollo de las co-morbilidades cardiovasculares y renales, condiciones que existen al mismo tiempo que la condición primaria en el mismo paciente. Para estos pacientes con factores de riesgo o co-morbilidades existentes, el objeto terapéutico, es el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad co-mórbil y la reducción de la mortalidad.

25 Los médicos, prescriben, de una forma general, terapias farmacológicas para pacientes cuya presión sanguínea no puede controlarse de una forma apropiada, mediante modificaciones dietéticas y / o del estilo de vida. Las clases de terapéuticas usualmente utilizadas, actúan para promover la diuresis, la inhibición adrenérgica, o la vasodilatación. A menudo, se prescribe una combinación de fármacos, en dependencia de cuales co-morbilidades se encuentran presentes.

30 Existen cinco clases de fármacos usualmente utilizados para tratar la hipertensión: diuréticos, los cuales incluyen diuréticos semejantes a la tiazida, tales como la hidroclorotiazida, los diuréticos de bucle, tales como la furosamida, y los diuréticos ahorradores de potasio; los bloqueantes de receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , tales como el succinato de metoprolol y el carvedilol; los bloqueantes de los canales de calcio, la amlodipina; los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), tales como el captopril, el benazepril, el enalapril, el enaprilato, el lisinopril, el quinapril, y el ramipril; y los antagonistas del receptor AT<sub>1</sub>, también conocidos como bloqueantes del receptor de angiotensina II, del tipo 1 (ARBs), tales como el candesatam cilexetil, el eprosartan, el irbesartan, el losartan, el olmesatan medoxomil, el telmisartan, y el valsartan. Las combinaciones de estos fármacos, se administran, también, por ejemplo, como bloqueantes de los canales de calcio (amlodipina) y un inhibidor de la ACE (benazepril), o un

35 40 45

diurético (hidroclorotiazida) y un inhibidor de la ACE (enapril). Todos estos fármacos, cuando se utilizan de una forma apropiada, son efectivos en el tratamiento de la hipertensión. No obstante, ambas, la eficacia y la tolerancia, deberían mejorarse adicionalmente, en lo nuevos fármacos que tienen como objetivo la hipertensión. A pesar de la disponibilidad de muchas opciones de tratamientos, el nuevo servicio de la National Health Y Nutrition Examination Survey (NHANES)(Inspección Nacional de la salud e investigación de la nutrición), ha demostrado el hecho de que, un porcentaje de aproximadamente un 50% de todos los pacientes tratados con hipertensión, realizan un control adecuado de la presión sanguínea. Adicionalmente, además, la reducida conformidad de los pacientes, debido a los problemas de la tolerancia con los tratamientos disponibles, reduce adicionalmente el éxito del tratamiento.

50 Adicionalmente, además, cada una de las clases principales de agentes antihipertensores, tiene algunos inconvenientes. Los diuréticos, pueden afectar de una forma adversa el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, y se encuentran asociados con otros efectos laterales o secundarios, incluyendo a la hipotensión ortástica, la hipocalcemia, y la hiperuricemia. Los betabloqueantes, pueden provocar fatiga, insomnio e impotencia; y algunos betabloqueantes, pueden también reducir la potencia cardíaca y la bradicardia, la cual puede ser no deseable en algunos pacientes. Los bloqueantes de los canales de calcio, se utilizan de una forma extensa, pero es deseable

55

generalizada, pero uso es debatible, en cuanto a lo referente a que, con cuál efectividad estos fármacos reducen los eventos cardíacos, con relación a otro fármacos. Los inhibidores de la ACE, pueden provocar tos, y algunos efectos laterales o secundarios raros, incluyen a las erupciones (cutáneas), al angiodema, a la hipercalemia y al fallo renal funcional. Los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub>, son igualmente efectivos como inhibidores de la ACE, pero sin el alto predominio frecuente de tos.

60 La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3,4,24,11)(NEP), es una metalopeptidasa Zn<sup>2+</sup> enlazada a la membrana endotelial, la cual se encuentra en muchos tejidos, incluyendo el cerebro, los riñones, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón, y la vasculatura periférica. La NEP, es responsable de la degradación y de la inactivación de un gran número de péptidos vasoactivos, tales como la bradiquinina circulante y los péptidos de

65

angiotensina, así como los péptidos natriuréticos, teniendo, el último de éstos, algunos efectos secundarios,

incluyendo a la vasodilatación y a la diuresis. Así, de este modo, la NEP, juega un importante rol interpretativo en la homeostasis de la presión sanguínea. Los inhibidores de la NEP, han sido estudiados como compuestos terapéuticos potenciales e incluyen al tiorfan, al candoxatril, y al candoxatrilat. Adicionalmente, además, se han diseñado también compuestos, los cuales inhiben a ambas, la NEP y la ACE, y éstos incluyen al omapatrilat, al gempatrilat y al sampatrilat. Refiriéndose a éstos como inhibidores de la vasopectidasa, estas clase de compuestos, se ha descrito por parte de Robl et al. (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677.

Puede existir una oportunidad para incrementar la eficacia anti-hipertensora, combinando un antagonismo del receptor de AT<sub>1</sub> y una inhibición de la NEP, tal y como se evidencia mediante las combinaciones de antagonista del receptor de la AT<sub>1</sub> / combinaciones de inhibidores de la NEP, las cuales se encuentran descritas en el documento de patente internacional WO 9 213 564, concedida a Darrow et al. (Schering Corporation); el documento de patente estadounidense US 200 30 144 215, concedida a Ksander et al.; en el documento abstracto de Pu et al., presentado en el Canadian Cardiovascular Congress, Congreso cardiovascular Canadiense (Octubre del 2004); y en el trabajo de Gardiner et al. (2006) JPET 319:340-348; y en el documento de patente internacional WO 2007 / 045 663 (Novartis AG), concedida a Glasspool et al.

Recientemente, en el documento de patente internacional WO 2007 / 056 546 (Novartis AG), concedida a Feng et al., se han descrito complejos de un antagonista de los receptores de la AT<sub>1</sub> y un compuesto inhibidor de la NEP, en donde, el compuesto antagonista de los receptores de la AT<sub>1</sub>, se encuentra unido, de una forma no covalente, a un inhibidor de la NEP, o en donde, el compuesto antagonista, se encuentra unido al compuesto inhibidor, mediante un catión.

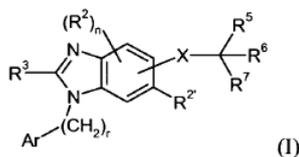
A pesar de los avances realizados en el arte especializado de la técnica, permanece una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de una monoterapia altamente eficiente, con múltiples mecanismos de acción, la cual conduzca a niveles de control de la presión sanguínea, los cuales, actualmente, pueden únicamente lograrse mediante una terapia de combinación. Así, de este modo, si bien se conocen varios agentes hipotensores, y éstos se administran en varias combinaciones, sería altamente deseable, el proporcionar compuestos que tengan ambos, una actividad antagonista de los receptores de la AT<sub>1</sub>, y una actividad de inhibición de la NEP, en la misma molécula. Se espera que, los compuestos que tengan ambas de estas actividades, sean particularmente de utilidad como agentes terapéuticos, puesto que, éstos, exhibirían una actividad antihipertensora, mediante los modos independientes de acción, al mismo tiempo que tendrían una farmacocinética molecular individual.

Adicionalmente, además, se espera que, tales tipos de compuestos de doble acción, tenga utilidad en el tratamiento de una variedad de otras enfermedades que pueden tratarse mediante la antagonización del receptor de la AT<sub>1</sub> y / o inhibiendo la enzima NEP.

### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, proporciona nuevos compuestos, los cuales, según se ha encontrado, poseen una actividad antagonista de los receptores de la T<sub>1</sub> y actividad de inhibición de la enzima neprilisina (NEP). Correspondientemente en concordancia, se espera que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad y ventajosos como agentes terapéuticos, para el tratamiento de estados o condiciones tales como la hipertensión y el fallo cardíaco.

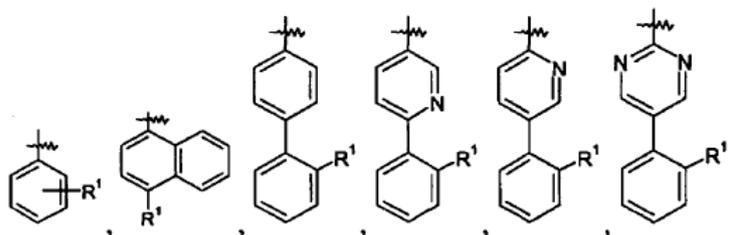
Un aspecto de la invención, se refiere a compuestos de la fórmula I:

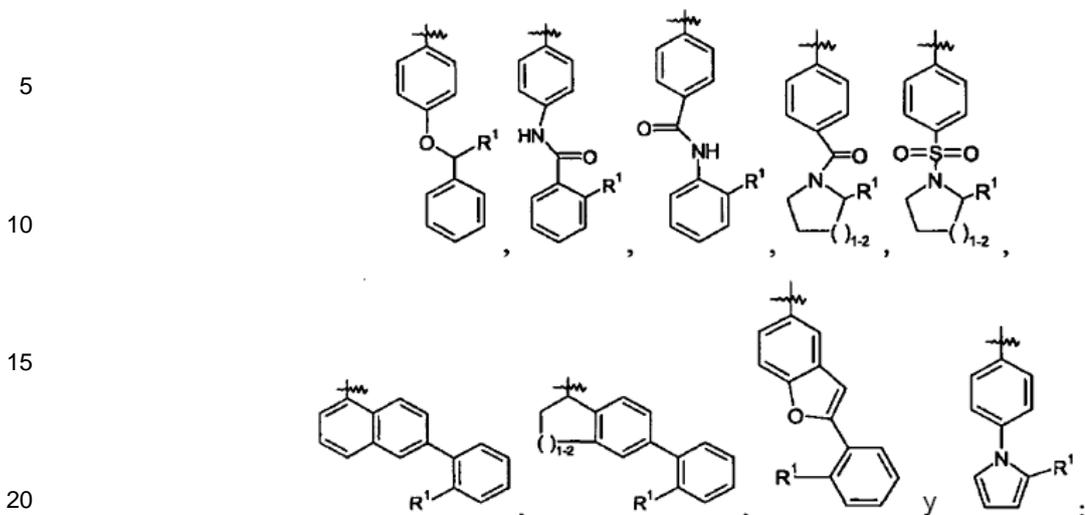


en donde:

r, es 0, 1 ó 2;

Ar, es un grupo seleccionado de entre:

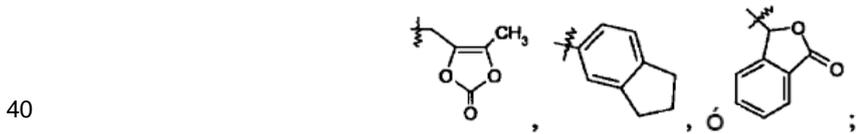




25  $R^1$ , se selecciona de entre  $-COOR^{1a}$ ,  $-NHSO_2R^{1b}$ ,  $-SO_2NHR^{1d}$ ,  $-SO_2OH$ ,  $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-CN$ ,  $-OCH(R^{1e})-COOH$ , tetrazol-5-ilo,



35  $R^{1a}$  es H, -alquilo  $C_1-C_6$ , -alquilenarilo  $C_1-C_3$ , -alquilenheteroarilo  $C_1-C_3$ , -cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $-CH(\text{alquil } C_1-C_4)OC(O)R^{1aa}$ , alquilenmorfolina  $C_{0-6}$ ,



45  $R^{1aa}$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-NR^{1ab}R^{1ac}$ , ó  $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ ;  $R^{1ab}$  y  $R^{1ac}$  son, de una forma independiente, H,

-alquilo  $C_{1-6}$ , ó bencilo, ó éstas se toman, conjuntamente, como  $-(CH_2)_{3-6}$ ;  $R^{1b}$  es  $R^{1c}$  ó  $-NHC(O)R^{1c}$ ;  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen- $C_0-C_6-O-R^{1ca}$ , -alquilen  $C_{1-5}-NR^{1cb}R^{1cc}$ , -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo, ó -alquilen  $C_0-C_4$ heteroarilo;  $R^{1ca}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$  arilo ó -alquilen-O-alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^{1cb}$  y  $R^{1cc}$  son, de una forma independiente, H ó -alquilo  $C_{1-6}$ , ó éstas se toman conjuntamente como  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$  ó  $-(CH_2)_2-N[C(O)CH_3]-(CH_2)_2$ ;  $R^{1d}$  es H,  $R^{1c}$ ,  $-C(O)R^{1c}$ , ó  $-C(O)NHR^{1c}$ ;  $R^{1e}$  es -alquilo  $C_{1-4}$ , ó arilo;

50 n es 0, 1, 2 ó 3; cada una de las  $R^2$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre halo,  $-NO_2$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquenido  $C_{2-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{2a}$ , -alquilen- $C_{0-5}-OR^{2b}$ , -alquilen- $C_0-NR^{2c}R^{2d}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, y -alquilen- $C_{0-3}$ -heteroarilo;  $R^{2a}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-OR^{2b}$ , ó  $-NR^{2c}R^{2d}$ ;  $R^{2b}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , ó -alquilenarilo  $C_{0-1}$ ; y  $R^{2c}$  y  $R^{2d}$  son, de una forma independiente, H, -alquilo  $C_{1-4}$ , ó -alquilen  $C_{0-1}$ -arilo;

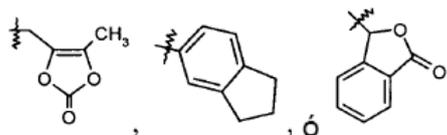
55  $R^2$  se selecciona de entre H y  $R^2$ ;  $R^3$  se selecciona de entre -alquilo  $C_{1-10}$ , -alquenido  $C_{2-10}$ , -alquínilo  $C_{3-10}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{2-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{2-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen- $C_{0-5}-NR^{3a}$ -alquilen- $C_{0-5}-R^{3b}$ , -alquilen- $C_{0-5}-O$ -alquilen  $C_{0-5}-R^{3b}$ , -alquilen  $C_{1-5}-S$ -alquilen  $C_{1-5}-R^{3b}$ , y -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo;  $R^{3a}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , ó -alquilen- $C_{0-3}$ -arilo; y  $R^{3b}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquenido  $C_{2-7}$ , -alquínilo  $C_{2-4}$ , ó arilo;

60 X es -alqueno  $C_{1-12}$ , en donde, por lo menos una porción  $CH_2$ , en el alqueno, se encuentra reemplazada con una porción  $-NR^{4a}-C(O)-$  ó un  $-C(O)-NR^{4a}$ , en donde,  $R^{4a}$  es H,  $-OH$ , ó -alquilo  $C_{1-4}$ ;

65  $R^5$  se selecciona de entre alquilen  $C_{0-3}-SR^{5a}$ , -alquilen  $C_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5c}$ , -alquilen  $C_{0-3}-NR^{5b}-C(O)R^{5d}$ , -NH-alquilen  $C_{0-1}-P(O)(OR^{5e})_2$ , -alquilen  $C_{0-3}-P(O)OR^{5e}R^{5f}$ , -alquilen  $C_{0-2}-CHR^{5g}-COOH$ , -alquilen  $C_{0-3}-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$ , y -alquilen  $C_{0-3}-S-SR^{5j}$ ;  $R^{5a}$  es H ó  $-C(O)-R^{5aa}$ ;  $R^{5aa}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{0-6}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{0-6}$ -arilo, -

alquilen C<sub>0-6</sub>-heteroarilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>0-6</sub>-piperazin-CH<sub>3</sub>, -CH[N(R<sup>5ab</sup>)<sub>2</sub>]-aa, en donde, aa es una cadena lateral de aminoácidos, -2-pirrolidina -alquilen C<sub>0-6</sub>-OR<sup>5ab</sup>, -O-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, ó -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5ab</sup> es, de una forma independiente, H

ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5b</sup> es H, -OH, -OC(O)R<sup>5ba</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, -piridilo, ó -OC(S)NR<sup>5bb</sup>R<sup>5bc</sup>; R<sup>5ba</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, -OCH<sub>2</sub>-arilo, -CH<sub>2</sub>O-arilo, ó -NR<sup>5bb</sup>R<sup>5bc</sup>; R<sup>5bb</sup> y R<sup>5bc</sup> son, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5c</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)-R<sup>5ca</sup>; R<sup>5ca</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, ó heteroarilo; R<sup>5d</sup> es H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, -NR<sup>5da</sup>-R<sup>5db</sup>, -CH<sub>2</sub>SH, ó -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5aa</sup> y R<sup>5db</sup> son, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5e</sup>, es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)R<sup>5ea</sup>,



R<sup>5ea</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>5eb</sup>R<sup>5ec</sup>, ó -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>5eb</sup> y R<sup>5ec</sup> son, de una forma independiente, H,

-alquilo C<sub>1-4</sub>, ó -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, ó éstas se toman conjuntamente, como -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>; R<sup>5f</sup> es H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub> arilo, -alquilen C<sub>1-3</sub>-NR<sup>5fa</sup>R<sup>5fb</sup>, ó -alquilen C<sub>1-3</sub> (aril)-alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5fa</sup>R<sup>5fb</sup>; R<sup>5fa</sup> y R<sup>5fb</sup> son, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5g</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, ó -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>; R<sup>5h</sup> es H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>5i</sup> es H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, ó -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo; y R<sup>5j</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, ó -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH;

R<sup>6</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-O-6alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, -alquilen C<sub>0-3</sub>-heteroarilo, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y

R<sup>7</sup>, es H, o ésta se toma conjuntamente con R<sup>6</sup>, para formar -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; en donde, cada grupo -CH<sub>2</sub>-, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, se encuentra sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre -alquilo C<sub>1-4</sub> y -fluro;

cada átomo de carbono, en la porción alquilen, en X, se encuentra opcionalmente sustituida con uno o más grupos R<sup>4b</sup> y un porción -CH<sub>2</sub>- en X, puede encontrarse reemplazada con un grupo seleccionado de entre -cicloalquilen C<sub>4-8</sub>, -CR<sup>4d</sup>=CH-, y -CH=CR<sup>4d</sup>-; R<sup>4b</sup> es alquilen C<sub>0-5</sub>-COOR<sup>4c</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-CONH<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OH, -alquilen C<sub>0-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, 1H-indol-3-ilo, bencilo, ó hidroxibencilo; R<sup>4c</sup> es H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>4d</sup> es -CH<sup>2</sup>-tiofeno ó fenilo;

cada alquilo y cada arilo, en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5-6</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 7 átomos de fluro; cada anillo, en Ar y cada arilo y heteroarilo, en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5-6</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con uno a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>2-4</sub>, -CN, halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -fenilo, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde, cada alquilo, alquilen y arilo, se encuentran opcionalmente sustituidos por 1 a 5 átomos de fluro; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otro aspecto de la invención, se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la invención. Tales tipos de composiciones, pueden contener, de una forma opcional, otros agentes terapéuticos tales como diuréticos, bloqueantes de receptores adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de AT<sub>1</sub>, inhibidores de neprililina, agentes anti-inflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes anti-lípidos, agentes anti-diabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / de la neprililina, antagonistas del receptor de vasopresina, y combinaciones de éstos. Correspondientemente en concordancia, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica, comprende un compuesto de la invención, un segundo agente terapéutico, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención, es refiere a una combinación de agentes activos, la cual comprende un compuesto de invención, y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la invención, puede formularse conjuntamente o separadamente del agente o agentes adicional(es). Cuando se fórmula separadamente, puede incluirse un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, con el agente o agentes adicional(es). Así, de este modo, todavía otro aspecto de la invención, se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo, la combinación: una primera composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, y un primer portador o soporte farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica, la cual comprende un segundo agente terapéutico, y un segundo portador o soporte farmacéuticamente aceptable. La invención, se refiere, también, a un equipo a modo de "kit", el cual contiene tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo, allí en donde, la primera y la segunda composiciones farmacéuticas, son composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos de la invención, poseen ambas actividades, la actividad antagonista del receptor de la AT<sub>1</sub> y la actividad de inhibición de la enzima NEP, y se espera, por lo tanto, que éstos sean de utilidad como agentes terapéuticos, para tratar pacientes que sufran de una enfermedad o trastorno que se trata mediante la

antagonización del receptor de la AT<sub>1</sub> y / o inhibiendo la enzima NEP. Así, de este modo, la invención, encuentra utilidad en un procedimiento para tratar pacientes que sufran de una enfermedad o trastorno que se trata mediante la antagonización del receptor de la AT<sub>1</sub> / y o inhibiendo la enzima NEP, procedimiento éste que comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención; un procedimiento para tratar la hipertensión o el fallo cardíaco, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención; un procedimiento para antagonizar el receptor de la AT<sub>1</sub>, en un mamífero, que comprende la administración, al mamífero, de una cantidad antagonizante del receptor de la AT<sub>1</sub>, de un compuesto de la invención; y un procedimiento para inhibir la enzima NEP, en un mamífero, que comprende la administración, al mamífero, de una cantidad inhibidora de la enzima NEP, de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención que son de un particular interés, incluyen a aquéllos que exhiben una constante inhibitoria (pK<sub>i</sub>), para enlazarse a un receptor de la AT<sub>1</sub>, mayor o igual a aproximadamente 5,0; de una forma particular, aquéllos que tienen una pK<sub>i</sub>, mayor o igual a aproximadamente 6,0; en una forma de presentación, aquéllos que tienen una pK<sub>i</sub>, mayor o igual a aproximadamente 7,0; de una forma más particular, aquéllos que tienen una pK<sub>i</sub>, mayor o igual a aproximadamente 8,0; y en todavía otra forma de presentación, aquéllos que tienen una pK<sub>i</sub>, correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes de 8,0 – 10,0. Los compuestos de particular interés, incluyen, también, a aquéllos que tienen una concentración inhibitoria de la enzima NEP, (pIC<sub>50</sub>), mayor o igual a aproximadamente 5,0; en una forma de presentación, aquéllos que tienen una concentración inhibitoria de la enzima NEP, (pIC<sub>50</sub>), mayor o igual a aproximadamente 6,0; de una forma particular, aquéllos que tienen una concentración inhibitoria de la enzima NEP, (pIC<sub>50</sub>), mayor o igual a aproximadamente 7,0; y de una forma mayormente particular, aquéllos que tienen una concentración inhibitoria de la enzima NEP, (pIC<sub>50</sub>), correspondiente aun rango comprendido dentro de unos márgenes de 7,0 – 10,0. Los compuestos que tienen adicionalmente un interés, incluyen a aquéllos que tienen una pK<sub>i</sub>, para enlazarse a un receptor de la AT<sub>1</sub>, mayor o igual a aproximadamente 7,5, que tienen una concentración inhibitoria de la enzima NEP, (pIC<sub>50</sub>), mayor o igual a aproximadamente 7,0.

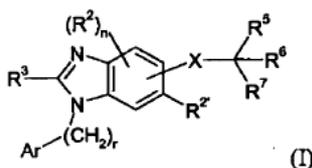
Puesto que, los compuestos de la presente invención, poseen actividad antagonista del receptor de la AT<sub>1</sub> y actividad de inhibición de la NEP, dichos compuestos, son de utilidad como herramientas de investigación. Correspondientemente en concordancia, la invención, encuentra utilidad en un procedimiento para utilización de es un compuesto de la invención, como herramienta de investigación, comprendiendo, el procedimiento, la conducción de un ensayo biológico, que utiliza un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención, pueden también utilizarse para evaluar nuevos compuestos químicos, como por ejemplo, en un procedimiento para evaluar un compuesto de ensayo, en un ensayo biológico, el cual comprende: (a) conducir un ensayo biológico, con un compuesto de ensayo, para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) conducir el ensayo biológico, con un compuesto de la invención, para proporcionar un segundo valor de ensayo; y (c) comparar el primer valor de ensayo procedente de la etapa (a), con un el segundo valor de ensayo procedente de la etapa (b). Los ensayos biológicos ejemplares, incluyen al ensayo de enlace o unión del receptor de la AT<sub>1</sub>, y el ensayo de inhibición de la enzima NEP. Así, de este modo, la invención, encuentra también utilidad en un procedimiento para estudiar un sistema biológico o una muestra biológica, el cual comprende un receptor de la AT<sub>1</sub>, una enzima NEP, o ambos, comprendiendo, el procedimiento: (a) contactar el sistema biológico o muestra biológica, con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto, el sistema o muestra biológicos.

La invención, se refiere, también, a procedimientos e intermediarios de utilidad para preparar compuestos de la invención. En un aspecto de la invención, nuevos intermediarios, tienen la fórmula III, IV, ó V.

En todavía otro aspecto de la invención, ésta se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, ó una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento, especialmente, para la fabricación de un medicamento de utilidad para tratar la hipertensión, o fallo cardíaco descompensado, agudo. Otros aspectos de la invención, se discuten aquí, en este documento.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención, se refiere a compuestos de la fórmula I;

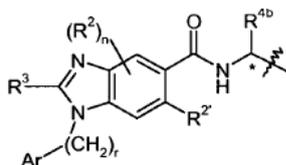


y a sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

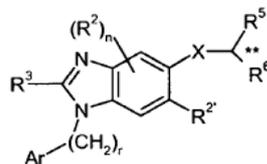
Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "compuestos de la invención", incluye a todos los compuestos abarcados por la fórmula I, tales como las especies representadas en la fórmulas Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, III, IV, y V, descritas posteriormente, abajo, a continuación. Adicionalmente, además, los compuestos de la invención, pueden también contener varios grupos básicos o ácidos (como por ejemplo, grupos amino ó carboxilo), y así, por lo tanto, tales tipos de compuestos, pueden existir como una base libre, como un ácido libre, o varias formas de sales. Todas estas formas de sales, se encuentran incluidas en el ámbito de la presente invención. Correspondientemente en concordancia, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, la referencia a un compuesto citado aquí, en este documento, como por ejemplo, una referencia a un "compuesto de la presente invención", o un "compuesto de la fórmula I", incluye a un compuesto de la fórmula I, así como a sales farmacéuticamente aceptables de éstos, a menos de que se indique de otro modo. Adicionalmente, además, los solvatos de la fórmula I, ó sales de éstos, se encuentran incluidos en el ámbito de la invención.

Los compuestos de la fórmula I, pueden contener uno o más centros quirales y, así, por lo tanto, estos compuestos, pueden prepararse y utilizarse en varias formas estereoisómeras (como por ejemplo, enantiómeros o diastómeros), mezclas enriquecidas con estereoisómeros, y por el estilo, a menos de que se indique de otra forma. Cuando aquí, en este documento, se encuentra representada una estructura química, sin ninguna estereoquímica, se entenderá el hecho de que, mediante dicha estructura, se encuentran abarcados todos los posibles estereoisómeros. Así, por ejemplo, se pretende que, el término "compuesto de la fórmula I", incluya a todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De una forma similar, cuando aquí, en este documento, se muestra o se nombra a un estereoisómero particular, se entenderá, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, el hecho de que pueden encontrarse presentes otras cantidades menores de otros estereoisómeros, en las composiciones de la presente invención, a menos de que se indique de otro modo, con la condición de que, la utilidad de la composición, en su totalidad, no se elimine mediante la presencia de dichos otros tipos de isómeros. Los enantiómeros individuales, pueden obtenerse mediante numerosos procedimientos, los cuales son bien conocidos, en el arte especializado de la técnica, incluyendo a la cromatografía quiral, utilizando una fase estacionaria o soporte quiral apropiados, o convirtiéndolos, químicamente, en diastómeros, separando los diastereoisómeros, mediante procedimientos convencionales, tales como la cromatografía o la recristalización, y a continuación, regenerando los enantiómeros originales. Adicionalmente, además, allí en donde sea aplicable, todos los isómeros cis-trans ó E-Z (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la presente invención, se encuentran incluidas en la presente invención, a menos de que se especifique de otro modo.

Podría encontrarse presente un posible centro quiral, en la porción X del compuesto. Así, por ejemplo, existe un centro quiral, en un átomo de carbono, en la porción alquileo, en X, que se encuentra sustituido con un grupo  $R^{4b}$ , como por ejemplo,  $-CH_3$ . El centro quiral, se encuentra presente, en el átomo de carbono, indicado mediante el símbolo \*, en la siguiente fórmula parcial:



Podría encontrarse presente otro posible centro quiral, en la porción  $-CR^5R^6R^7$  del compuesto, en donde,  $R^6$ , es un grupo tal como -alquilo  $C_{1-6}$ , como por ejemplo,  $-CH_2CH(CH_3)_2$  y,  $R^7$  es H. Este centro quiral, se encuentra presente, en el átomo de carbono, indicado mediante el símbolo \*\*, en la siguiente fórmula:



En una forma de presentación de la presente invención, el átomo de carbono identificado por el símbolo \* y / o \*\*, tiene la configuración (R). En esta forma de presentación, los compuestos de la fórmula I, tienen la configuración (R), en el átomo de carbono identificado por el símbolo \* y / o \*\* ó éstos se encuentran enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (R), en este átomo (o átomos) de carbono. En otra forma de presentación, el átomo de carbono, identificado mediante el símbolo \* y / o \*\*, tiene la configuración (S).

En esta forma de presentación, los compuestos de la fórmula I, tienen la configuración (S), en el átomo de carbono identificado por el símbolo \* y / o \*\* ó éstos se encuentran enriquecidos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (S), en este átomo de carbono. Se entenderá el hecho de que, un compuesto, puede tener un centro

quiral, en ambos átomos de carbono, es decir, el \* y el \*\*. En tales casos, pueden existir cuatro posibles diastómeros. En algunos casos, con objeto de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, como por ejemplo, como agentes hipertensores, puede ser deseable el hecho de que, el átomo de carbono identificado por el símbolo \* y / o \*\*, tenga una configuración particular (R) ó (S).

5 Los compuestos de la presente invención, así como aquellos compuestos utilizados en su síntesis, pueden también incluir compuestos isotópicamente marcados, a saber, allí en donde, uno o más átomos, se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la fórmula I, incluyen, por ejemplo, aunque  
10 no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , y  $^{18}\text{F}$ .

Los compuestos de la fórmula I, según se ha encontrado, poseen actividad antagonizante del receptor de la  $\text{AT}_1$ , y actividad de inhibición de la enzima NEP. Entre otras propiedades, se espera que, tales compuestos, sean de actividad como agentes terapéuticos para tratar enfermedades tales como la hipertensión. Procediendo a combinar  
15 la actividad dual en un solo compuesto individual, puede lograrse una doble terapia, a saber, actividad antagonista del receptor de la  $\text{AT}_1$  y actividad de inhibición de la enzima NEP, utilizando un componente activo individual. Puesto que, las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo, de una forma típica, son más fáciles de formular, que las composiciones que contienen dos componentes activos, tales tipos de composiciones de componente individual, proporcionan una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen dos  
20 componentes activos. Adicionalmente, además, se encontrado, también, que algunos compuestos de la invención, son selectivos para la inhibición del receptor de la  $\text{AT}_1$ , por encima del receptor de la angiotensina II del tipo 2 ( $\text{AT}_2$ ), una propiedad que puede tener ventajas terapéuticas.

La nomenclatura utilizada aquí, para denominar los compuestos de la invención, se ilustra en los ejemplos que se incluyen aquí, en este documento. Esta nomenclatura, se ha derivado, utilizando el sistema informático "AutoNom software" (MDL, San Leandro, California), comercialmente disponible en el mercado.

#### FORMAS REPRESENTATIVAS DE PRESTACIÓN

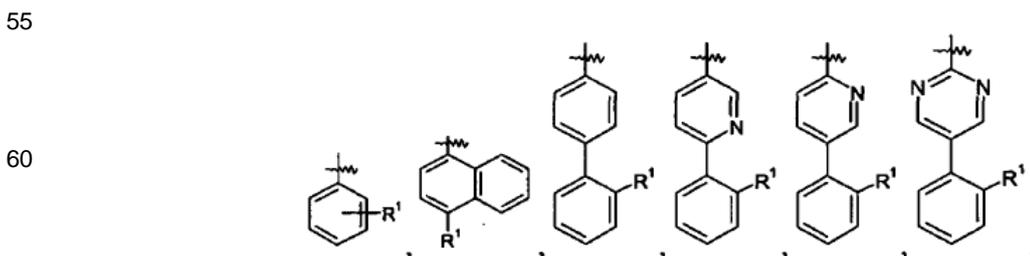
30 Los siguientes sustituyentes y valores, pretenden proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos y formas de presentación de la invención. Estos valores representativos, pretenden definir e ilustrar, de una forma adicional, tales aspectos y formas de presentación, y no pretenden excluir otras formas de presentación, o limitar el ámbito de la invención. En este sentido, la representación de que se prefiere un valor o sustituyente particular, no pretende, en modo alguno, el excluir otros valores o sustituyentes de la invención, a menos de que ello se indique de una forma  
35 específica.

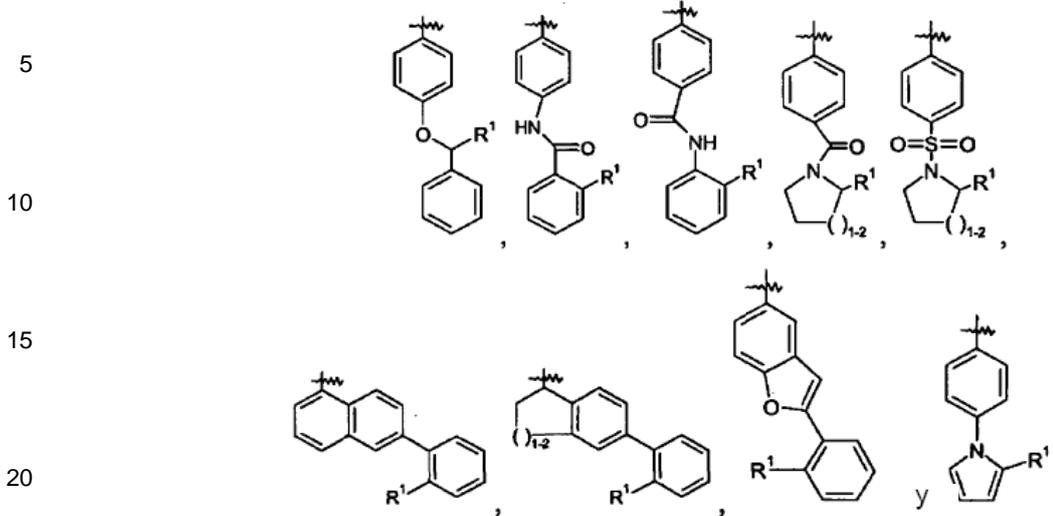
En un aspecto, la invención, se refiere a un compuesto de la fórmula I:



Los valores para r, son 0, 1 ó 2. En una forma de presentación, r, es 1. Cada grupo  $-\text{CH}_2-$ , en el grupo  $-(\text{CH}_2)_r-$ , puede encontrarse sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionado de entre -alquilo  $\text{C}_{1-4}$  (como por ejemplo,  $-\text{CH}_3$ ) y fluoro. En una forma particular de presentación el grupo  $-(\text{CH}_2)_r-$ , se encuentra insustituido; en  
50 otra forma de presentación, uno o dos grupos  $-\text{CH}_2-$ , en  $-(\text{CH}_2)_r-$ , se encuentran sustituido con un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

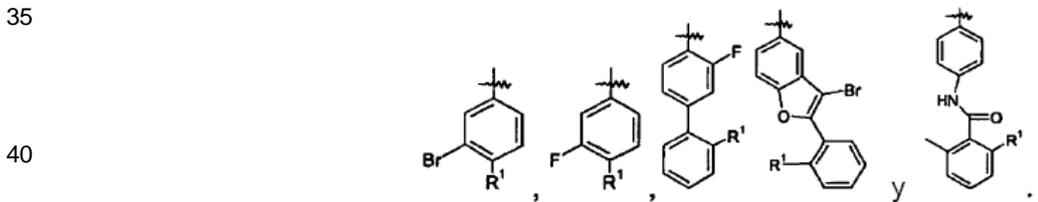
Ar, representa un grupo seleccionado de entre:





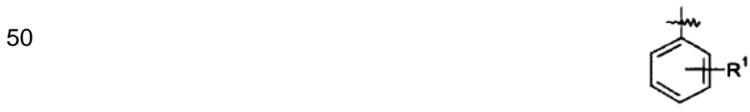
25 Cada anillo, en la porción Ar, puede encontrarse sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionado de entre -OH-, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, -CN, halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -fenilo, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub> y -N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>. Adicionalmente, además, cada uno de los grupos alquilo, alqueno, y alquino anteriormente mencionados, arriba, se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de fluro.

30 En una forma particular de presentación, cada anillo, en la porción Ar, puede encontrarse sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre -OH-, -alquilo C<sub>1-4</sub> (como por ejemplo, -CH<sub>3</sub>), halo (como por ejemplo, bromo, fluro, cloro, y di-fluro), -O-alquilo C<sub>1-4</sub> (como por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>), y -fenilo. Las porciones ejemplares de las porciones Ar sustituidas, incluyen a:



45 Es de un interés particular, la forma de presentación, en donde, Ar, se encuentra sustituida con 1 ó 2 átomos de halo.

Se entenderá que, la estructura de Ar representada como:

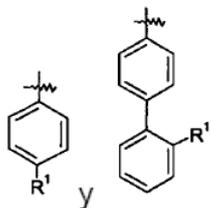


representa



65 En una forma particular de presentación, Ar, es un grupo seleccionado de entre:

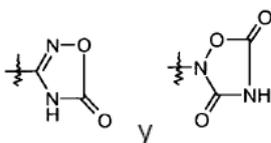
5



10

R<sup>1</sup> se selecciona de entre -COOR<sup>1a</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1d</sup>, -SO<sub>2</sub>OH, -C(O)NH-SO<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CN, -OCH(R<sup>1e</sup>)-COOH, tetrazol-5-ilo,

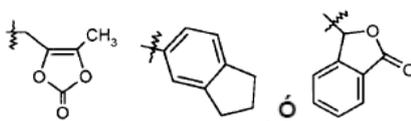
15



20

La porción R<sup>1a</sup>, es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-OC(O)R<sup>1aa</sup>, -alquilenmorfolina C<sub>0-6</sub>,

25



30 R<sup>1aa</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -NR<sup>1ab</sup>R<sup>1ac</sup>, ó -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>. R<sup>1ab</sup> y R<sup>1ac</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y bencilo, o se toman conjuntamente como -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-.

35

La porción R<sup>1b</sup> es R<sup>1c</sup> ó -NHC(O)R<sup>1c</sup>. El grupo R<sup>1c</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-O-R<sup>1ca</sup>, -alquilen C<sub>1-5</sub>-NR<sup>1cb</sup>R<sup>1cc</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-arilo, ó -alquilen C<sub>0-4</sub>-heteroarilo. La porción R<sup>1ca</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -alquilen C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos R<sup>1cb</sup> y R<sup>1cc</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó se toman conjuntamente como -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N[C(O)CH<sub>3</sub>](CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-. La porción R<sup>1d</sup> es H, R<sup>1c</sup>, -C(O)R<sup>1c</sup>, ó -C(O)NHR<sup>1c</sup>. El grupo R<sup>1e</sup> es -alquilo C<sub>1-4</sub> ó arilo.

40

Cada alquilo y cada arilo, en R<sup>1</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluro. Adicionalmente, además, el término "alquilo", pretende incluir grupos alquilenos divalentes, tales como aquéllos que se encuentra presentes en -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, y alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, por ejemplo. Adicionalmente, además, cada grupo arilo y heteroarilo que pueden encontrarse presentes en R<sup>1</sup>, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 3 grupos -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilenilo C<sub>2-4</sub>, alquilenilo C<sub>2-4</sub>, -CN, halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -fenilo, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-4</sub>, ó -N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>. Adicionalmente, además, cada uno de los grupos alquilo, alquilenilo, y alquilenilo anteriormente mencionados, arriba, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluro. Se entenderá que, cuando se hace referencia a "cada grupo alquilo", "cada grupo arilo", y "cada grupo heteroarilo", en R<sup>1</sup>, los términos, incluyen, también, cualesquiera grupos alquilo, arilo y heteroarilo, que pueden encontrarse presentes en las porciones R<sup>1a</sup> a R<sup>1e</sup>.

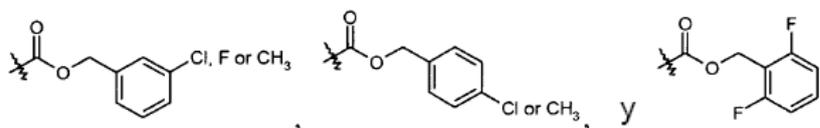
50

En una forma de presentación, R<sup>1</sup> es -COOR<sup>1a</sup> y R<sup>1a</sup> es H. En otra forma de presentación, R<sup>1</sup> es -COOR<sup>1a</sup> y R<sup>1a</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, cuyos ejemplos incluyen a -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Así, de este modo, los ejemplos de R<sup>1</sup> incluyen a -C(O)OCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, y así, sucesivamente.

55

En una forma de presentación, R<sup>1</sup> es -COOR<sup>1a</sup> y R<sup>1a</sup> es -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, como por ejemplo, un grupo bencilo, el cual puede encontrarse sustituido, tal como clorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, -bencil-CH<sub>3</sub>, -bencilo-CF<sub>3</sub> y -bencilo-OCF<sub>3</sub>. Así, de este modo, los ejemplos de R<sub>1</sub>, incluyen a: -C(O)OCH<sub>2</sub>-bencilo,

60

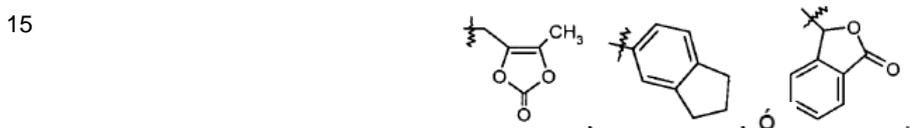


65

En una forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{COOR}^{1a}$  y  $R^{1a}$  es -alquilen  $C_{1-3}$ -heteroarilo, cuyos ejemplos, incluyen al - $\text{CH}_2$ -piridinilo. En una forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{COOR}^{1a}$  y  $R^{1a}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cuyos ejemplos, incluyen al ciclopentilo.

- 5 En todavía una forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{COOR}^{1a}$  y  $R^{1a}$  es  $-\text{CH}(\text{alquil } C_{1-4})\text{OC(O)}R^{1aa}$ , en donde,  $R^{1aa}$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-\text{NR}^{1ab}R^{1ac}$ , ó  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ .  $R^{1ab}$  y  $R^{1ac}$  se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, -alquilo  $C_{1-6}$ , y bencilo, ó éstas se toman conjuntamente, como  $-(\text{CH}_2)_{3-6}$ -. Los ejemplos de grupos O-alquilo  $C_{1-6}$ , incluyen a los -O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$  y -O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . Los grupos ejemplares de -O-cicloalquilo  $C_{3-7}$ , incluyen al -O-ciclohexilo. Así, de este modo, los ejemplos de  $R^1$ , incluyen a  $-\text{C(O)OCH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)-OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C(O)OCH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)-O-CH}(\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{C(O)OCH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)-O-ciclohexilo}$ .

En una forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{COOR}^{1a}$  y  $R^{1a}$  es -alquilen  $C_{0-6}$ -morfolina, cuyos ejemplos incluyen a la  $-(\text{CH}_2)_2$ -morfolina y a la  $-(\text{CH}_2)_3$ -morfolina. En otra forma de presentación,  $R^{1a}$  es

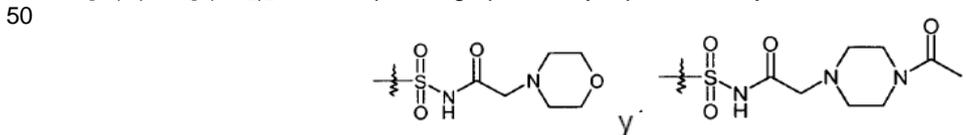


- 20 En una forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{NHSO}_2R^{1b}$  y  $R^{1b}$  es  $R^{1c}$ . El grupo  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen- $C_{0-6}$ -O- $R^{1ca}$ , -alquilen  $C_{1-5}$ - $\text{NR}^{1cb}R^{1cc}$ , -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo ó -alquilen  $C_{0-4}$ -heteroarilo. La porción  $R^{1ca}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , ó -alquilen  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ . Los grupos  $R^{1cb}$  y  $R^{1cc}$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo  $C_{1-6}$ , o éstas se toman conjuntamente, como  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$  ó  $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}[\text{C(O)CH}_3]\text{-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ . En una forma de presentación,  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , de tal forma que, los grupos ejemplares de  $R^1$ , incluyen al  $-\text{NHSO}_2\text{-CH}_3$  y al grupo fluoro-sustituido,  $-\text{NHSO}_2\text{-CF}_3$ . En otra forma de presentación,  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo, de tal forma que, los grupos ejemplares de  $R^1$ , incluyen al  $-\text{NHSO}_2$ -fenilo. En otra forma de presentación,  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{0-4}$ -heteroarilo, de tal forma que, los grupos ejemplares de  $R^1$ , incluyen a los  $-\text{NHSO}_2$ -4,5-dimetilisoxazol-3-ilo.

- 30 En otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{NHSO}_2R^{1b}$  y  $R^{1b}$  es  $-\text{NHC(O)}R^{1c}$ , en donde,  $R^{1c}$ , se define anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación,  $R^1$  es  $-\text{NHSO}_2R^{1b}$ ,  $R^{1b}$  es  $-\text{NHC(O)}R^{1c}$ , y  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$  ó alquilen  $C_{0-4}$ -arilo.

- 35 En una forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$  y  $R^{1d}$  es H. En otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$  y  $R^{1d}$  es  $R^{1c}$ , en donde,  $R^{1c}$  se ha definido anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación,  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$  ó -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo. Cuando  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , los grupos ejemplares de  $R^1$ , incluyen a los grupos fluorosustituidos  $-\text{SO}_2\text{NH-CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH-CHF}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH-CF}_2\text{CH}_2$  y  $-\text{SO}_2\text{NHCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

- 40 En otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$  y  $R^{1d}$  es  $-\text{C(O)}R^{1c}$ , en donde,  $R^{1c}$  se ha definido anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación,  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$  ó -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo. Cuando  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a los grupos  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)CH}_3$  y  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$ . Cuando  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{0-6}$ -O- $R^{1ca}$  y  $R^{1c}$  es H, los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a los grupos  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)CH(CH}_3)\text{OH}$ , y  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)C(CH}_3)_2\text{OH}$ . Cuando  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{0-6}$ -O- $R^{1ca}$  y  $R^{1ca}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-O-CH}_3$ , y  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-OCH}_2\text{CH}_3$ . Cuando  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{0-6}$ -O- $R^{1ca}$  y  $R^{1ca}$  es -alquilen  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ , los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$ . Cuando  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{1-5}$ - $\text{NR}^{1cb}R^{1cc}$ , los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a los grupos  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{NH}_2$ , y  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-CH(CH}_3)\text{NH}_2$ . Otro ejemplo, cuando  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{1-5}$ - $\text{NR}^{1cb}R^{1cc}$  es donde, las  $R^{1cb}$  y  $R^{1cc}$  se toman conjuntamente, como  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$  ó  $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}[\text{C(O)CH}_3]\text{-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ . Tales tipos de grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a:



- 55 En otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$  y  $R^{1d}$  es  $-\text{C(O)NHR}^{1c}$ , en donde  $R^{1c}$  se ha definido anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación,  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$  ó -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo. Cuando  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)NH-CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)NH-(CH}_2)_2\text{CH}_3$ . Cuando  $R^{1c}$  es -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo, los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a  $-\text{SO}_2\text{NHC(O)NH-fenilo}$ ,

- 60 En todavía otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{SO}_2\text{OH}$ . En una forma de presentación,  $-\text{P(O)(OH)}_2$ . En todavía otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-\text{CN}$ .

En otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$ , en donde  $R^{1c}$  se ha definido anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación,  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$  ó -alquilen  $C_{0-4}$ -arilo. Cuando  $R^{1c}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , los grupos  $R^1$  ejemplares, incluyen a  $-C(O)-NH-SO_2-CH_3$ ,  $-C(O)-NHSO_2-CH_2CH_3$  y el grupo fluoro-sustituido  $-C(O)-NH-SO_2-CF_3$ .

- 5 En otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-OCH(R^{1e})-COOH$ , en donde  $R^{1e}$  es -alquilo  $C_{1-4}$  ó arilo. Los ejemplos tales como los grupos  $R^1$ , incluyen al grupo  $-OCH(CH_3)-COOH$  y  $-OCH(fenil)-COOH$ .

En una forma particular de presentación,  $R^1$  se selecciona de entre  $-COOR^{1a}$  y tetrazol-5-ilo. En otra forma de presentación,  $R^1$  es  $-COOR^{1a}$  y  $R^{1a}$  es H ó -alquilo  $C_{1-6}$ .

10

Los valores para n, son 0, 1, 2 ó 3. En una forma de presentación, n es 0. En otra forma de presentación, n es 1.

Cada  $R^2$  se selecciona, de una forma independiente, de entre halo,  $-NO_2$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquenilo  $C_{2-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{2a}$ , -alquilen  $C_{0-5}-OR^{2b}$ , -alquilen  $C_{0-5}-NR^{2c}R^{2a}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, y -alquilen  $C_{0-3}$ -heteroarilo. La porción  $R^{2a}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-OR^{2b}$ , ó  $-NR^{2c}R^{2d}$ .  $R^{2b}$  se selecciona de entre H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , y -alquilen- $C_{0-1}$ -arilo; y  $R^{2c}$  y  $R^{2d}$  se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , y -alquilen- $C_{0-1}$ -arilo.

15

En una forma particular de presentación,  $R^2$  es halo, como por ejemplo, cloro. En todavía otra forma de presentación,  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$  tal como  $-CH_3$ , y grupos alquilo fluoro-sustituidos, tal como  $-CH_2F$  y  $-CF_3$ . En otra forma de presentación  $R^2$  es -alquilen  $C_{0-5}-OR^{2b}$  y  $R^{2b}$  es H; uno de dichos grupos, tal como el grupo  $R^2$ , es  $-CH_2OH$ .

20

La porción  $R^{2'}$ , puede ser H ó una porción de la forma que se ha decidido anteriormente, arriba, para  $R^2$ , a saber, ésta se selecciona de entre, halo,  $-NO_2$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquenilo  $C_{2-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{2a}$ , -alquilen  $C_{0-5}-OR^{2b}$ , -alquilen  $C_{0-5}-NR^{2c}R^{2d}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, y -alquilen  $C_{0-3}$ -heteroarilo. En una forma particular de presentación,  $R^{2'}$  es H. En otra forma de presentación  $R^{2'}$  es  $-C(O)R^{2a}$  y  $R^{2a}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , tal como  $-CH_3$ .

25

Cada alquilo y cada arilo, en  $R^2$  y  $R^{2'}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluoro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a "alquilo" en  $R^2$  ó  $R^{2'}$ , el término, incluye a cualesquiera grupos alquilo que puedan encontrarse presentes, en las porciones  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  y  $R^{2d}$ . Adicionalmente, además, cada arilo y cada heteroarilo, en  $R^2$  y  $R^{2'}$ , como por ejemplo, en -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo y -alquilen  $C_{0-3}$ -heteroarilo, puede encontrarse sustituido con 1 a 3 grupos  $-OH$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquenilo  $C_{2-4}$ , -alquino  $C_{2-4}$ ,  $-CN$ , halo, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ , -fenilo,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ó  $-N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ . Adicionalmente, además, cada uno de los grupos alquilo, alqueno y alquino, anteriormente mencionados, arriba, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluoro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia al "arilo" o al "heteroarilo" en  $R^2$  ó  $R^{2'}$ , los términos, incluyen a cualquier arilo o heteroarilo que pueda encontrarse presente en las porciones  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  y  $R^{2d}$ .

30

35

$R^3$  se selecciona de entre -alquilo  $C_{1-10}$ , -alqueno  $C_{2-10}$ , -alquino  $C_{1-10}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{2-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{2-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{0-5}-NR^{3a}$ -alquilen  $C_{0-5}-R^{3b}$ , -alquilen  $C_{0-5}-O$ -alquilen  $C_{0-5}-R^{3b}$ , -alquilen  $C_{1-5}-S$ -alquilen  $C_{1-5}-R^{3b}$ , y -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo (como por ejemplo, -alquilen  $C_{0-1}$ -arilo, tal como fenilo y bencilo). La porción  $R^{3a}$ , es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , ó -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo (como por ejemplo, -alquilen  $C_{0-1}$ -arilo, tal como fenilo y bencilo).  $R^{3b}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alqueno  $C_{2-4}$ , -alquino  $C_{2-4}$ , ó arilo (tal como fenilo).

40

45

Adicionalmente, además, cada alquilo y cada arilo, en  $R^3$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluoro, en donde, el término "alquilo", pretende dar a entender grupos alqueno divalentes, tales como aquéllos que se encuentran presentes -alquilen  $C_{0-3}$ - cicloalquilo  $C_{3-7}$  y -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, por ejemplo. Cada arilo, en  $R^3$ , como por ejemplo en -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo ó arilo, puede encontrarse sustituido con 1 a 3 grupos  $-OH$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -alqueno  $C_{2-4}$ , -alquino  $C_{2-4}$ ,  $-CN$ , halo, -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S-C_{1-6}$ -alquil- $S(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ , -fenilo,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ó  $-N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ . Adicionalmente, además, cada uno de los anteriormente mencionados grupos alquilo, alqueno, y alquino, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluoro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a "cada grupo" consistente en "cada alquilo" y "cada arilo", en  $R^3$ , los términos incluyen, también, a cada grupo alquilo y arilo, que puedan encontrarse presentes en las porciones  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ .

50

55

En una forma de presentación,  $R^3$  es -alquilo  $C_{1-10}$ , opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluoro. En otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilo  $C_{2-7}$ ; y en todavía otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilo  $C_{3-5}$ . Los ejemplos de tales grupos  $R^3$ , incluyen a los grupos  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_3CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_2CH_3)_2$ , y  $-(CH_2)_4CH_3$ .

60

En otra forma de presentación,  $R^3$  es -alqueno  $C_{2-10}$ , tal como  $-CH_2CH=CHCH_3$ . En todavía otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquino  $C_{3-10}$ , tal como  $-CH_2C\equiv CCH_3$ .

En otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tal como -ciclopropilo, - $CH_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, - $CH_2$ -ciclopentilo, -( $CH_2$ )<sub>2</sub>-ciclopentilo, y - $CH_2$ -ciclohexilo. En una forma particular de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{0-1}$ -cicloalquilo  $C_{3-5}$ . En una forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{2-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tal como - $CH_2CH=CH$ -ciclopentilo; y en otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{2-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tal como - $CH_2C\equiv C$ -ciclopentilo.

En todavía otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{0-5}$ - $NR^{3a}$ -alquilen  $C_{0-5}$ - $R^{3b}$ . En una forma particular de presentación,  $R^{3a}$  es

H y  $R^{3b}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ . Los ejemplos de tales grupos  $R^3$ , incluyendo a los grupos - $NHCH_2CH_2$ -, - $NHCH(CH_3)_2$ -, - $NH(CH_2)_2CH_3$ -, - $NH(CH_2)_3CH_3$ -, - $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ -, - $NH(CH_2)_4CH_3$ -, y - $NH(CH_2)_5CH_3$ .

En otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{0-5}$ -O-alquilen  $C_{1-5}$ - $R^{3b}$ . En una forma particular de presentación,  $R^{3b}$  se selecciona de entre H, -alquilo  $C_{1-6}$ , y arilo. Los ejemplos de tales grupos  $R^3$ , incluyen a - $OCH_3$ -, - $O-CH_2CH_3$ -, - $OCH(CH_3)_2$ -, - $O(CH_2)_2CH_3$ -, - $O(CH_2)_3CH_3$ -, - $OCH_2CH(CH_3)_2$ -, -O-fenilo, y -O-bencilo. En otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{0-5}$ -O-alquilen  $C_{0-5}$ - $R^{3b}$ , en donde,  $R^{3b}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , y en otra forma de presentación,  $R^3$  es -O-alquilo  $C_{1-5}$ .

En otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{1-5}$ -S-alquilen  $C_{1-5}$ - $R^{3b}$ , y en una forma particular de presentación  $R^{3b}$  es H, tal como cuando  $R^3$  es - $CH_2-S-CH_2CH_3$ . En otra forma de presentación,  $R^3$  es -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, tal como fenilo, bencilo, y -( $CH_2$ )<sub>2</sub>-fenilo.

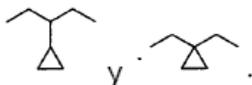
X es -alquilen  $C_{1-12}$ -, en donde, por lo menos una porción - $CH_2$ - en el alquilen, se encuentra reemplazado con una porción - $NR^{4a}-C(O)-$  ó - $C(O)-NR^{4a}$ -. Así, de este modo, X puede ser -alquilen  $C_{1-}$  alquilen  $C_{1-}$  alquilen  $C_{2-}$ -, alquilen  $C_{3-}$ -, alquilen  $C_{4-}$ -, alquilen  $C_{4-}$ -, alquilen  $C_{5-}$ -, alquilen  $C_{6-}$ -, alquilen  $C_{7-}$ -, alquilen  $C_{8-}$ -, alquilen  $C_{9-}$ -, alquilen  $C_{10-}$ -, alquilen  $C_{12-}$ -, ó -alquilen  $C_{12-}$ -, con por o menos una porción  $CH_2$  encontrándose, separada.  $R^{4a}$  se selecciona de entre H, -OH, y - $C_{1-4}$ alquil. En una forma de presentación,  $R^{4a}$  es H. Cada átomo de carbono, en la porción alquilen  $C_{1-12}$ , puede encontrarse sustituida uno o más grupos  $R^{4b}$ .  $R^{4b}$  se selecciona de entre -alquilen  $C_{0-5}$ - $COOR^{4c}$ -, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -alquilen  $C_{0-1}$ - $CONH_2$ -, -alquilen  $C_{1-2}$ -OH-, -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ -, 1H-indol-3-ilo, bencilo, e hidroxibencilo, en donde  $R^{4c}$  es H ó -alquilo  $C_{1-4}$ .

En una forma de presentación, los átomos de carbono, en alquilen  $C_{1-12}$ , se encuentran insustituídos, es decir, no hay grupos  $R^{4b}$ . En otra forma de presentación, un átomo de carbono, se encuentra sustituido con un grupo  $R^{4b}$ ; y en otra forma de presentación, 1 ó 2 átomos de carbono, se encuentran sustituidos con uno o dos grupos  $R^{4b}$ . En una forma de presentación,  $R^{4b}$  es -alquilen  $C_{0-5}$ - $COOR^{4c}$ -, en donde  $R^{4c}$  es H ó -alquilo  $C_{1-4}$ . Los ejemplos de tales grupos  $R^{4b}$ , incluyen a -COOH-, - $CH_2COOH$ -, -( $CH_2$ )<sub>2</sub>COOH-, y  $CH_2COOCH_3$ . En otra forma de presentación,  $R^{4b}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ -, como por ejemplo - $CH_3$  ó - $CH(CH_3)_2$ -. En una forma de presentación,  $R^{4b}$  es -alquilen  $C_{0-1}$ - $CONH_2$ -, como por ejemplo, - $CH_2-CONH_2$  ó -( $CH_2$ )<sub>2</sub>- $CONH_2$ -. En todavía otra forma de presentación,  $R^{4b}$  es -alquilen  $C_{1-2}$ -OH-, como por ejemplo  $CH_2-OH$ . En una forma de presentación,  $R^{4b}$  es 1H-indol-3-ilo, bencilo, ó hidroxibencilo.

Adicionalmente, además, una porción - $CH_2$ - en X, puede encontrarse reemplazada con un grupo seleccionado de entre -cicloalquilen  $C_{4-8}$ -, - $CR^{4d}=CH$ -, y - $CH=CR^{4d}$ -.  $R^{4d}$  se selecciona de entre - $CH_2$ -tiofeno y fenilo. En una forma de presentación, ninguna de las porciones - $CH_2$ - se encuentra reemplazada. En otra forma de presentación, una porción - $CH_2$ - en X, se encuentra reemplazada con -cicloalquilen  $C_{4-8}$ -, como por ejemplo, ciclohexileno. En otra forma de presentación, una porción - $CH_2$ -, se encuentra reemplazada con - $CH=CR^{4d}$ -, en donde,  $R^{4d}$  es - $CH_2$ -tiofeno, tal como - $CH_2$ -tiofen-2-ilo.

Cada alquilo y cada arilo, en  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ , y  $R^{4d}$ , pueden encontrarse sustituidos con 1 a 7 átomos de fluro, y el término

"alquilo", pretende incluir grupos alquilen divalentes, tal como aquél que se encuentra presente en -alquilen  $C_{0-5}$ - $COOR^{4c}$ -, por ejemplo. Se tomará debida nota, en cuanto al hecho de que, el grupo  $R^{4b}$ , porción -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ -, pretende incluir a un -cicloalquilo  $C_{3-7}$ -, enlazado a la cadena X-alquilen  $C_{1-12}$  mediante un enlace tal como un -cicloalquilo  $C_{3-7}$ -, el cual se encuentra directamente unido a la cadena, tal y como se ilustra abajo, a continuación:



En una forma de presentación, una a cuatro porciones - $CH_2$ -, se encuentran reemplazadas con porciones - $NR^{4a}-C(O)-$  ó - $C(O)-NR^{4a}$ -; y en otra forma de presentación una porción - $CH_2$ -, se encuentra reemplazada, cuyos ejemplos incluyen a: - $C(O)NH$ -, - $NHC(O)-$ -, y - $CH_2-NHC(O)-$ -. En una forma de presentación, X es - $C_{1-6}$ alquilen  $C_{1-6}$  y una a cuatro porciones - $CH_2$ -, se encuentran reemplazadas con una porción - $NR^{4a}-C(O)-$  ó - $C(O)-NR^{4a}$ -; y en otra forma de presentación, X es -alquilen  $C_{1-4}$ - y una o dos porciones - $CH_2$ -, se encuentran reemplazadas. En una forma de presentación, X es -alquilen  $C_{1-4}$ - y una porción - $CH_2$ -, se encuentra reemplazada. En otra forma de presentación, X es -alquilen  $C_{1-}$  y una porción - $CH_2$ -, se encuentra reemplazada, es decir, X es - $NR^{4a}-C(O)-$  ó -

- C(O)-NR<sup>4a</sup>-, como por ejemplo, -C(O)-NH-. Cuando una o más porciones -CH<sub>2</sub>-, en -alquileo C<sub>1-12</sub>-, se encuentra reemplazada con una porción -NR<sup>4a</sup>-C(O)- ó -C(O)-NR<sup>4a</sup>-, las porciones reemplazadas, pueden ser contiguas o no contiguas. En una forma particular de presentación, las porciones reemplazadas, son contiguas. Los grupos ejemplares de X, incluyen a los siguientes, los cuales representan: los ejemplos, en donde, una o más porciones -CH<sub>2</sub>-, se encuentran reemplazadas con porciones -NR<sup>4a</sup>-C(O)- ó -C(O)-NR<sup>4a</sup>-, los ejemplos, en donde -las porciones -CH<sub>2</sub>-, se encuentran reemplazadas con un grupo seleccionado de entre -cicloalquileo C<sub>4-12</sub>-, -CR<sup>4d</sup>=CH-, y -CH=CR<sup>4d</sup>-; y los ejemplos en donde, los átomos de carbono, en el grupo -alquileo C<sub>1-12</sub>-; se encuentran sustituidos con uno o más grupos R<sup>4b</sup>:
- 5 -alquileo C<sub>1</sub>- reemplazado con una o dos porciones -CH<sub>2</sub>-:  
 10 -C(O)NH-  
 -NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>2</sub>- reemplazado con una porción -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-  
 15 -CH<sub>2</sub>-C(O)NH-  
 -CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-C(O)NH-  
 -CH(COOH)-NHC(O)-  
 -CH(CH<sub>2</sub>COOH)-NHC(O)-  
 -CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH]-NHC(O)-  
 20 -CH(CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>)-NHC(O)-  
 -CH(CH<sub>3</sub>)-NHC(O)-  
 -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-NHC(O)-  
 -CH(CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>)-NHC(O)-  
 -CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>]-NHC(O)-  
 25 -CH(CH<sub>2</sub>-OH)-NHC(O)-  
 -CH(bencil)-NHC(O)-  
 -CH(4-hidroxibencil)-NHC(O)-  
 -CH(1H-indol-3-il)-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>2</sub>- reemplazado con dos porciones -CH<sub>2</sub>-:  
 30 -C(O)NH-NHC(O)-  
 -CH=C(-CH<sub>2</sub>-tiofen-2-il)-C(O)NH-  
 -alquileo C<sub>3</sub>- reemplazado con una porción -CH<sub>2</sub>- :  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NH-  
 35 -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-NC(O)-  
 -CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-NHC(O)-  
 -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 40 -alquileo C<sub>3</sub>- reemplazado con dos porciones -CH<sub>2</sub>-:  
 -NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>4</sub>- reemplazado con una porción -CH<sub>2</sub>-:  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHC(O)-  
 -C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-  
 45 -alquileo C<sub>4</sub>- reemplazado con dos porciones -CH<sub>2</sub>-:  
 -C(O)NH-CH(bencil)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -C(O)NH-CH(bencil)-CH<sub>2</sub>-C(O)NH-  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -CH(bencil)-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 50 -CH(1H-indol-3-il)-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>4</sub>- reemplazado con tres porciones -CH<sub>2</sub>-:  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-  
 -CH<sub>2</sub>-N(OH)C(O)-ciclohexilen-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>5</sub>- reemplazado con dos porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 55 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-NHC(O)-  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)N(OH)-CH<sub>2</sub>-  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(COOH)-NHC(O)-  
 -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 60 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-  
 -CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>6</sub>- reemplazado con dos porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHC(O)-  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(COOH)-NHC(O)-  
 65 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(COOH)-NHC(O)-

- alquileo C<sub>6</sub>- reemplazado con tres porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>6</sub>- reemplazado con cuatro porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-
- 5 -alquileo C<sub>7</sub>- reemplazado con dos porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHC(O)-  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH(COOH)-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>7</sub>- reemplazado con tres porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-
- 10 -alquileo C<sub>7</sub>- reemplazado con cuatro porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-  
 -CH<sub>2</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>8</sub>- reemplazado con tres porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-
- 15 -alquileo C<sub>8</sub>- reemplazado con cuatro porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>9</sub>- reemplazado con una o dos porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>9</sub>- reemplazado con cuatro porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-
- 20 -alquileo C<sub>10</sub>- reemplazado con cuatro porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-  
 -alquileo C<sub>11</sub>- reemplazado con tres porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NHC(O)-CH<sub>2</sub>-NHC(O)-
- 25 -alquileo C<sub>11</sub>- reemplazado con cuatro porciones -CH<sub>2</sub>- :  
 -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-

En una forma particular de presentación, X es -alquileo C<sub>1-6</sub>- con una o dos porciones -CH<sub>2</sub>-, encontrándose reemplazadas con -NHC(O)- ó -C(O)NH-, y en otra forma de presentación, X es -alquileo C<sub>1-4</sub> con una porciones -CH<sub>2</sub>- encontrándose reemplazadas. En otra forma de presentación, X se selecciona de entre -C(O)NH-, -NHC(O)-, y -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-. En todavía otra forma de presentación, X es -C(O)NH-.

R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>, -NH-1alquilen C<sub>0-1</sub>-P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, -alquilen C<sub>0-2</sub>-CHR<sup>5g</sup>-COOH, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5h</sup>-CHR<sup>5i</sup>-COOH, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-S-SR<sup>5j</sup>. Cada alquilo y cada arilo, en R<sup>5</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluro, en donde, el término "alquilo" pretende incluir a grupos alquileo divalentes tales como aquéllos que se encuentran presentes en -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup> y -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, por ejemplo. Cada arilo y heteroarilo, en R<sup>5</sup>, puede encontrarse sustituido con 1 a 3 grupos -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-4</sub>, -alquino C<sub>2-4</sub>, -CN, halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -fenilo, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>. Adicionalmente, además, cada uno de los grupos alquilo, alqueno y alquino, anteriormente sustituidos, arriba, puede encontrarse sustituido con 1 a 5 átomos de fluro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a "cada (grupo) alquilo," "cada (grupo) arilo" y "cada (grupo) heteroarilo", en R<sup>5</sup>, los términos incluyen, también, a cualesquiera grupos alquilo, arilo y heteroarilo, los cuales puedan encontrarse presentes en las porciones R<sup>5a-5j</sup>, R<sup>5aa</sup>, R<sup>5ab</sup>, R<sup>5ba</sup>, R<sup>5bb</sup>, R<sup>5bc</sup>, R<sup>5ca</sup>, R<sup>5da</sup>, R<sup>5db</sup>, R<sup>5ea</sup>, R<sup>5eb</sup>, R<sup>5ec</sup>, R<sup>5fa</sup>, y R<sup>5fb</sup>.

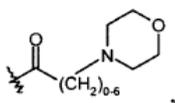
En una forma de presentación, R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>. R<sup>5a</sup> es H ó -C(O)-R<sup>5aa</sup>. El grupo R<sup>5aa</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-heteroarilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>0-6</sub>-piperazin-CH<sub>3</sub>, -CH[N(R<sup>5ab</sup>)<sub>2</sub>]-aa, en donde aa, es una cadena lateral de aminoácidos, -2-pirrolidina -alquilen-C<sub>0-6</sub>-OR<sup>5ab</sup>, -O-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, ó -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>. El grupo R<sup>5ab</sup> es, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-6</sub>. En una forma de específica de presentación, R<sup>5a</sup> es H, por ejemplo R<sup>5</sup> puede ser -SH ó -CH<sub>2</sub>SH. En otra forma de presentación, R<sup>5a</sup> es -C(O)-R<sup>5aa</sup>, y R<sup>5aa</sup> -alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos ejemplares -alquilo C<sub>1-6</sub>, incluyen a -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Así, de este modo, los ejemplos de R<sup>5</sup>, incluyen a -SC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>SC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una forma de presentación, R<sup>5a</sup> se selecciona de entre H y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una forma de presentación, R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, en donde R<sup>5a</sup> es -C(O)-R<sup>5aa</sup>, y R<sup>5aa</sup> es -alquilen C<sub>0-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Los grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> ejemplares, incluyen al ciclopentilo y al ciclohexilo. Así, de este modo, los ejemplos de R<sup>5</sup>, incluyen al -CH<sub>2</sub>SC(O)-ciclopentilo, al -CH<sub>2</sub>SC(O)-ciclohexilo, y al -CH<sub>2</sub>SC(O)-CH<sub>2</sub>-ciclopentilo. En otra forma de presentación, R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, en donde, R<sup>5a</sup> es -C(O)-R<sup>5aa</sup>, y R<sup>5aa</sup> es -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo. En una forma específica de presentación, el arilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, tal como tal como -O-alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos arilo ejemplares, incluyen a fenilo y -fenil-OCH<sub>3</sub>. Así, de este modo, los ejemplos de R<sup>5</sup>, incluyen al -CH<sub>2</sub>SC(O)-fenilo y al -CH<sub>2</sub>SC(O)-fenil-OCH<sub>3</sub>. En todavía otra forma de presentación, R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>,

en donde,  $R^{5a}$ , es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -alquilen  $C_{0-6}$ - heteroarilo. Los ejemplos heteroarilo ejemplares, incluyen al furanilo, al tienilo y al piridinilo. Así, de este modo, los ejemplos de  $R^5$  incluyen a:  $-CH_2SC(O)-2$ -piridina  $-CH_2SC(O)-3$ -piridina y  $-CH_2SC(O)-4$ -piridina.

5 En otra forma de presentación, es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -alquilen  $C_{0-6}$ -morfolina:

10



15

de una forma más particular,  $-C(O)$ -alquilen  $C_{1-3}$ -morfolina. Así, de este modo, los ejemplos de  $R^5$  incluyen a la  $-CH_2S-C(O)CH_2$ -morfolina y a la  $-CH_2SC(O)(CH_2)_2$ -morfolina. En otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -alquilen  $C_{0-6}$ -piperazin- $CH_3$ . Así, de este modo, los ejemplos de  $R^5$  incluyen a la  $-CH_2S-C(O)(CH_2)_2$ -piperazin- $CH_3$ .

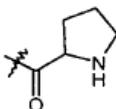
20

En una forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es  $-CH[N(R^{5ab})_2]$ -aa, en donde, aa es una cadena lateral de aminoácidos. Así, por ejemplo, la cadena lateral de aminoácidos, podría ser  $-CH(CH_3)_2$ , la cadena lateral de valina,  $-CH_2CH(CH_3)_2$  (cadena lateral de leucina),  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$  (cadena lateral de isoleucina),  $-CH_2COOH$  (cadena lateral de ácido aspártico),  $-(CH_2)_2COOH$  (cadena lateral de ácido glutámico),  $-CH(OH)(CH_3)$  (cadena lateral de treonina), -bencil (cadena lateral de fenilalanina), -4-hidroxibencil (cadena lateral de tirosina), y  $-(CH_2)_2SCH_3$  (cadena lateral de metionina). Así, de este modo, los ejemplos de  $R^5$ , incluyen a  $-CH_2SC(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH_2COOH$ ,  $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH(OH)(CH_3)$ ,  $-CH_2SC(O)-CH(NH_2)$ -bencilo,  $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-4$ -hidroxibencilo, y  $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-(CH_2)_2SCH_3$ .

25

En todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -2-pirrolidina:

30



35

Así, de este modo, un ejemplo de  $R^5$ , es  $-CH_2S-C(O)-2$ -pirrolidina.

40

En todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -alquilen- $C_{0-6}$ - $OR^{5ab}$ . En una forma de presentación,  $R^{5ab}$  es H, de tal forma que,  $R^{5a}$  es  $-C(O)$ -alquilen  $C_{0-6}$ -OH. En otra forma de presentación,  $R^{5ab}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , de tal forma que,  $R^{5a}$  es  $-C(O)$ -alquilen  $C_{0-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo,  $R^5$  puede ser  $-CH_2SC(O)-OCH_2CH_3$ . En todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -O-alquilen  $C_{0-6}$ -arilo. En todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -alquilen  $C_{1-2}$ -OC(O)-alquilo  $C_{1-6}$ ; y en otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -alquilen  $C_{1-2}$ -OC(O)-alquilenarilo  $C_{0-6}$ ; y en todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $SR^{5a}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-C(O)-R^{5aa}$ , y  $R^{5aa}$  es -O-alquilen  $C_{1-2}$ -OC(O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo,  $R^5$  es  $-CH_2SC(O)O-CH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$ .

45

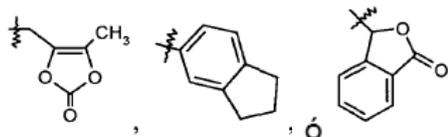
50

En una forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$ . La porción  $R^{5b}$  es H, -OH,  $-OC(O)R^{5ba}$ ,  $-CH_2COOH$ , -O-bencilo, -piridilo, ó  $-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$ .  $R^{5ba}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo,  $-OCH_2$ -arilo (como por ejemplo,  $-OCH_2$ -fenilo),  $-CH_2O$ -arilo (como por ejemplo,  $-CH_2O$ -fenilo), ó  $-NR^{5bb}R^{5bc}$ . Las porciones  $R^{5bb}$  y  $R^{5bc}$  se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ . En una forma de presentación,  $R^{5b}$  es -OH ó  $-OC(O)R^{5ba}$ , en donde,  $-R^{5ba}$  es  $-C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ .  $R^{5c}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , ó  $-C(O)-R^{5ca}$ , en donde,  $R^{5ca}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo, ó heteroarilo. En una forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$  y  $R^{5c}$  es H. En una forma específica de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$ , en donde,  $R^{5b}$  es -OH y  $R^{5c}$  es H, por ejemplo,  $R^5$  puede ser  $-C(O)N(OH)H$  ó  $-CH_2C(O)N(OH)H$ . En otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$  en donde,  $R^{5b}$  es  $-OC(O)R^{5ba}$ ,  $R^{5ba}$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $R^{5c}$  es H. Así, de este modo, los ejemplos de  $R^5$ , incluyen a  $-C(O)N[OC(O)CH_3]H$  y  $-C(O)N[OC(O)C(CH_3)_3]H$ . En todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$  y ambas  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$ , son H, por ejemplo,  $R^5$  puede ser  $-C(O)NH_2$ . En todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$ , en donde,  $R^{5b}$  es  $-OC(O)R^{5ba}$ ,  $R^{5ba}$  es  $-OCH_2$ -arilo ó  $-CH_2O$ -arilo, y  $R^{5c}$  es H. Así, de este modo, los ejemplos de  $R^5$ , incluyen a  $-CH_2-C(O)NH[OC(O)OCH_2$ -fenilo] y  $-CH_2-C(O)N[OC(O)CH_2O$ -fenil]H. En otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$ , en donde  $R^{5b}$  es  $-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$ ,  $R^{5bb}$  y  $R^{5bc}$  son ambas -alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^{5c}$  es H, por ejemplo,  $R^5$  puede ser  $-CH_2-C(O)N[OC(S)N(CH_3)_2]H$ . En otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ - $C(O)NR^{5b}R^{5c}$ , en donde,  $R^{5b}$  es  $-CH_2COOH$  y  $R^{5c}$  es H, por ejemplo,  $R^5$  puede ser  $-C(O)NH-(CH_2COOH)$ .

65

En una forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ -NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>. La porción R<sup>5d</sup> es H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, -NR<sup>5da</sup>R<sup>5db</sup>, -CH<sub>2</sub>SH, ó -O-alquilo  $C_{1-6}$ . La porciones R<sup>5da</sup> y R<sup>5db</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ . En una forma de presentación, R<sup>5b</sup> es -OH y R<sup>5d</sup> es H, por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>-N(OH)C(O)H; y En otra forma de presentación, R<sup>5b</sup> es -OH y R<sup>5d</sup> es -alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>-N(OH)C(O)CH<sub>3</sub>. En otra forma de presentación, R<sup>5b</sup> es H y R<sup>5d</sup> es -CH<sub>2</sub>SH, por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser -alquilen  $C_{0-1}$ -NHC(O)CH<sub>2</sub>SH, por ejemplo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>SH ó -CH<sub>2</sub>NHC(O)-CH<sub>2</sub>SH.

En todavía otra forma de presentación,  $R^5$  es -NH-alquilen  $C_{0-1}$ -P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>. La porción R<sup>5e</sup> es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-3}$ -arilo, -C1-3alquilen  $C_{1-3}$ -heteroarilo, -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -CH(CH<sub>3</sub>)-O-C(O)R<sup>5ea</sup>,



El grupo R<sup>5ea</sup> es -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -NR<sup>5eb</sup>R<sup>5ec</sup>, ó -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>. R<sup>5eb</sup> y R<sup>5ec</sup> se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , y -alquilen  $C_{1-3}$  arilo (como por ejemplo, bencilo). R<sup>5eb</sup> y R<sup>5ec</sup> pueden también tomarse conjuntamente para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-. En una forma de presentación, R<sup>5e</sup> es H, por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser -NH-CH<sub>2</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>.

En una forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ -P(O)OR<sup>5c</sup>R<sup>5f</sup>. La porción R<sup>5f</sup> es H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, -alquilen  $C_{1-3}$ -NR<sup>5fa</sup>R<sup>5fb</sup>, ó -alquilen  $C_{1-3}$ -(aril)-alquilen  $C_{0-3}$ -NR<sup>5fa</sup>R<sup>5fb</sup>. Los grupos R<sup>5fa</sup> y R<sup>5fb</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ . En una forma de presentación, R<sup>5e</sup> es H, como por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser -alquilen  $C_{0-3}$ -P(O)(OH)R<sup>5f</sup>.

En una forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-2}$ -CHR<sup>5g</sup>-COOH. La porción R<sup>5g</sup> es H, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -alquilenarilo  $C_{1-3}$ , ó -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>. En una forma de presentación, R<sup>5g</sup> es -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, como por ejemplo R<sup>5</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>-CH-[CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>]-COOH. En otra forma de presentación, R<sup>5g</sup> es H, por ejemplo R<sup>5</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>COOH.

En una forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ -C(O)NR<sup>5h</sup>-CHR<sup>5i</sup>-COOH. La porción R<sup>5h</sup> es H ó -alquil  $C_{1-4}$ . La porción R<sup>5i</sup> es H, -alquilo  $C_{1-4}$ , ó -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo. En una forma de presentación, R<sup>5h</sup> es H y R<sup>5i</sup> es -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, y el arilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, tales como -OH, por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser -C(O)NH-CH(CH<sub>2</sub>-fenil-OH)(COOH).

En otra forma de presentación,  $R^5$  es -alquilen  $C_{0-3}$ -S-SR<sup>5j</sup>, y la porción R<sup>5j</sup> es -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, ó -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH. Los ejemplos de tales grupos R<sup>5</sup>, incluyen a -alquilen  $C_{0-3}$ -S-S-CH<sub>3</sub>, -alquilen  $C_{0-3}$ -S-S-fenilo, y -alquilen  $C_{0-3}$ -S-S-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-COOH.

R<sup>6</sup> se selecciona de entre -alquilo  $C_{1-6}$ , -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C<sub>1-6</sub>alquilen-O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, -alquilen  $C_{0-3}$ -heteroarilo, y -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ . En una forma particular de presentación, R<sup>6</sup> se selecciona de entre -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo y -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ . Cada alquilo y cada arilo, en R<sup>6</sup> se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluro, en donde el término "alquilo" pretende incluir a grupos alquilenos divalentes tal como aquéllos que se encuentran presentes en -alquilen  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , por ejemplo. Adicionalmente, además, cada arilo y heteroarilo, en R<sup>6</sup>, puede encontrarse sustituido con 1 a 3 grupos -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilenilo  $C_{2-4}$ , -alquilenilo  $C_{2-4}$ , -CN, halo, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -S(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ , -fenilo, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo  $C_{1-6}$ , ó -N(C<sub>1-6</sub>alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>. Adicionalmente, además, cada uno de los grupos anteriormente mencionados, arriba, consistentes en los grupos alquilo, alquilenilo y alquilenilo, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluro.

En una forma de presentación, R<sup>6</sup> es -alquilo  $C_{1-6}$ , como por ejemplo, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>. Tal y como se ha anotado, anteriormente, arriba, cada alquilo, en R<sup>6</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluro. Los ejemplos de tales tipos de grupos R<sup>6</sup>, opcionalmente fluro-sustituidos, incluyen a los grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>.

En otra forma de presentación, R<sup>6</sup> es -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En todavía otra forma de presentación, R<sup>6</sup> es -alquilen  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, por ejemplo, -OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

En una forma de presentación, R<sup>6</sup> es -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, como por ejemplo, fenilo, bencilo, -CH<sub>2</sub>-bifenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo y -CH<sub>2</sub>-naftalen-1-ilo. El arilo, puede encontrarse sustituido con 1 a 3 sustituyentes. Así, de este modo, otros ejemplos de R<sup>6</sup>, incluyen a grupos monosustituidos tales como metilbencilo, clorobencilo, fluorobencilo, fluorofenilo,

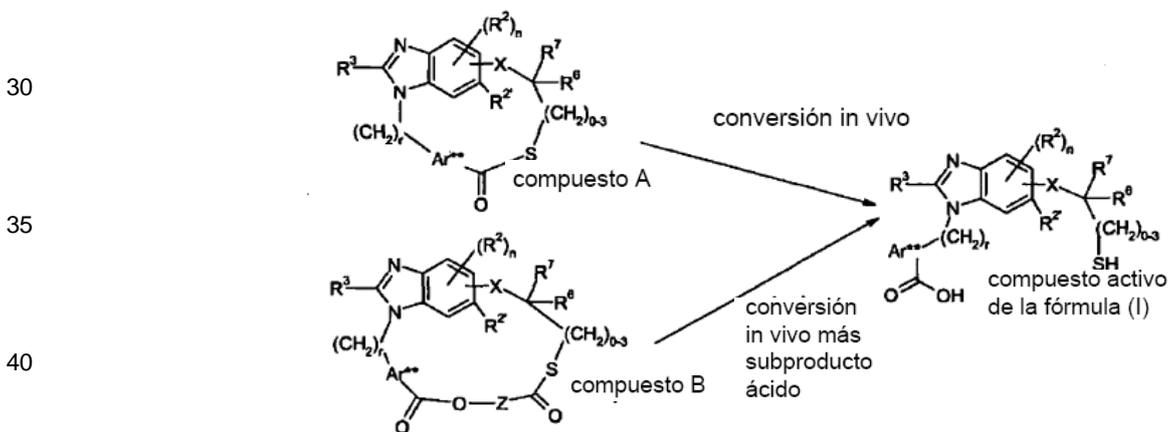
bromobencilo, yodobencilo, -bencil-CF<sub>3</sub>, 2-trifluorometil-bencilo, -bencil-CN, y -bencil-NO<sub>2</sub>; y grupos di-sustituídos, tales como di-clorobencilo y difluorobencilo. Cada arilo, puede encontrarse sustituido con 1 a 7 átomos de fluro. Así, de este modo, otros ejemplos de R<sup>6</sup> incluyen al pentafluorobencilo.

5 En una forma particular de presentación, R<sup>6</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1-6</sub> y -alquilen C<sub>0-3</sub>aril (por ejemplo, bencilo).

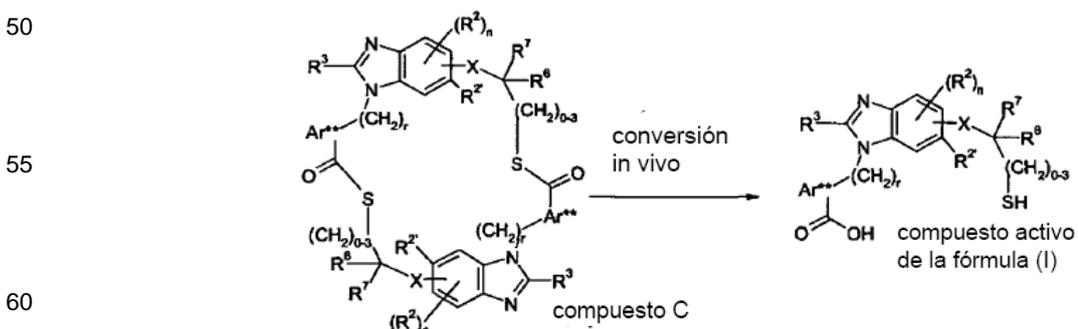
En una forma de presentación, R<sup>6</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-heteroarilo, como por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-piridilo, -CH<sub>2</sub>-furanilo, -CH<sub>2</sub>-tienilo, y -CH<sub>2</sub>-tiofenilo. En otra forma de presentación, R<sup>6</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, como por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, ciclo-pentilo, -CH<sub>2</sub>-ciclo-pentilo, -ciclohexilo, y -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo.

R<sup>7</sup> es H ó se toma conjuntamente con R<sup>6</sup>, para formar -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>. En una forma de presentación, R<sup>7</sup> es H. En otra forma de presentación, R<sup>7</sup> se toma conjuntamente con R<sup>6</sup>, para formar -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, como por ejemplo ciclo-pentilo.

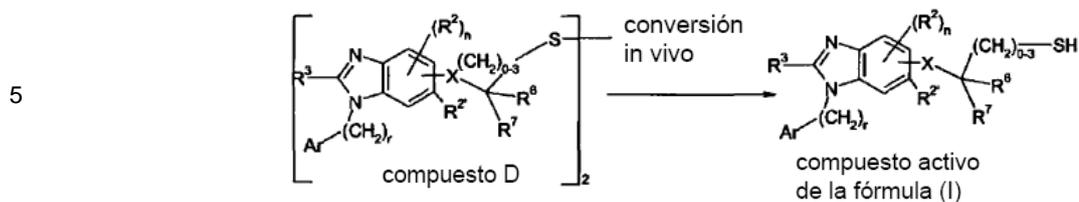
15 En otra forma particular de presentación, la invención, proporciona un compuesto activo de la fórmula I, en donde, R<sup>1</sup> es COOH y R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-SH. Tales tipos de compuestos, pueden formarse a partir del correspondiente compuesto (compuesto A), el cual contiene un enlace tioéster, el cual puede segmentarse in vivo, para formar las porciones -COOH (R<sup>1</sup>) y -alquilen C<sub>0-3</sub>-SH (R<sup>5</sup>). Otro compuesto correspondientemente en concordancia (compuesto B, en donde, A; es alquilen C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con una o dos porciones, tales como hidroxilo, fenilo, carboxilo), contiene ambos, un grupo éster y un grupo tioéster, los cuales, de una forma similar, pueden segmentarse in vivo, pero el cual libera, también, un ácido fisiológicamente aceptable, tal como un α-hidroxiácido (Z es -CH<sub>2</sub>-), un β-hidroxiácido (Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), ácido (R)-2-hidroxi-propiónico o ácido láctico (Z es -CH(CH<sub>3</sub>)-), ácido (R)-hidroxifenilacético ó ácido mandélico (Z es -CH(fenil)-), ácido salicílico (Z es -fenil-), ácido 2,3-dihidroxisuccínico ó ácido tartárico (Z es -CH[CH(OH)(COOH)]-), ácido cítrico (Z es -C[CH<sub>2</sub>COOH]<sub>2</sub>-), ó bis-hidroxi-ácidos ó tris-hidroxi-ácidos.



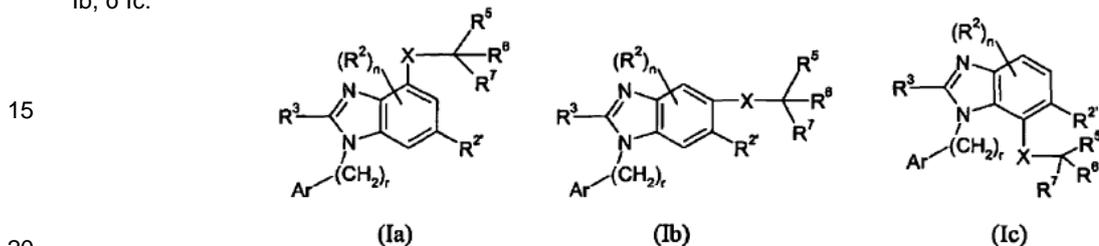
45 Todavía otro compuesto correspondientemente en concordancia (compuesto C), es una forma dímica del compuesto A, que contiene, así, de este modo, dos enlaces tioéster, los cuales pueden ambos segmentarse in vivo, para forma dos porciones activas, que contienen, cada una de ellas, las porciones -COOH (R<sup>1</sup>) y -alquilen C<sub>0-3</sub>-SH (R<sup>5</sup>).



Otra forma de presentación de la invención, proporciona un compuesto activo de la fórmula I, en donde, R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>0-3</sub>-SH. Éste puede estar formado a partir de un compuesto (compuesto D), el cual es un dímero del compuesto:

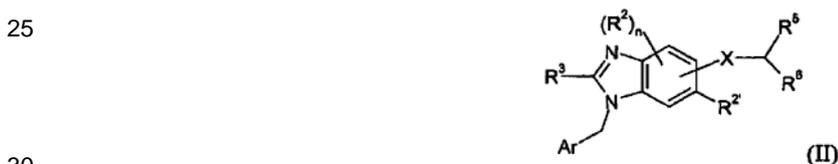


10 En una forma particular de presentación, el compuesto de la fórmula I es la especie personificada en la fórmula Ia, Ib, ó Ic:



20 en donde Ar, r, n, R<sup>2c</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>3</sup>, X, y R<sup>3'</sup> son tal y como éstas se definen para la fórmula I.

En una forma particular de presentación, el compuesto de la fórmula I, es la especie personificada en la fórmula II:

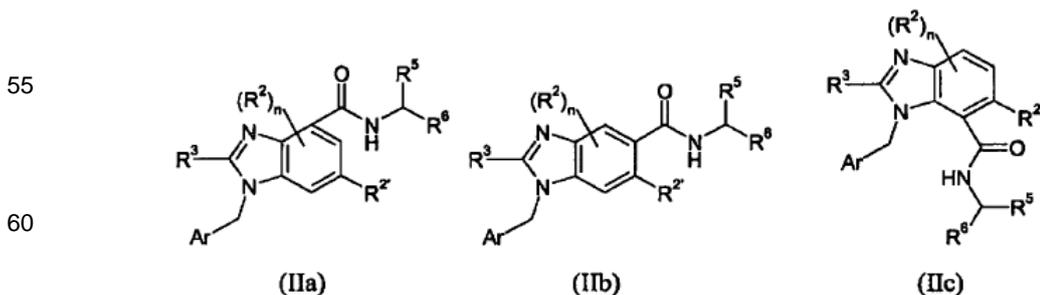


30 en donde : Ar es un grupo seleccionado de entre:



40 R<sup>1</sup> se selecciona de entre -COOH y tetrazol-5-ilo; n es 0, ó n es 1 y R<sup>c</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> se selecciona de entre H y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1-10</sub> y -alquilen C<sub>0-5</sub>-O-alquilen C<sub>1-5</sub>-H; X es -alquilen C<sub>1-2</sub>, en donde, una porción -CH<sup>2</sup>, en el alquilen, se encuentra reemplazada con una porción -NR<sup>4a</sup>-C(O)- ó -C(O)-NR<sup>4a</sup>-, en donde, R<sup>4a</sup> se selecciona de entre H, -OH, y -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup> y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, en donde, R<sup>5a</sup> se selecciona de entre H y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5b</sup> se selecciona de entre H, -OH, y -OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>5c</sup> se selecciona de entre H y -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1-6</sub> y -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo. Cualquiera de estas porciones, puede encontrarse opcionalmente sustituida, de la forma que se ha indicado en la descripción para la fórmula I.

50 En una forma particular de presentación, el compuesto de la fórmula II es la especie personificada en la fórmula IIa, IIb, IIc:

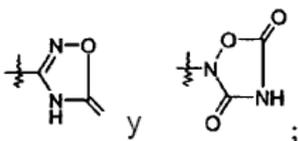


65 en donde Ar, n, R<sup>2c</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5-6</sup>, son tal y como éstas se definen para la fórmula II.

En una forma particular de presentación, X es -C(O)-NH-. En otro aspecto, esta forma de presentación tiene la fórmula IA, i.e., Inc., II, i.e., i.e., ó Inc.

- 5 En otra forma particular de presentación, R<sup>1</sup> se selecciona de entre -COOH, -NhsO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1d</sup>, -SO<sub>2</sub>OH, -C(O)NhsO<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, -P(O)(OH)<sup>2</sup>, -CN, -O-CH(R<sup>1e</sup>)-COOH, tetrazol-5-ilo,

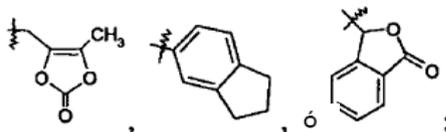
10



- 15 en donde R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, y R<sup>1e</sup>, son tal y como éstas se definen para la fórmula I. En una forma particular de presentación, R<sup>1</sup> se selecciona de entre -Coor<sup>1a</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1d</sup>, y tetrazol-5-ilo. En otra forma de presentación, R<sup>1</sup> se selecciona de entre -COOH, -SO<sub>2</sub>NHC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, y tetrazol-5-ilo. En otro aspecto, esta forma de presentación, tiene la fórmula Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, ó IIc.

- 20 En una forma particular de presentación, R<sup>1</sup> es -COOR<sup>1a</sup>, en donde R<sup>1a</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)OC(O)R<sup>1aa</sup>, -6alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina,

25

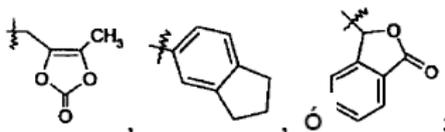


- 30 en donde R<sup>1aa</sup> es tal y como se define para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos, pueden encontrar una utilidad particular, como precursores para otros compuestos de la invención ó como intermediarios, en los procedimientos sintéticos descritos aquí, en este documento. En una forma particular de presentación, R<sup>1</sup> es -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>. En otro aspecto, estas formas de presentación, tienen la fórmula Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, ó IIc.

- 35 En una forma de presentación, R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>, -NH-C<sub>0-1</sub>alquilen-P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, -alquilen-C<sub>0-2</sub>-CHR<sup>5g</sup>-COOH, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5h</sup>-CHR<sup>5i</sup>-COOH; en donde R<sup>5a</sup> es H, R<sup>5b</sup> es -OH, R<sup>5c</sup> es H, R<sup>5d</sup> es H, R<sup>5e</sup> es H; y R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5h</sup>, R<sup>5i</sup> son tal y como éstas se definen para la fórmula I. De una forma más particular, en una forma de presentación, R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-1</sub>-SH, -alquilen C<sub>0-1</sub>-C(O)-N(OH)H, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-N(OH)-C(O)H. En otra forma de presentación, R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup> y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, en donde, R<sup>5a</sup> es H; R<sup>5b</sup> es -OH. En una forma particular de presentación, R<sup>5c</sup> es H. En otro aspecto, esta forma de presentación tiene la fórmula Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, ó IIc.

- 45 En todavía otra forma de presentación, R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>, -NH-alquilen C<sub>0-1</sub>-P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-S-SR<sup>5j</sup>; en donde R<sup>5a</sup> es -C(O)-R<sup>5aa</sup>; R<sup>5b</sup> es H, -OC(O)R<sup>5ba</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, -piridilo, ó -OC(S)NR<sup>5bb</sup>R<sup>5bc</sup>; R<sup>5e</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-C(O)R<sup>5ea</sup>,

50

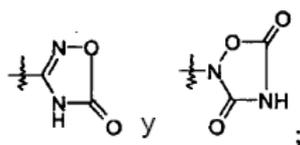


- 55 y en donde R<sup>5aa</sup>, R<sup>5ba</sup>, R<sup>5bb</sup>, R<sup>5bc</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5ea</sup>, R<sup>5f</sup>, y R<sup>5j</sup> son tal y como éstas se definen para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos, pueden encontrar una utilidad particular, como precursores de otros compuestos de la invención o como intermediarios, en los procedimientos descritos aquí, en este documento. En otro aspecto, estas formas de presentación tienen la fórmula Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, ó IIc.

- 60 En una forma particular de presentación, R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup> y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>; en donde, R<sup>5a</sup> se selecciona de entre H y -C(O)-C<sub>1-6</sub>alquilo; R<sup>5b</sup> se selecciona de entre H, -OH, y -OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>5c</sup> se selecciona de entre H y -alquilo C<sub>1-6</sub>. En otro aspecto, esta forma de presentación, tiene la fórmula Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, ó IIc.

- 65 En otra forma de presentación, R<sup>1</sup> se selecciona de entre -COOR<sup>1a</sup> en donde, R<sup>1a</sup> es H, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1d</sup>, -SO<sub>2</sub>OH, -C(O)NH-SO<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, -P(O)(OH)<sup>2</sup>, -CN, -O-CH(R<sup>1e</sup>)-COOH, tetrazol-5-ilo,

5



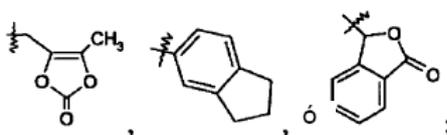
10

R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>, -NH-alquilen C<sub>0-1</sub>-P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, -alquilen C<sub>0-2</sub>-CHR<sup>5g</sup>-COOH, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5h</sup>-CHR<sup>5i</sup>-COOH; R<sup>5a</sup> es H, R<sup>5b</sup> es -OH, R<sup>5c</sup> es H, R<sup>5d</sup> es H, R<sup>5e</sup> es H; y R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5h</sup>, R<sup>5i</sup> son tal y como éstas se definen para la fórmula I. En otra forma particular de presentación, R<sup>1</sup> se selecciona de entre -COOH, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1d</sup>, y tetrazol-5-ilo; y R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SH, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)N(OH)H. En otro aspecto, estas formas de presentación, tienen la fórmula Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, ó IIc.

15

En otra forma de presentación, R<sup>1</sup> es -COOR<sup>1a</sup>, en donde, R<sup>1a</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)OC(O)R<sup>1aa</sup>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina,

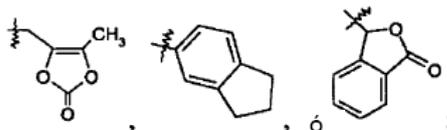
20



25

R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>, -NH-alquilen C<sub>0-1</sub>-P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-S-SR<sup>5j</sup>; en donde, R<sup>5a</sup> es -C(O)-R<sup>5aa</sup>; R<sup>5b</sup> es H, -OC(O)R<sup>5ba</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, -piridilo, ó -OC(S)NR<sup>5bb</sup>R<sup>5bc</sup>; R<sup>5e</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-C(O)R<sup>5ea</sup>,

30



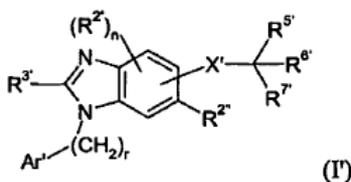
35

y en donde R<sup>5aa</sup>, R<sup>5ba</sup>, R<sup>5bb</sup>, R<sup>5bc</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5ea</sup>, R<sup>5f</sup>, y R<sup>5j</sup> son tal y como éstas se definen para la fórmula I. En otro aspecto, esta forma de presentación, tiene la fórmula Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, ó IIc.

40

Un grupo particular de compuestos de fórmula I, son aquéllos que se dan a conocer en la solicitud provisional de patente estadounidense US nº 61/007,129, registrada en fecha 11 de diciembre del 2007. Este grupo, incluye a compuestos de la fórmula (I):

45

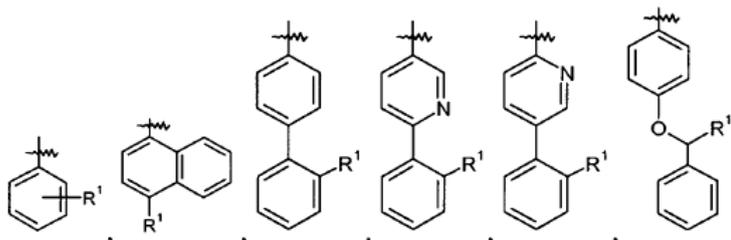


50

en donde : r es 0, 1 ó 2; Ar' es un grupo seleccionado de entre:

55

60



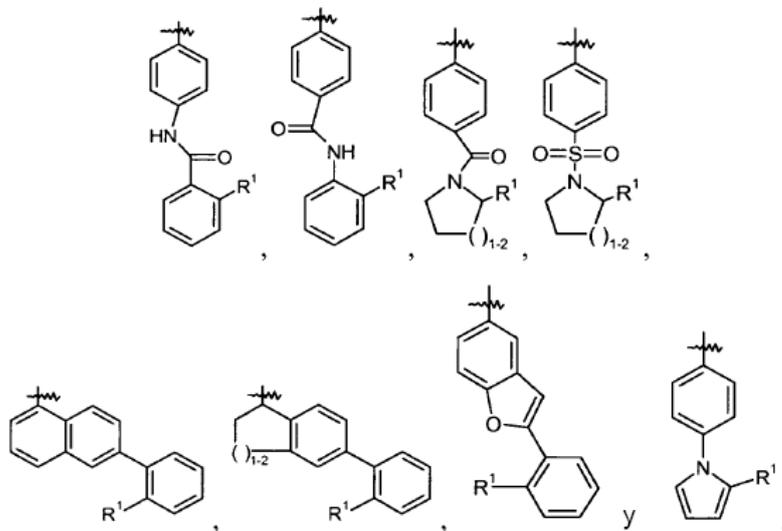
65

5

10

15

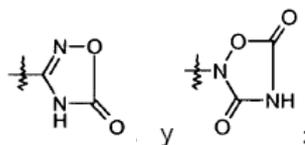
20



R<sup>1</sup> se selecciona de entre -COOR<sup>1a</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1d</sup>, -SO<sub>2</sub>OH, -C(O)NH-SO<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CN, -OCH(R<sup>1e</sup>)-COOH, tetrazol-5-ilo,

25

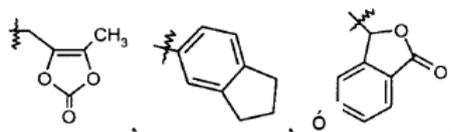
30



R<sup>1a</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CH(C<sub>1-4</sub> alquil C<sub>1-4</sub>)OC(O)R<sup>1a</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-morfolina,

35

40



45

50

55

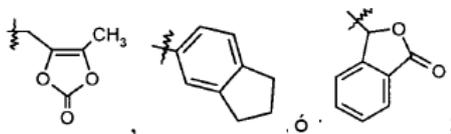
60

65

R<sup>1a'</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo, -NR<sup>1a''</sup>R<sup>1a'''</sup>, ó -CH(NH<sup>2</sup>)CH<sup>2</sup>COOCH<sup>3</sup>; R<sup>1a''</sup> y R<sup>1a'''</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y bencilo, ó éstas se toman conjuntamente como -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-; R<sup>1b</sup> es R<sup>1c</sup> ó -NHC(O)R<sup>1c</sup>; R<sup>1c</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-O- R<sup>1c'</sup>, -alquilen C<sub>1-5</sub>-NR<sup>1c'</sup>R<sup>1c''</sup>, ó -alquilen C<sub>0-4</sub>-arilo; R<sup>1c'</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>1c''</sup> y R<sup>1c'''</sup> se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó éstas se toman conjuntamente, para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N[C(O)CH<sup>3</sup>](CH<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-; R<sup>1d</sup> es H, R<sup>1c</sup>, -C(O)R<sup>1c</sup>, ó -C(O)NHR<sup>1c</sup>; R<sup>1e</sup> es -alquilo C<sub>1-4</sub> ó arilo; n es 0, 1, 2 ó 3; cada R<sup>2</sup> se seleccionan, de una forma independiente, de entre -CH<sub>2</sub>OH, halo, -NO<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilenilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>- alquilo, -CN, -C(O)R<sup>2a</sup>, -alquilen C<sub>0-5</sub>-OR<sup>2b</sup>, -alquilen C<sub>0-5</sub>-NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-heteroarilo; R<sup>2a</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, -OR<sup>2b</sup>, ó -NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>; R<sup>2b</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó -alquilen-C<sub>0-1</sub>-arilo; y R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, y -alquilen-C<sub>0-1</sub>-arilo; R<sup>2e</sup> se selecciona de entre H y R<sup>2</sup>; R<sup>3</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1-10</sub>, -alquilenilo C<sub>2-10</sub>, -alquilenilo C<sub>3-10</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C<sub>2</sub>-3alquilenilo C<sub>2-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilenilo C<sub>2-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-5</sub>-NR<sup>3a</sup>-alquilen C<sub>0-5</sub>-R<sup>3b</sup>, -alquilen C<sub>0-5</sub>-O-alquilen C<sub>0-5</sub>-R<sup>3b</sup>, -alquilen C<sub>1-5</sub>-S-alquilen C<sub>1-5</sub>-R<sup>3b</sup>, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo; R<sup>3a</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo; y R<sup>3b</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilenilo C<sub>2-4</sub>, -alquilenilo C<sub>2-4</sub>, ó arilo; X es -alquilen C<sub>1-12</sub>, en donde, por lo menos una porción -CH<sub>2</sub>-, el alquilenilo, se encuentra reemplazada con una porción -NR<sup>4a</sup>-C(O)- ó -C(O)-NR<sup>4a</sup>-, en donde, R<sup>4a</sup> se selecciona de entre H, -OH, y -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>, NH-C<sub>0-1</sub>-alquilen-P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, -alquilen-C<sub>0-2</sub>-CHR<sup>5g</sup>-COOH y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5h</sup>-CHR<sup>5i</sup>-COOH; R<sup>5a</sup> es H ó -C(O)-R<sup>5a'</sup>; R<sup>5a'</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-heteroarilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>0-6</sub>-piperazin-CH<sub>3</sub>, -CH(NH<sub>2</sub>)-aa, en donde, aa es una cadena lateral de aminoácidos, -2-pirrolidina -alquilen C<sub>0-6</sub>-OR<sup>5a'</sup>, -O-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, ó -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5a'</sup> es H ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5b</sup> es H, -OH, -OC(O)R<sup>5b'</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, -piridilo, ó -OC(S)NR<sup>5b'</sup>R<sup>5b''</sup>; R<sup>5b'</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -OCH<sub>2</sub>-arilo, -CH<sub>2</sub>O-arilo, ó -NR<sup>5b'</sup>R<sup>5b''</sup>; R<sup>5b''</sup> y R<sup>5b'''</sup> se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5c</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)-R<sup>5c'</sup>; R<sup>5c'</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, ó heteroarilo; R<sup>5d</sup> es H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, -NR<sup>5d'</sup>R<sup>5d''</sup>, -CH<sub>2</sub>SH, ó -O-alquilo C<sub>1-6</sub>;

$R^{5d'}$  y  $R^{5d''}$  se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^{5e}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-3}$ -arilo, -alquilen  $C_{1-3}$ -heteroarilo, -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , - $CH(CH_3)OC(O)R^{5e'}$ ,

5



$R^{5e'}$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -O-cicloalquilo, - $NR^{5e''}R^{5e''}$ , ó - $CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ ;  $R^{5e''}$  y  $R^{5e''}$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , y -alquilen  $C_{1-3}$ -arilo, o éstas se toman conjuntamente, para formar  $-(CH_2)_{3-6}$ ;  $R^{5f}$  es H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, -alquilen  $C_{1-3}$ - $NR^{5f'}R^{5f'}$ , ó -alquilen  $C_{1-3}$ -(aril)-alquilen  $C_{0-3}$ - $NR^{5f'}R^{5f'}$ ;  $R^{5f'}$  y  $R^{5f''}$  se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^{5g}$  es H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-3}$ -arilo, ó - $CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3$ ;  $R^{5h}$  es H ó -alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $R^{5i}$  es H, -alquilo  $C_{1-4}$ , ó -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo;  $R^{6'}$  se selecciona de entre -alquilo  $C_{1-6}$ , - $CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ , -alquilen  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{0-3}$ -arilo, -alquilen  $C_{0-3}$ -heteroarilo, y -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; y  $R^{7'}$  es H ó se toma conjuntamente con  $R^{6'}$ , para formar -cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; en donde, cada grupo  $-CH_2-$ , en  $-(CH_2)_r-$  se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre -alquilo  $C_{1-4}$  y fluoro; cada átomo de carbono, en la porción alquilen, en X, se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más grupos  $R^{4b}$  y una porción  $-CH_2-$ , en X, puede encontrarse reemplazada con un grupo seleccionado de entre -cicloalquilen  $C_{4-8}$ , - $CR^{4d}=CH-$ , y - $CH=CR^{4d}$ ; en donde in  $R^{4b}$  se selecciona de entre -alquilen  $C_{0-5}$ - $COOR^{4c}$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , - $C_{0-1}$ alquilen- $CONH_2$ , -alquilen  $C_{1-2}$ -OH, -alquilen  $C_{0-3}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , 1H-indol-3-ilo, bencilo, e hidroxibencilo, en donde,  $R^{4c}$  es H ó -alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $R^{4d}$  se selecciona de entre  $-CH_2$ -tiofeno y fenilo; ; cada alquilo y cada arilo, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a-4d}$  y  $R^{5-6}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de fluoro; cada anillo, en Ar, y cada arilo, en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^{5-6}$  se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{2-4}$ , -alquilen  $C_{2-4}$ , -CN, halo, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -S(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -S(O) $_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ , -fenilo, - $NO_2$ , - $NH_2$ , -NH-alquilo  $C_{1-6}$  y -N(alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ , en donde, cada alquilo, alquilen y alquilen, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de fluoro; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, además, los compuestos particulares de la fórmula I que son de interés, incluyen a aquéllos que se presentan en los ejemplos que se facilitan más abajo, a continuación, así como las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

## DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos, composiciones, procedimientos y procesos de la invención, los términos que siguen a continuación, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo. Adicionalmente, además, tal y como se utiliza aquí, en este documento, la formas singulares "un" y "una" y "el" (o "la"), incluyen las correspondientes formas del plural, a menos que, el contexto del uso, indique claramente de otro modo. Los términos "que comprende(n)", "que incluye(n)", y "que tiene(n)", pretenden ser inclusivos, y significan que pueden haber elementos adicionales, distintos de los elementos listados.

El término "alquilo", significa un hidrocarburo saturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilo, contienen, de una forma típica, de 1 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , y alquilo  $C_{1-10}$ . Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

Cuando se pretende indicar un número específico de átomos de carbono, para un término particular utilizado aquí, en este documento, el número de átomos de carbono, se muestra acompañando al término, después de éste, de la forma subscrita. Así, por ejemplo, el término "alquilo  $C_{1-6}$ ", significa un grupo alquilo, que tiene de un 1 a 6 átomos de carbono, y el término "cicloalquilo  $C_{3-7}$ ", significa un grupo cicloalquilo, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, en donde, los átomos de carbono, se encuentran en una configuración aceptable.

El término "alquilen", significa un grupo hidrocarburo saturado, el cual puede ser lineal o ramificado. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilen, contienen, típicamente, de 0 a 12 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a alquilen  $C_{0-1}$ , alquilen  $C_{0-2}$ , alquilen  $C_{0-3}$ , alquilen  $C_{0-5}$ , alquilen  $C_{0-6}$ , alquilen  $C_{1-2}$ , y alquilen  $C_{1-12}$ . Los grupos alquilen representativos, incluyen, por ejemplo,, a metileno, etano-1,2-dietilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y por el estilo. Se entenderá el hecho de que, cuando el término alquilen, incluye cero carbonos, tal como -alquilen  $C_{0-1}$  ó -alquilen  $C_{0-5}$ , tales tipos de términos, pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir que, el grupo alquilen, no se encuentra presente, excepto para un enlace covalente que une a los grupos, separados mediante el término alquilen.

El término "alquiltio", significa un grupo monovalente de la fórmula -S-alquilo, en donde, alquilo, es tal y como se define aquí, en este documento. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupo alquiltio, contienen,

típicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a S-alquilo C<sub>1-4</sub> y –S-alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos alquiltio representativos, incluyen, por ejemplo, a etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, s-butiltio y tert.-butiltio.

5 El término "alquenilo", representa un grupo hidrocarburo monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, y que tiene, por lo menos, un átomo de carbono, y de una forma típica, 1, 2 ó 3 enlaces (eslabones) dobles, carbono – carbono. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos alquenilo, contienen, típicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a alquenilo C<sub>2-4</sub> y alquenilo C<sub>2-10</sub>. Los grupos alquenilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but.-2-enilo, y n-hex-3-enilo. El término "alquilenilo", significa un grupo alquenilo divalente, e incluye a grupos tales como alquenileno C<sub>2-3</sub>.

10 El término "alcoxi", significa un grupo monovalente de la fórmula –O-alquilo, en donde, alquilo, es tal y como se define aquí, en este documento. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alcoxi, contienen, típicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a –O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y –O-alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos alcoxi representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec.-butoxi, isobutoxi y tert.-butoxi.

20 El término "alquinilo" representa un grupo hidrocarburo monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, y que tiene, por lo menos, un átomo de carbono, y de una forma típica, 1, 2 ó 3 enlaces (eslabones) triples carbono – carbono. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquinilo, contienen de 2 a 10 átomos de carbono, como por ejemplo, alquinilo C<sub>2-4</sub> y alquinilo C<sub>3-10</sub>. Los grupos alquinilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a los grupos etinilo, n-propinilo, n-but.-2-inilo, y n-hex-3-inilo. El término "alquinileno", significa un grupo alquinilo divalente, e incluye a grupos tales como alquinileno C<sub>2-3</sub>.

25 Los residuos de aminoácidos, se designan, a menudo, como –C(O)-CHR-NH-, en donde, a la porción R, se le hace referencia como la "cadena lateral de aminoácidos". Así, de este modo, para el aminoácido valina, HO-C(O)-CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NH<sub>2</sub>, la cadena lateral, es –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. El término "cadena lateral de aminoácidos", pretende incluir las cadenas laterales para los veinte aminoácidos de origen natural: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalamina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina. Son de un interés particular, las cadenas laterales de aminoácidos no polares, tales como la isoleucina, la leucina y la valina.

35 El término "arilo", significa un hidrocarburo aromático monovalente, que tiene un anillo particular (como por ejemplo, fenilo), o anillos fusionados. Los sistemas de anillos fusionados, incluyen a aquéllos que se encuentran totalmente insaturados, como por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos arilo, contienen, típicamente, de 6 a 10 átomos de carbono, y éstos incluyen, por ejemplo, al –arilo C<sub>6-10</sub>. Los grupos arilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a fenilo, naftalen-1-ilo, y naftalen-2-ilo. El término "arileno", significa un grupo arilo divalente, tal como fenileno.

40 El término "cicloalquilo", significa un grupo hidrocarburo carboxílico, saturado, monovalente. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos cicloalquilo, contienen, de una forma típica, de 3 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a –cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y –cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Los grupos cicloalquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. El término "cicloalquileno", significa un grupo arilo divalente, tal como –cicloalquileno C<sub>4-8</sub>.

45 El término "halo", significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, la frase "que tiene la fórmula", o "que tiene la estructura", no pretende ser limitativa, y si ésta se utiliza de la misma forma que "que comprende", ésta de utiliza comúnmente.

50 El término "heteroarilo", significa un grupo aromático monovalente, que tiene un anillo individual, o dos anillos fusionados, y que contiene, en el anillo o anillos, por lo menos un heteroátomo (de una forma típica, de 1 a 3 heteroátomos), seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos de que éstos se definan de otro modo, los grupos heteroarilo, contienen, típicamente, de 5 a 10 átomos de anillo totales, y éstos incluyen, por ejemplo, a –heteroarilo C<sub>2-9</sub>. Los grupos arilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a las especies monovalentes de pirrolo, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina pirazina, piridazina, pirimidina triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina y quinoxalina, en donde, el punto de unión, es un átomo de anillo disponible, consistente en carbono ó nitrógeno.

60 El término "opcionalmente sustituido", significa el hecho de que, el grupo en cuestión, puede encontrarse sustituido o éste puede encontrarse insustituido, una o varias veces, tal como de 1 a 3 veces, o de 1 a 5 veces. Así, por ejemplo, el grupo arilo que se encuentra "opcionalmente sustituido" con 1 a 5 átomos de fluoro, puede encontrarse insustituido, o éste puede contener 1, 2, 3, 4, ó 5 átomo de fluoro.

65 El término "farmacéuticamente aceptable", se refiere a un material que no es biológicamente inaceptable, o que no es inaceptable de otro modo, cuando éste se utiliza en la invención. Así, por ejemplo, el término "portador

farmacéuticamente aceptable” (o soporte farmacéuticamente aceptable), se refiere a un material que puede incorporarse en una composición, y administrarse a un paciente, sin provocar efectos biológicos inaceptables, o que interactúa de una forma que no es inaceptable, con otros componentes de la invención. Tales tipos de material farmacéuticamente aceptables, han cumplido con los patrones Standard requeridos de los test de ensayo toxicológicos y de fabricación, e incluyen a aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos apropiados, por parte de la U.S. Food and Drug Administration,- Administración estadounidense de los alimentos y de los fármacos -.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, significa una sal preparada a partir de una base o de un ácido, que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (como por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos, para un régimen dado de dosificación). No obstante, se entenderá el hecho de que, las sales cubiertas por la invención, no necesitan ser sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de compuestos intermediarios, la cual no están previstas para la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables, pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas, farmacéuticamente aceptables, o de ácidos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, además, cuando un compuesto de la fórmula I, contiene ambos, una porción básica, o tal como una amina, piridina o imidazol, y una porción ácida, tal como un ácido carboxílico o tetrazol, pueden encontrarse formados iones híbridos y éstos se incluyen aquí, en este documento, con el término “sal”. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, manganésicas, manganosas, de potasio, de sodio, y de zinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyen a las aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo a las aminas sustituidas, las aminas cíclicas, las aminas de origen natural, y por el estilo, tales como la arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de los ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, ó yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de los ácidos hidroxilalifáticos (como por ejemplo, los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), a los ácidos monocarboxílicos alifáticos, (como por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), a los aminoácidos (como por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico), a los ácidos carboxílicos aromáticos (como por ejemplo, los ácidos benzóico, p-clorobenzóico, difenilacético, gentísico, hipúrico, y trifenilacético), a los ácidos hidroxilaromáticos (como por ejemplo, los ácidos o-hidroxibenzóico, p-hidroxibenzóico, 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), al ácido ascórbico, a los ácidos dicarboxílicos (como por ejemplo, los ácidos fumárico, maléico, oxálico y succínico), a los ácidos glucorónico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamóico, pantoténico, sulfónico (como por ejemplo, los ácidos bencenesulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, entanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, nafaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-tolueno sulfónico), y al ácido xinafóico.

El término “derivados protegidos de éste”, significa un derivado de un compuesto específico, en el cual, uno o más grupos funcionales del compuesto, se encuentran protegidos o bloqueados, contra reacciones indeseadas que se experimenten, con un grupo protector o bloqueante. Los grupos funcionales que pueden protegerse, incluyen, a título de ejemplo, a los grupos carboxílicos, amino, hidroxílicos, tiol y carbonilo. Los grupos protectores representativos, para los grupos carboxílicos, incluyen a los ésteres (tal como un éster p-metoxibencílico), a las amidas y a las hidrazidas; para los grupos amino, los carbamatos (tales como el tert.-butoxicarbonilo) y las amidas; para los grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para los grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para los grupos carbonilo, acetales y cetales. Tales tipos de grupos protectores, son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos se describen, por ejemplo, por parte de T. W. Greene y G. M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, - Grupos protectores en la síntesis orgánica, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y en las referencias citadas en dicho estudio.

El término “solvato, significa un complejo o agregado, formado por uno o más moléculas de soluto, como por ejemplo, un compuesto de la fórmula I ó una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, y una o más moléculas de un disolvente. Tales tipos de disolventes, de una forma típica, son sólidos cristalinos, que tienen un factor de relación molar, substancialmente fijo, de soluto y disolvente. Los disolventes representativos, incluyen, a título de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y por el estilo. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado, es un hidrato.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva”, significa una cantidad suficiente, como para efectuar un tratamiento, cuando ésta se administra a un paciente en necesidad de ésta, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Así, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la hipertensión, es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas de la hipertensión o para tratar la causa subyacente de la hipertensión. En una forma de presentación, una cantidad terapéuticamente efectiva, es aquella cantidad necesaria para reducir la presión sanguínea, o aquella cantidad necesaria para mantener la presión sanguínea normal. Por otro lado, el término “cantidad efectiva”, significa

una cantidad suficiente, como para obtener un resultado deseado, el cual no necesariamente sería un resultado terapéutico. Así, por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende un receptor de AT<sub>1</sub>, una "cantidad efectiva", puede ser la cantidad necesaria para antagonizar el receptor.

5 El término "tratar" o "tratamiento", tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa el tratar o el tratamiento de una enfermedad o condición o estado médico tal como la hipertensión), en un paciente, tal como un mamífero (particularmente, un humano), que incluye uno o más de los siguientes significados: (a): prevenir (evitar) que acontezca la enfermedad o condición o estado médico, tal como un tratamiento profiláctico, en un paciente; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, tal como mediante la eliminación o provocando la regresión de la enfermedad o condición o estado físico, en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica, tal como mediante el enlentecimiento o interrupción del desarrollo de la enfermedad o condición o estado en un paciente; o (d), aliviar los síntomas de la enfermedad o condición o estado físico, en un paciente. Así, por ejemplo, el término "tratar la hipertensión", incluiría el prevenir o evitar que ocurra la hipertensión, mejorar la hipertensión, suprimir la hipertensión, y aliviar los síntomas de la hipertensión (como, por ejemplo, reducir la presión sanguínea). El término "paciente", pretende incluir a aquéllos mamíferos, tales como los humanos, los cuales se encuentran en necesidad de un tratamiento o prevención de una enfermedad, los cuales se están actualmente tratando, para la prevención de una enfermedad, o tratamiento de una enfermedad específica o condición o estado médico, así, como para los tests de ensayo, en los cuales, los compuestos de la invención, se estén evaluando o se estén utilizando en un ensayo, como por ejemplo, un modelo animal.

20 La totalidad de cualesquiera otros términos, en su totalidad, utilizados aquí, en este documento, pretenden tener su significado usual, tal y como se entiende por parte de las personas usualmente experimentadas en el arte especializado de la técnica, a la cual éstos pertenecen.

## 25 PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles, utilizando los procedimientos generales que se presentan más abajo, a continuación, en los ejemplos, o mediante la utilización de otros procedimientos, reactivos, y materiales de partida, los cuales se conocen, por parte de aquéllas personas expertas en el arte usual especializado de la técnica. Si bien los procedimientos que se facilitan a continuación, pueden ilustrar una forma particular de presentación de la invención, se entenderá el hecho de que, por supuesto, pueden prepararse otras formas de presentación de la presente invención, de una forma similar, utilizando el mismo procedimiento o procedimientos similares, o mediante la utilización de otros procedimientos, reactivos y materiales de partida, que son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Se apreciará también el hecho de que, allí en donde se facilitan condiciones de procedimientos que son típicas o preferentes (es decir, las temperaturas de reacción, los tiempos, los factores de relación molar, de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), pueden utilizarse también otras condiciones, a menos de que se indique de otra forma. Mientras que, las condiciones óptimas de reacción, variarán, típicamente, envaraos parámetros, tales como los reactivos particulares, los disolventes y las cantidades utilizadas, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción apropiadas, utilizando procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, además, tal y como resultará evidente, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden ser necesarios o deseables, grupos convencionales protectores, con objeto de evitar que ciertos grupos funcionales, experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector apropiado, para una grupo funcional particular, así como las condiciones y reactivos apropiados, para la protección y desprotección de tales tipos de grupos funcionales, son bien conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores distintos de aquéllos que se ilustran en los procedimientos que se describen aquí, en este documento, en el caso en que así se desee. Así, por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, por parte de T. W. Greene y G. M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, - Grupos protectores en la síntesis orgánica -, anteriormente citado, arriba. De una forma más específica, en los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, se utilizan los siguientes esquemas y reacciones:

55 P<sup>1</sup>, representa un grupo "amino-protector", un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseadas, en un grupo amino. Los grupos amino-protectores específicos, son el tert.-butoxicarbonilo (BOC), tritilo, (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), y tert.-butildimetilsililo (TBDMS). Se utilizan técnicas estándar de protección, para eliminar el grupo protector P<sup>1</sup>. Así, por ejemplo, un grupo N-BOC, puede retirarse o eliminarse, utilizado un reactivo ácido, tal como TFA en DCM ó HCl, en 1,4-dioxano, mientras que, un grupo Cbz, puede eliminarse o retirarse, mediante el empleo de condiciones de hidrogenación catalítica, tal como H<sub>2</sub>( 1 atm.) y PD/C al 10%, en un disolvente alcohólico (H<sub>2</sub>/Pd/C)

65 P<sup>2</sup>, representa un "grupo carboxi-protector", un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseadas, en un grupo carboxi. Los grupos carboxi-

protectores apropiados, son metilo, etilo, tert.-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), tert.-butildimetilsililo (TBDMS), y difenilmetil(benzohidrido, DPM). Se utilizan técnicas y reactivos estándar de desprotección para eliminar o retirar el grupo P<sup>2</sup>, y éstas pueden variar, en dependencia de qué grupo se utiliza. Así, por ejemplo, se utiliza usualmente NaOH, cuando P<sup>2</sup> es metilo, y se utiliza usualmente un ácido tal como el TFA ó el HCl, cuando P<sup>2</sup> es tert.-butilo, y se utiliza H<sub>2</sub>/Pd/C, cuando P<sup>2</sup> es bencilo.

P<sup>3</sup>, representa un grupo “tiol-protector”, un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseables, en un grupo tiol. Los grupos tiol-protectores específicos, son los éteres y los ésteres, tales como el -C(O)CH<sub>3</sub>. Pueden utilizarse técnicas estándar de desprotección y reactivos tales como el NaOH, alquilaminas primarias, e hidrazina, para eliminar o retirar el grupo P<sup>3</sup>.

P<sup>4</sup>, representa un grupo “tetrazol-protector”, un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseables, en un grupo tetrazol. Los grupos tetrazol-protectores específicos, son el tritilo, el benzoílo y el difenilmetilo. Se utilizan técnicas estándar de desprotección y reactivos tales como el TFA en DCM ó el HCl en 1,4-dioxano, para retirar o eliminar el grupo P<sup>4</sup>.

P<sup>5</sup>, representa un grupo “hidroxi-protector”, un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseables, en un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxilo-protectores específicos, son los alquilos C<sub>1-6</sub>, los grupos sililo, incluyendo a los grupos alquil C<sub>1-6</sub>-sililo, tales como el trimetilsililo (TMS), el trietilsililo (TE), y el tert.-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) incluyendo a los grupos alconilo C<sub>1-6</sub>, tales como el formilo, el acetilo, y el pivaloílo, y los grupos acilo aromáticos, tales como los grupos benzoílo y arilmetilo, tales como el bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), el 9-fluorenilo (Fm) y el difenilmetilo (benzohidrido) DPM). Se utilizan técnicas estándar de desprotección y reactivos, con objeto de eliminar o retirar el grupo P<sup>5</sup>, y éstos pueden variar, en dependencia de qué grupo se está utilizando. Así, por ejemplo, se utiliza usualmente H<sub>2</sub>/Pd/C, cuando P<sup>5</sup> es bencilo, mientras que, se utiliza usualmente el NaOH, cuando P<sup>5</sup> es un grupo acilo.

P<sup>6</sup>, representa un grupo “sulfonamido-protector”, un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseables, en un grupo sulfonamida. Los grupos sulfonamido-protectores específicos, son el tert.-butilo y los grupos acilo. Los grupos acilo ejemplares, incluyen a los grupos acilo inferiores, alifáticos, tales como el formilo, el acetilo, el fenilacetilo, el butirilo, el isobutirilo, el valerilo, el isovalerilo, el pivonilo, y pivaloílo, y los grupos aromáticos acilo, tales como el benzoílo y el 4-acetoxibenzoílo. Se utilizan técnicas estándar de protección y reactivos, para eliminar o retirar el grupo P<sup>6</sup>, y éstos pueden variar, en dependencia de qué grupo se esté utilizando. Así, por ejemplo, se utiliza usualmente el HCl, cuando P<sup>6</sup> es tert.-butilo, mientras que, se utiliza usualmente el NaOH, cuando P<sup>6</sup> es un grupo acilo.

P<sup>7</sup>, representa un grupo “fosfato-protector”, un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseables, en un grupo fosfato ó fosfinato. Los grupos fosfato-protectores específicos, son los alquilos C<sub>1-4</sub>, arilo (como por ejemplo, fenilo, y los sustituyentes arilos (como por ejemplo, clorofenilo y metilfenilo). El grupo arilo-protector, puede representarse mediante -P(O)(OR)<sub>2</sub>, en donde, R, es un grupo protector, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> ó fenilo. Se utilizan técnicas estándar de protección y reactivos tales como la TSM-I/2,6-butidina, y el H<sub>2</sub>/Pd/C, para eliminar o retirar el grupo P<sup>7</sup>, tales como el etilo, y el bencilo, respectivamente.

Adicionalmente, además, L, se utiliza para designar un “grupo saliente”, un término que se utiliza aquí, en este documento, para significar un grupo o átomo funcional, el cual puede desplazarse mediante otro grupo o átomo funcional, en una reacción de sustitución, tal como la reacción de sustitución nucleofílica. A título de ejemplo, los grupos salientes representativos, incluyen a los grupos cloro, bromo y yodo; los grupos éster sulfónicos, tales como los grupos mesilato, triflato, tosilato, brosilato, y nosilato; y los grupos aciloxi, tales como el acetoxi y el trifluoroacetoxi.

Las bases apropiadas para su uso en estos esquemas, incluyen, a título de ilustración, y no limitativo, al carbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazobicyclo-[5,4,0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropileilamina (DIPEA), hidróxido sódico, hidróxido potásico, ter.-butóxido potásico, e hidruros metálicos.

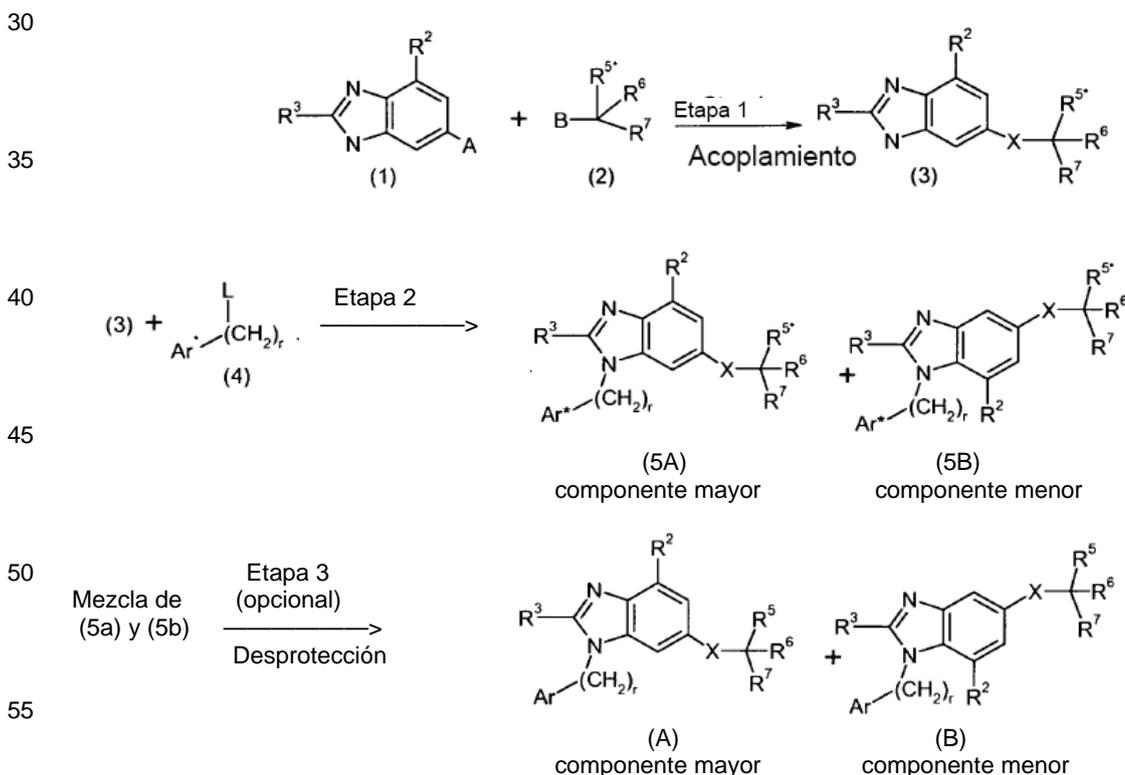
Los diluyentes o disolventes inertes apropiados, para su uso en estos esquemas, incluyen, a título de ilustración, y no limitativo, a los tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), 1,4-dioxano, metanol, etanol, y agua.

Los agentes de acoplamiento de ácido carboxílico / amina, incluyen a los hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), dicitohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-

dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), y por el estilo. Las reacciones de acoplamiento, se conducen en un diluyente inerte, en presencia de una base, y se realizan bajo condiciones convencionales de formación de enlace de amida.

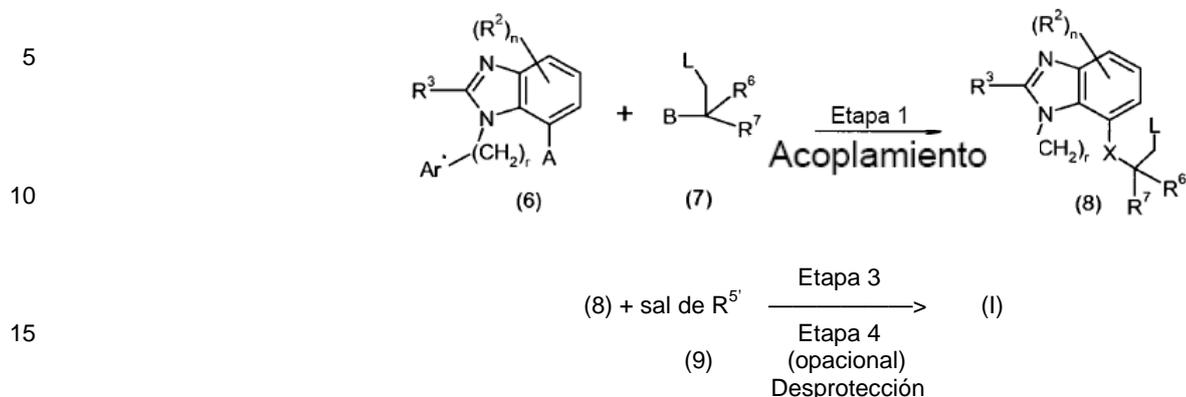
- 5 Todas las reacciones, se conducen, de una forma típica, a una temperatura que se encuentra comprendida dentro de unos márgenes comprendidos entre los aproximadamente -78°C y los aproximadamente 100°C, como, por ejemplo, a la temperatura ambiente. Las reacciones, pueden controlarse mediante la utilización de cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y / o LCMS, hasta que éstas se hayan completado. Las reacciones, pueden completarse en minutos, o éstas pueden durar horas, de una forma típica, entre 1 y 2 horas, y hasta 48 horas. Después de haberse completado, la mezcla resultante, o el producto de reacción resultante, puede tratarse adicionalmente, con objeto de obtener el producto deseado. Así, por ejemplo, la mezcla de reacción o producto de reacción resultante, puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: concentrar o repartir (por ejemplo, entre EtOAc y agua, o entre THF en EtOAc al 5%, y ácido fosfórico 1M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl<sub>3</sub>, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso, saturado, NaHCO<sub>3</sub> saturado, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5%), CHCl<sub>3</sub>, ó NaOH 1M); secado (por ejemplo, sobre MgSO<sub>4</sub>, sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ó bajo la acción de vacío); filtrado; cristalización (por ejemplo, en EtOAc y hexano); concentrándose (por ejemplo, bajo la acción de vacío); y / o purificación (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice, cromatografía flash (de evaporación instantánea), HPLC de preparación, HPLC en fase inversa, o cristalización).
- 20 A título de ilustración, los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos o profármacos, pueden prepararse mediante uno o más de los siguientes procedimientos, a título de ejemplo. Un procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención, involucra el acoplamiento del compuesto (1) y (2), seguido de reacción con el compuesto (4), con una etapa de desprotección adicional, en donde, R<sup>1\*</sup>, es una forma protegida de R<sup>1</sup>, y / o R<sup>5\*</sup>, es una forma protegida de R<sup>5</sup>, tal y como se representa en el Esquema I (R<sup>2</sup> es, de una forma típica, una porción tal como -CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es, de una forma típica, H).

Esquema I



Otro procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención, involucra el acoplamiento del compuesto (6) y (7) y, a continuación, hacer reaccionar el producto, con el compuesto (9), con un grupo de desprotección opcional, tal y como se representa en la Esquema II (n, es típicamente 0 y, R<sup>2</sup> es típicamente H).

Esquema II



20 La porción X, contiene uno o más grupos amida, y así, por lo tanto, los compuestos de la invención, pueden formarse mediante una reacción de acoplamiento, bajo condiciones convencionales de formación de enlace de amida, seguido de una etapa de desprotección, en caso necesario. En los esquemas I y II, las porciones A y B, se acoplan, para formar X, y la suma de a y b, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0 a 11. Así, de este modo, una porción, comprende un grupo amina, y una porción, comprende un ácido carboxílico, a saber, A es  $-(CH_2)_a-NH_2$  y B es  $-(CH_2)_b-COOH$  ó A es  $-(CH_2)_a-COOH$  y B es  $-(CH_2)_b-NH_2$ . Así, por ejemplo, para sintetizar un compuesto de fórmula I, en donde, X es  $-CONH-$ , A sería  $-COOH$  y B sería  $-NH_2$ . De una forma similar, A como  $-NH_2$ , y B como  $-COOH$ , se acoplarían, para formar  $-NHCO-$  como la porción X. A y B, pueden modificarse fácilmente, en el caso en el que se desee una X más larga, tanto como si ésta contiene una porción alqueno, como si ésta contiene grupos amida adicionales. Así, por ejemplo, A como  $-CH_2NH_2$  y B como  $-COOH$ , se acoplarían, para formar  $-CH_2NHCO-$ , como la porción X.

30 Se entenderá el hecho de que, los átomos de carbono, en los grupos  $-(CH_2)_a$  y  $-(CH_2)_b$ , forman el enlace o eslabón "X". Así, por lo tanto, estos átomos de carbono, pueden sustituirse con uno o más grupos R<sup>4b</sup>. Adicionalmente, además, un grupo  $-CH_2-$ , en el grupo  $-(CH_2)_a$  ó  $-(CH_2)_b$ , puede reemplazarse con un  $-cicloalquilen C_{4-8}-$ ,  $-CR^{4d}=CH-$ , ó  $-CH=CR^{4d}$ .

35 Ar\* representa Ar-R<sup>1\*</sup>, en donde, R<sup>1\*</sup>, puede representar R<sup>1</sup>, de la forma que se define aquí, en este documento, o una forma protegida de R<sup>1</sup>, de la forma que se define aquí, en este documento (por ejemplo, el  $-tetrazol-5-il-P^4$  ó el  $-C(O)O-P^2$  tal como el  $-C(O)O-$ alquilo C<sub>1-6</sub>), ó un precursor de R<sup>1</sup> (como por ejemplo,  $-CN$ , el cual se convierte, a continuación, en una forma amina, a partir de la cual se prepara la deseada R<sup>1</sup>). R<sup>5\*</sup> representa R<sup>5</sup> de la forma que se define aquí, en este documento, o una forma protegida de R<sup>5</sup>. Así, por lo tanto, cuando R<sup>1\*</sup> representa R<sup>1</sup>, y R<sup>5\*</sup> representa R<sup>5</sup>, la mezcla de reacción, se completa, después de la etapa de acoplamiento.

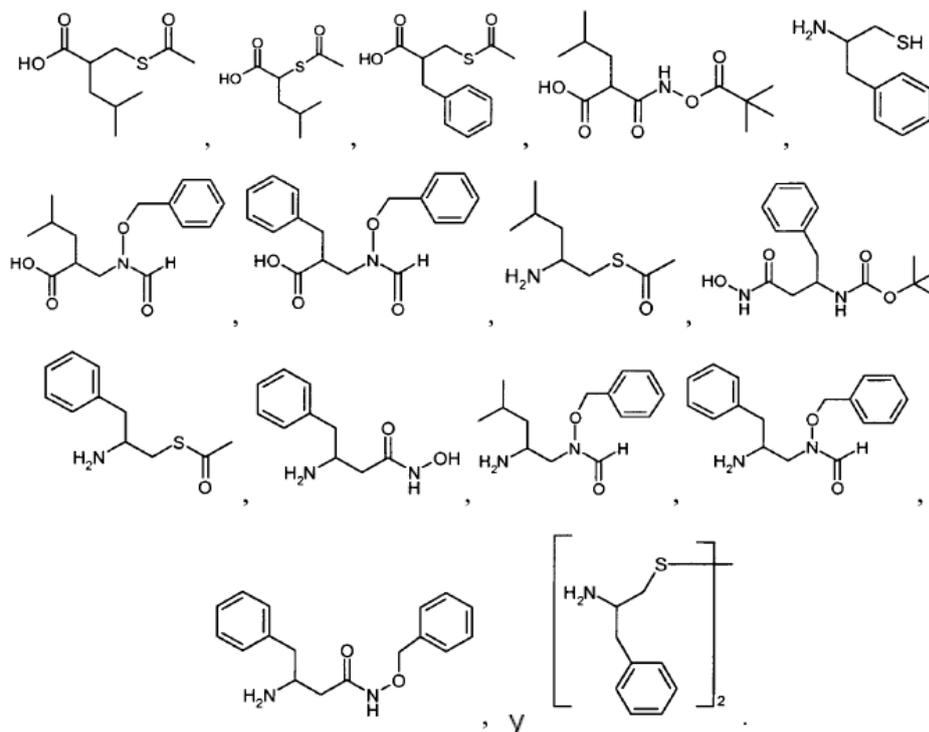
45 Por otro lado, cuando R<sup>1\*</sup> representa una forma protegida de R<sup>1</sup> y / ó R<sup>5\*</sup> representa una forma protegida de R<sup>5</sup>, una etapa subsiguiente de desprotección global o secuencial, proporcionará el compuesto no protegido. De una forma similar, cuando R<sup>1\*</sup> representa un precursor de R<sup>1</sup>, una etapa subsiguiente de conversión, produciría el compuesto deseado. Los reactivos y condiciones para la desprotección, variarán, con la naturaleza de los grupos protectores, en el compuesto. Las condiciones típicas de desprotección, cuando R<sup>5\*</sup> representa alqueno C<sub>0-3</sub>-S-P<sup>3</sup>, incluyen el tratar el compuesto con NaOH, en un disolvente alcohólico, a una temperatura de 0°C, o a la temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto no protegido. Las condiciones típicas de desprotección, cuando R<sup>1\*</sup> representa C(O)O-P<sup>2</sup>, en donde, P<sup>2</sup> se refiere a tert.-butilo, incluye el tratamiento del compuesto con TFA en DCM, a la temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto no protegido. Así, de este modo, un procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención, involucra acoplar los compuestos (1) y (2), con una etapa de desprotección opcional, cuando R<sup>1\*</sup>, es una forma protegida de R<sup>1</sup> y / ó R<sup>5\*</sup>, es una forma protegida de R<sup>5</sup>, formando así, de este modo, un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

55 Los ejemplos del compuesto (1), incluyen al ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, comercialmente disponible en el Mercado. Los ejemplos del compuesto (2) incluyen a la (R)-3-amino-N-benciloxi-4-fenilbutiramida. Los ejemplos del compuesto (4) incluyen al éster metílico del ácido 4-bromometilbenzico y al 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol. Los ejemplos del compuesto (6) incluyen al ácido 2-etoxi-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-4-carboxílico, comercialmente disponible en el mercado. Los ejemplos del compuesto (7) incluyen al clorhidrato de 1-clorometil-3-metilbutilamina. El compuesto 9, es una forma de sal del sustituyente R<sup>5</sup> ó R<sup>5\*</sup>, como por ejemplo, el tioacetato de potasio. Los materiales de partida y los reactivos, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien, éstos pueden sintetizarse rápidamente, o bien éstos pueden sintetizarse fácilmente, mediante procedimientos que son bien conocidos en el arte especializado de la

técnica, o bien éstos pueden sintetizarse también, mediante los procedimientos que se describen posteriormente, abajo, a continuación, y mediante los procedimientos descritos en los ejemplos.

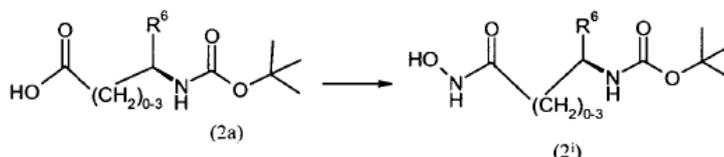
Preparación del compuesto (2)

El compuesto (2), se sintetiza fácilmente, mediante las siguientes técnicas, que se encuentran descritas en la literatura, como por ejemplo, en Neustadt et al. (1994) J. Med. Chem. 37:2461-2476 y Moree et al. (1995) J. Org. Chem. 60: 5157-69, así como también mediante la utilización de los procedimientos ejemplares, los cuales se facilitan abajo, a continuación. Los ejemplos del compuesto (2), representados sin quiralidad, incluyen a:



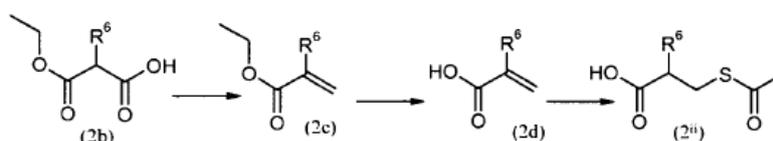
Puesto que, el compuesto (2), tiene un centro quiral, podría ser deseable el sintetizar un estereoisómero particular, y los ejemplos son de la forma que sigue a continuación.

Preparación de un compuesto de aminohidroxamato quiral (2<sup>i</sup>)



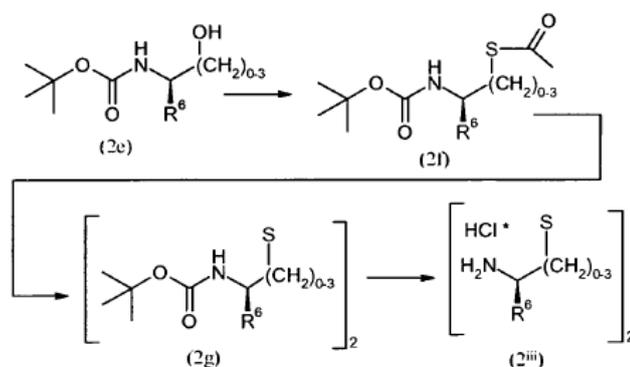
Una base tal como la consistente en DIPEA, y un agente de acoplamiento tal como EDC, se añaden a una solución del compuesto (2a) en DMF, que contiene HOBt y clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla, es agita a la temperatura ambiente, hasta que se haya completado la reacción y, a continuación, ésta se concentra, bajo la acción del vacío. El material resultante, se distribuye ente THF en EtOAc al 5% y EtOAc en ácido fosfórico 1M. La capa orgánica, se recolecta y se lava, con una base, tal como NaOH 1M. La capa acuosa alcalina, se acidifica, a continuación, (por ejemplo, con ácido fosfórico 1M), y se extrae con EtOAc. La capa orgánica, se evapora y, el residuo, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar el compuesto (2<sup>i</sup>). Los ejemplo del compuesto (2<sup>a</sup>), incluyen al ácido (R)-3-tert.-butoxicarbonilamino-4-fenilbutírico.

Preparación del compuesto de ácido sulfanílico (2<sup>ii</sup>)



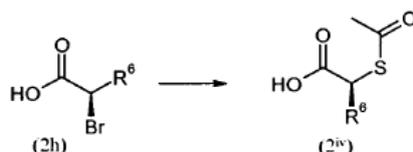
Se procede a mezclar un compuesto (2b) con dietilamina y éste se enfría en un baño de hielo. Se procede, a continuación, a añadir una solución acuosa de formaldehído (37%) y, la mezcla, se agita, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de ~ 2 horas, se calienta a la temperatura ambiente, y se agita durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla se extrae con éter, se lava, se seca, y se evapora hasta secado, para proporcionar el compuesto (2c). El compuesto (2c), se disuelve, a continuación, en 1,4-dioxano, y se procede a añadir una solución de NaOH 1M. La mezcla, se agita a la temperatura ambiente, hasta que se haya completado la reacción. Se procede, a continuación, a eliminar el disolvente, mediante la acción del vacío y, el residuo, se lava con EtOAc, y se acidifica a un pH ~1, con HCl concentrado. A continuación, el producto, se extrae con EtOAc, se seca, y se evapora hasta secado, para proporcionar el compuesto (2d). El compuesto (2d), se combina con ácido tiolacético (10 ml), y la mezcla, se agita, a una temperatura de 80°C, hasta que se haya completado la reacción y, a continuación, ésta se concentra hasta secado, para proporcionar el compuesto (2<sup>ii</sup>), el cual se disuelve en tolueno, y se concentra, para eliminar cualesquiera trazas de ácido tiolacético. Los ejemplos de (2b), incluyen al éster monoetilico del ácido 2-bencilmalónico (R<sup>6</sup> = bencilo), y éter monoetilico del ácido 2-isobutilmalónico (R<sup>6</sup> = isobutilo).

#### Preparación del compuesto dímero aminosulfidrilo quiral (2<sup>iii</sup>)



Se procede a añadir azodicarboxilato de diisopropilo, a una solución de trifetilfosfina en un disolvente tal como el consistente en THF, enfriado en un baño de hielo. La solución, se agita, y se añade el compuesto (2e) y ácido tiolacético. En primer lugar, se procede a agitar la mezcla, a una temperatura de 0°C y, a continuación, a la temperatura ambiente, hasta que se haya completado la reacción. La mezcla, se separa, se diluye con EtOAc, y se lava. La fase orgánica, se seca y, el filtrado, se evapora hasta secado. El material resultante, se somete a cromatografía flash (de evaporación instantánea), para proporcionar el compuesto (2f). Se procede a disolver el compuesto (2f) en un disolvente apropiado, seguido de la adición de una base, tal como la consistente en LiOH 1M. Se procede a hacer burbujear aire, a través de la solución, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, seguido de la adición de disolvente. La mezcla, se agita a la temperatura ambiente, hasta que se haya completado la reacción. A continuación, se procede a acidificar la solución, a un pH ~5, por ejemplo, con ácido acético. El precipitado, se filtra, y se lava, produciendo el compuesto (2g) como un sólido, el cual se suspende en MeCN y, a continuación, éste se concentra bajo la acción del vacío. El material recuperado, se disuelve en HCl 4M en 1,4 dioxano, y se agita a la temperatura ambiente, hasta que se haya completado la reacción. A continuación, se procede a concentrar la mezcla, bajo la acción de presión reducida, y ésta se tritura con EtOAc. El producto, se filtra, se lava y se seca al vacío, para proporcionar el compuesto (2<sup>iii</sup>). Los ejemplos del compuesto (2e), incluyen al éster tert.-butílico del ácido (R)-1-bencil-2-hidroxiethyl)carbámico.

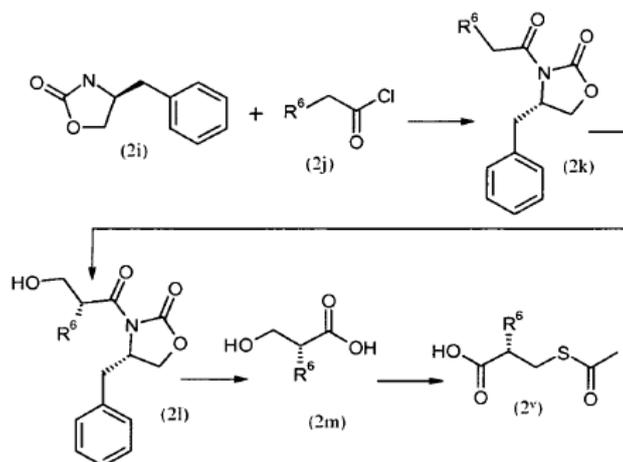
#### Preparación del compuesto ácido sulfanílico quiral (2<sup>iv</sup>)



El compuesto (2h), se forma procediendo a disolver un compuesto tal como el consistente en D-leucina (para R<sup>6</sup> = isobutilo, por ejemplo) en Vd. 3M (acuoso), y se procede a enfriar a una temperatura de 0°C. Se añade una solución de nitrito sódico en agua y, la mezcla, se agita a una temperatura de 0°C, hasta que se haya completado la reacción

(~ 2,5 horas). A continuación, se procede a extraer la mezcla con EtOAc, ésta se lava, se seca, se filtra y concentra, para proporcionar el compuesto (2h). El compuesto (2h), se combina con triacetoato potásico y DMF y, la mezcla, se agita a la temperatura ambiente, hasta que se haya completado la reacción. Se procede a añadir agua y, a continuación, se extrae la mezcla, se lava, se seca, se filtra y concentra, para proporcionar el compuesto (2<sup>v</sup>). El producto, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. Los ejemplos del compuesto (2h), incluyen al ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico. Los ejemplos del compuesto (2<sup>v</sup>), incluyen al ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico.

#### Preparación del compuesto ácido sulfanílico quiral (2<sup>v</sup>)

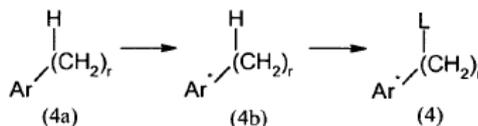


El compuesto (2i), (S)-4-bencil-2-oxazolidinona, se encuentra, típicamente, comercialmente disponible en el mercado. El compuesto (2j), se encuentra también, típicamente, comercialmente disponible en el mercado, o éste puede sintetizarse fácilmente. Así, por ejemplo, el R<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-COOH (por ejemplo, el ácido isocapróico ó el ácido 3-fenilpropiónico), se disuelve en cloruro de metilo, y se añade cloruro de tionilo. La mezcla, se agita a la temperatura ambiente, hasta que la reacción se haya completado y, a continuación, ésta se concentra, para proporcionar el compuesto (2j). Los ejemplos del compuesto (2j), incluyen al cloruro de 4-metilpentanoilo y al cloruro de 3-fenilpropionilo.

Se procede a disolver el compuesto (2i) en un disolvente apropiado, y se enfría, (a una temperatura de ~-78°C), bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade n-butil-litio en hexano, mediante procedimiento de goteo, y se procede a agita, seguido de la adición del compuesto (2j), también, mediante procedimiento de goteo. La mezcla, se agita a una temperatura de ~-78°C, y a continuación, ésta se calienta, a una temperatura de 0°C. Se procede, a continuación, a añadir NaHCO<sub>3</sub> saturado y, la mezcla, se calienta a la temperatura ambiente. La mezcla, se extrae, se lava, se seca, y se concentra, para proporcionar el compuesto (2k). El compuesto (2k), se disuelve en DCM, y se agita, a una temperatura de 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno. Se procede, a continuación, a añadir tetracloruro de titanio 1M, seguido de 1,3,5-tioxano, todos ellos, en disolventes apropiados. A continuación, se procede a añadir un segundo equivalente de tetracloruro de titanio 1M y, la mezcla, se agita a una temperatura de 0°C, hasta que la reacción se haya completado. Se procede, a continuación, a extinguir la mezcla, con cloruro amónico saturado. Después, se añaden los disolventes apropiados, se procede a extraer la fase acuosa, y las capas orgánicas se combinan, se secan, se filtran, y se concentran, para proporcionar el compuesto (2 l), el cual, a continuación, se purifica, mediante cromatografía sobre gel de sílice, o este se utiliza en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional. El compuesto (2 l), se disuelve en un disolvente al cual se le añade peróxido de hidrógeno 9 M en agua, seguido de la adición, mediante procedimiento de goteo, de hidróxido de litio monohidratado 1,5 M en agua. A continuación, se procede a calentar la mezcla, a la temperatura ambiente, y se agita. De una forma opcional, puede añadirse hidróxido potásico y, la mezcla, calentarse a una temperatura de 60°C, y a continuación, enfriarse a la temperatura ambiente. A este complejo, se le añade una solución acuosa de sulfito sódico, seguido de la adición de agua y de cloroformo. Se procede, a continuación, a extraer la capa acuosa, y ésta se acidifica y se extrae otra vez. La capa orgánica, se lava, se seca, se filtra, y se rotovaporiza, para proporcionar el compuesto (2m). Se procede a disolver trifosfina, en una cantidad apropiada de disolvente, y se enfría, a una temperatura de 0°C (mediante un baño de hielo). A continuación, se procede a añadir azodicarboxilato de diisopropilo, mediante procedimiento de goteo, y se agita la mezcla. Después, el compuesto (2m) y ácido tioacético, disueltos en un disolvente apropiado, se añaden, a la mezcla, mediante procedimiento de goteo. Después de haberse realizado la adición, la mezcla, se retira del baño de hielo, y se agita a la temperatura ambiente, hasta que se haya completado la reacción (en un transcurso de tiempo de ~ 3,5 horas), ésta se concentra y, a continuación, se distribuye, repartiéndola. A continuación, la capa orgánica, se extrae y, los extractos acuosos combinados, se lavan, se acidifican y se extraen. Después, la capa

orgánica, se lava otra vez, se seca, se filtra, y se rotovaporiza, para proporcionar el compuesto (2<sup>v</sup>). Los ejemplos del compuesto (2<sup>v</sup>), incluyen al ácido (S)-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanóico.

#### Preparación del compuesto (4)

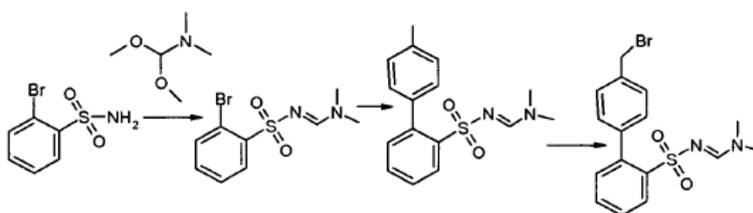


El material de partida (4a), puede prepararse utilizando procedimientos sintéticos, los cuales se encuentran reportados en la literatura especializada, como por ejemplo, en Duncia et al. (1991) J. Org. Chem. 56: 2395-400, y en las referencias que se citan en dicho trabajo. De una forma alternativa, el material de partida, en forma protegida (4b), puede encontrarse comercialmente disponible en el mercado. Mediante la utilización de material de partida no protegido, (4b), comercialmente disponible en el mercado, el grupo R<sup>1</sup>, en primer lugar, se protege, para formar un intermediario protegido (4b), a continuación, se procede a añadir el grupo saliente (L), para formar el compuesto (4), por ejemplo, mediante una reacción de halogenación. Así, por ejemplo, una reacción de bromación de un grupo metilo del N-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol, se encuentra descrita en Chao et al. (2005) J. Chinese Chem. Soc. 52:539-544. Adicionalmente, además, cuando Ar\* tiene un grupo -CN, éste puede convertirse, subsiguientemente, en el grupo tetrazolilo deseado, el cual puede protegerse. La conversión del grupo nitrilo, se realiza fácilmente, mediante la reacción con una azida apropiada, tal como la azida sódica, la azida de trialkilestaño (de una forma particular, la azida de tributilestaño) o la azida de triarilestaño. El compuesto (4), cuando Ar tiene una de las fórmulas remanentes, se sintetiza fácilmente, utilizando técnicas similares u otros procedimientos, tal y como es conocido en el arte especializado de la técnica.

Los procedimientos ejemplares del compuesto (4), incluyen a los siguientes. Se procede a agitar una solución del material de partida (4a), y cloruro de tionilo, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla, se concentra, bajo la acción del vacío, para proporcionar un producto sólido, el cual se disuelve en un disolvente apropiado, y después, éste, se enfría (a una temperatura de -0°C). Se procede, a continuación, a añadir tert.-butóxido de potasio. Después de haberse completado la reacción, la mezcla, se distribuye (se divide), y la capa orgánica se lava, se seca, se filtra, y se concentra, para proporcionar el compuesto (4b). De una forma alternativa, se procede a añadir HCl a la solución del material de partida (4a), y un disolvente, tal como el metanol. La mezcla, se calienta a reflujo, se agita hasta que se haya completado la reacción (en un transcurso de tiempo de ~48 horas) y, a continuación, ésta se concentra. El material recuperado, se seca bajo la acción del vacío, para obtener el intermediario (4b). El intermediario (4b), peróxido de benzoílo, y N-bromosuccinimida, se disuelven en CCl<sub>4</sub> ó benceno, y se procede a calentar a reflujo. La mezcla, se agita, hasta que se haya completado la reacción, ésta se enfría a la temperatura ambiente, se filtra, y se concentra bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se cristaliza en éter dietílico y hexano, o éste se somete a cromatografía flash (de evaporación instantánea), para proporcionar el compuesto (4).

Los ejemplos de (4a) incluyen al ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico, al ácido 2-fluoro-4-metilbenzóico, y al ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzóico. Los ejemplos de (4b) incluyen al N-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol.

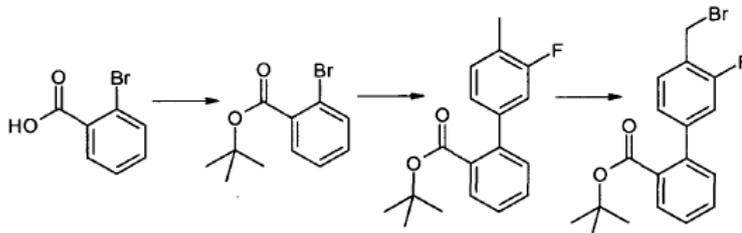
El compuesto (4a), en donde, R<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>NHR<sup>1d</sup>, puede sintetizarse del siguiente modo:



El material de partida, 2-bromobenceno-1-sulfonamida, se encuentra comercialmente disponible en el mercado. La reacción de la 2-bromobenceno-1-sulfonamida en un disolvente, tal como el DMF, con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, seguido de la a adición de hidrógenosulfato sódico, proporciona la 2-bromo-N-[1-dimetilaminomet-(E)-iliden]benzenosulfonamida. Este compuesto, se hace reaccionar con ácido 4-metilfenilborónico, para proporcionar la 1-dimetilaminomet-(E)-ilidenamida del ácido 4'-metilbifenil-2-sulfónico y, a continuación, se añade la porción -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-L, por ejemplo, mediante una reacción de halogenación, para formar el compuesto (4).

El compuesto (4), en donde, la porción Ar, se encuentra sustituida, puede sintetizarse del siguiente modo:

5



10

15

El material de partida, ácido 2-bromobenzóico, se encuentra comercialmente disponible en el mercado. La reacción de ácido 2-bromobenzóico, en un disolvente apropiado, con alcohol tert.-butílico, DCC y DMAP, proporciona el éster tert.-butílico del ácido 2-bromo-benzóico. Este compuesto, se hace reaccionar con el ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico, para proporcionar el éster tert.-butílico del ácido 3'-fluoro-4'-metil-bifenil-2-carboxílico, y, a continuación, se añade la porción  $-(CH_2)_r-L$ , por ejemplo, mediante una reacción de halogenación, para formar el compuesto (4).

20

Los ejemplos del compuesto (4), incluyen al éster tert.-butílico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico, al éster metílico del ácido 4-bromometil-2-fluorobenzóico, al 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol, al éster metílico del ácido 4-bromometil-2,3-difluorobenzóico; a la tert.-butilamida del ácido 4'-formil-bifenil-2-sulfónico; al éster tert.-butílico del ácido 4'-aminometilbifenil-2-carboxílico; y al éster tert.-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

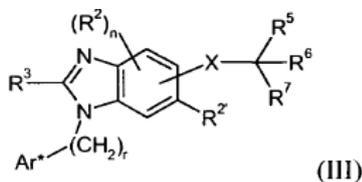
25

En caso deseado, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I, pueden prepararse procediendo a poner en contacto una forma de ácido libre ó de base libre del compuesto de la fórmula I, con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

30

Algunos intermediarios descritos aquí, en este documento, según se cree, son nuevos, y, correspondientemente en concordancia, tales tipos de compuestos, se proporcionan como aspectos adicionales de la invención, incluyendo, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas III, IV, y V, y sales de éstos:

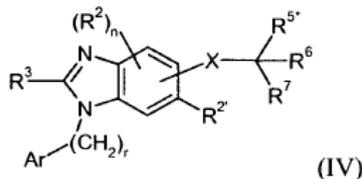
35



40

en donde  $Ar^*$  es  $Ar-R^{1*}$ ;  $Ar$ ,  $r$ ,  $n$ ,  $R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R^3$ ,  $X$ , y  $R^{5-7}$ , son tal y como éstas se definen para la fórmula I; y  $R^{1*}$ , se selecciona de entre  $-C(O)O-P^2$ ,  $-SO_2O-P^5$ ,  $-SO_2NH-P^6$ ,  $-P(O)(O-P^7)_2$ ,  $-OCH(CH_3)-C(O)O-P^2$ ,  $-OCH(aril)-C(O)O-P^2$ , y tetrazol-5-il- $P^4$ ; en donde,  $P^2$ , es un grupo carboxi-protector,  $P^4$ , es un grupo tetrazol-protector,  $P^5$ , es un grupo hidroxilo-protector,  $P^6$ , es un grupo a sulfonamido-protector y  $P^7$ , es un grupo fosfato-protector o un grupo fosfinato-protector;

45

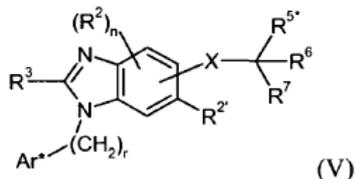


50

en donde  $Ar$ ,  $r$ ,  $n$ ,  $R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R^3$ ,  $X$ , y  $R^{6-7}$ , son tal y como éstas se definen para la fórmula I;  $R^{5*}$ , se selecciona de entre -alquilen  $C_{0-3}-S-P^3$ , -alquilen  $C_{0-3}-C(O)NH(O-P^5)$ , -alquilen  $C_{0-3}-N(O-P^5)-C(O)R^{5d}$ , -alquilen  $C_{0-1}-NHC(O)CH_2S-P^3$ , -NH-alquilen  $C_{0-1}-P(O)(O-P^7)_2$ , -alquilen  $C_{0-3}-P(O)(O-P^7)-R^{5f}$ , -alquilen  $C_{0-2}-CHR^{5g}-C(O)O-P^2$  y -alquilen  $C_{0-3}-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-C(O)O-P^2$ , y -alquilen  $C_{0-3}-S-S-P^3$ ; y  $R^{5d-i}$ , son tal y como éstas se definen para la fórmula I; en donde,  $P^2$  es un grupo carboxi-protector,  $P^3$ , es un grupo tiol-protector,  $P^5$  es un grupo hidroxilo-protector, y  $P^7$ , es un grupo fosfato-protector o un grupo fosfinato-protector; y

55

60



65

en donde Ar\* es Ar-R<sup>1\*</sup>; Ar, r, n, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, X, y R<sup>6-7</sup>, son tal y como éstas se definen para la fórmula I; R<sup>1\*</sup>, se selecciona de entre -C(O)O-P<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>OP<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NH-P<sup>6</sup>, -P(O)(O-P<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)-C(O)O-P<sup>2</sup>, -OCH(aril)-C(O)O-P<sup>2</sup>, y tetrazol-5-il-P<sup>4</sup>; R<sup>5\*</sup> se selecciona de entre -alquilen C<sub>0-3</sub>-S-P<sup>3</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NH(O-P<sup>5</sup>), -alquilen C<sub>0-3</sub>-N(O-P<sup>5</sup>)-C(O)R<sup>5d</sup>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-NHC(O)CH<sub>2</sub>S-P<sup>3</sup>, -NH-alquilen C<sub>0-1</sub>-P(O)(O-P<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P(O)(O-P<sup>7</sup>)-R<sup>5f</sup>, -alquilen C<sub>0-2</sub>-CHR<sup>5g</sup>-C(O)O-P<sup>2</sup> y -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5h</sup>-CHR<sup>5i</sup>-C(O)O-P<sup>2</sup>, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-S-S-P<sup>3</sup>; y R<sup>5d-1</sup>, son tal y como éstas se definen para la fórmula I; en donde, P<sup>2</sup>, es un grupo carboxi-protector, P<sup>3</sup>, es un grupo tiol-protector, P<sup>4</sup>, es un grupo tetrazol-protector, P<sup>5</sup>, es un grupo hidroxilo-protector, P<sup>6</sup>, es un grupo sulfonamido-protector, y P<sup>7</sup>, es un grupo fosfato-protector o un grupo fosfinato-protector. Así, de este modo, otro procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención, involucra el proceder a desproteger un compuesto de la fórmula III, IV ó V. Todos los grupos protectores mencionados, se definen en la reivindicación 22.

Otros detalles adicionales referentes a las condiciones específicas de reacción y a otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención, o intermediarios de éstos, se describen en los ejemplos que se facilitan posteriormente, más abajo, a continuación.

## UTILIDAD

Los compuestos de la presente invención, poseen una actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, del tipo 1 (AT<sub>1</sub>). En una forma de presentación, los compuestos de la invención, son selectivos, para la inhibición del receptor AT<sub>1</sub> sobre el receptor ST<sub>2</sub>. Los compuestos de la invención, poseen, también, actividad de inhibición de neprililina (NEP), es decir que, los compuestos, son aptos para inhibir la actividad enzima – sustrato. En otra forma de presentación, los compuestos, no exhiben una actividad inhibitoria significativa, en la enzima de conversión de la angiotensina.

Una medición de la afinidad de un compuesto, para el receptor AT<sub>1</sub>, es la constante inhibitoria (K<sub>i</sub>), para unirse al receptor AT<sub>1</sub>. El valor pK<sub>i</sub>, es el logaritmo negativo de base 10, de la constante K<sub>i</sub>. Una medición de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad NEP, es la concentración inhibitoria (IC<sub>50</sub>), la cual es la concentración de un compuesto, la cual resulta en la inhibición máxima-media, de la conversión de un sustrato, mediante la enzima NEP. El valor pIC<sub>50</sub>, es el logaritmo negativo de base 10, de la IC<sub>50</sub>. Los compuestos de la invención, los cuales tienen ambas, la actividad antagonizante del receptor AT<sub>1</sub>, y la actividad inhibitoria de la enzima NEP, son de un interés particular, incluyendo aquéllas que exhiben un pK<sub>i</sub>, en el receptor AT<sub>1</sub>, mayor o igual, a aproximadamente un valor de 5,0, y que exhiben un valor de pIC<sub>50</sub>, para la NEP, mayor o igual a 5,0.

En una forma de presentación, los compuestos de interés, tienen un valor de pK<sub>i</sub>, (para unirse) al receptor de AT<sub>1</sub> ≥ a aproximadamente 6,0, ó un valor de pK<sub>i</sub>, al receptor de AT<sub>1</sub> ≥ a aproximadamente 7,0, ó un valor de pK<sub>i</sub>, al receptor de AT<sub>1</sub> ≥ a aproximadamente 8,0. Los compuestos de interés, incluyen, también, a aquéllos que tienen una pIC<sub>50</sub>, para la NEP ≥ a aproximadamente 6,0, ó una pIC<sub>50</sub>, para la NEP ≥ a aproximadamente 7,0. En otra forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una pK<sub>i</sub>, al receptor de AT<sub>1</sub>, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de aproximadamente 8,0 – 10,0, y una pIC<sub>50</sub>, para la NEP, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de aproximadamente 7,0 – 10,0.

En otra forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una pK<sub>i</sub>, para unirse al receptor de AT<sub>1</sub>, correspondiente a un valor mayor o igual a aproximadamente 7,5, y un valor de pIC<sub>50</sub>, para la enzima NEP, correspondiente a un valor mayor o igual a aproximadamente 7,0.

En otra forma de presentación, los compuestos de interés, tienen una pK<sub>i</sub> correspondiente a un valor mayor o igual a aproximadamente 8 y un valor de pIC<sub>50</sub> correspondiente a un valor mayor o igual a aproximadamente 8,0.

Deberá tomarse debida nota, en cuanto al hecho de que, en algunos casos, los compuestos de la invención, al mismo tiempo que tienen una actividad dual, éstos pueden poseer, bien ya sea una débil actividad antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, o bien ya sea una débil actividad de inhibición. En tales casos, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, estos compuestos, tienen todavía utilidad, como, principalmente, bien ya sea un inhibidor de NEP, o bien ya sea un antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, respectivamente, o éstos tienen utilidad como herramientas de investigación.

Ensayos ejemplares, para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la unión al receptor AT<sub>1</sub> y / o la actividad de inhibición de la NEP, se describen en los ejemplos, e incluyen, a título de ilustración y no de limitación, ensayos para medir la unión a la AT<sub>1</sub> y a la AT<sub>2</sub> (descrita en el ensayo 1), y la inhibición de la NEP (descrita en el ensayo 2). Los ensayos secundarios de utilidad, incluyen a ensayos para medir la inhibición de la ACE (también descrita en el ensayo 2) y la inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (descrita en Sulpizio et al. (2005) JPET 315:1306-1313). Un ensayo farmacodinámico para asistir en las potencias inhibitorias in vivo, para las ACE, AT<sub>1</sub>, y NEP, en ratas anestesiadas, es el que se describe en el ensayo 3 (véase, también, Seymour et al. Hypertension 7, (Supl. I):1-35-1-42, 1985 y Wigle et al. Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528, 1992), en donde, la inhibición de la AT<sub>1</sub>, se mide como un porcentaje de inhibición de la respuesta presora de la angiotensina II, la

inhibición de la ACE, se mide como el porcentaje de inhibición de la angiotensina I, y la inhibición de la NEP, se mide como un caudal urinario incrementado del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Los ensayos de utilidad in vivo, incluyen al modelo de la rata espontáneamente hipertensa (SHR), consciente, con un modelo de hipertensión renino-dependiente, el cual es efectivo para medir el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> (descrito en el ensayo 4; véase también, Intengan et al. (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 y Badyal et al. (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362), y el modelo de la rata consciente, con sal de acetato de desoxicorticosterona (DOCA-salt – [sal de DOCA]-), el cual es un modelo de hipertensión, dependiente del volumen, el cual es de utilidad en la medición de la actividad NEP (descrita en el ensayo 5; véase, también, Trapani et al. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424, Intengan et al. (1999) *Hypertension* 34(4):907-913, y Badyal et al. (2003), mencionado anteriormente, arriba). Ambos modelos, el modelo SHR y el modelo DOCA-salt (Sal de DOCA), son de utilidad, para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo, para reducir la presión sanguínea. El modelo de sal de DOCA, es también de utilidad, para medir la capacidad de un compuesto de ensayo, para evitar o prevenir, o para retardar, un aumento en la presión sanguínea. Se espera que, los compuestos de la invención, antagonicen el receptor AT<sub>1</sub> y / o inhiban la enzima NEP, en cualesquiera de los ensayos descritos aquí, en este documento, o en ensayos de una naturaleza similar. Así, de este modo, los ensayos anteriormente mencionados, arriba, son de utilidad, en la determinación de la utilidad terapéutica de los compuestos de la invención, como por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensores. Pueden demostrarse otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención, utilizando varios ensayos in vitro e in vivo, los cuales se conocen bien, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

Se espera que, los compuestos de la invención, sean de utilidad para el tratamiento y / o la prevención de condiciones médicas sensibles al antagonismo del receptor AT<sub>1</sub> y a la inhibición de la NEP. Así, de este modo, se espera que, los pacientes que sufran de una enfermedad o trastorno que se trata mediante la antagonización del receptor AT<sub>1</sub> y / o mediante la inhibición de la enzima NEP, pueda tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Así, por ejemplo, mediante la antagonización del receptor AT<sub>1</sub>, y así, de este modo, interfiriendo con la acción de la angiotensina II, en sus receptores, se espera que, estos compuestos, encuentren utilidad en prevenir o evitar el incremento de la presión sanguínea, producida por la angiotensina II, un potente vasopresor. Adicionalmente, además, mediante la inhibición de la NEP, se espera también que, los compuestos, potencien los efectos biológicos de los péptidos endógenos que se metabolizan mediante la NEP, tales como los péptidos natriuréticos, la bombesina, las bradiquininas, la calcitonina, las endoteínas, las encefalinas, la neurotensina, la sustancia P y el péptido vasoactivo intestinal. Así, por ejemplo, mediante la potenciación de los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que, los compuestos de la invención, sean de utilidad para tratar el glaucoma. Se espera, también, que estos compuestos, tengan otras acciones fisiológicas, como por ejemplo, en los sistemas renal, nervioso central, reproductivo y gastrointestinal.

Se espera que, los compuestos de la invención, encuentren utilidad en el tratamiento y / o prevención de las condiciones o estados médicos, tales como los consistentes en las enfermedades cardiovasculares y en las enfermedades renales. Las enfermedades cardiovasculares de un interés particular, incluyen al fallo cardíaco, tal como el fallo cardíaco congestivo, el fallo cardíaco agudo, el fallo cardíaco crónico, y el fallo cardíaco descompensado, agudo y crónico. Las enfermedades renales de un interés particular, incluyen a la nefropatía diabética, y a la enfermedad renal crónica. La invención, encuentra utilidad en un procedimiento para tratar la hipertensión, la cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. De una forma típica, la cantidad terapéuticamente efectiva, es la cantidad que es suficiente para reducir la presión sanguínea de un paciente. en una forma de presentación, el compuesto, se administra como una forma de dosificación oral.

La invención, encuentra también utilidad en un procedimiento para tratar el fallo cardíaco, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. De una forma típica, la cantidad terapéuticamente efectiva, es la cantidad que es suficiente para reducir la presión sanguínea y / o mejorar las funciones renales. En una forma de presentación, el compuesto, se administra como una forma de dosificación intravenosa. Cuando se utiliza para tratar un fallo cardíaco, el compuesto, puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los consistentes en diuréticos, péptidos natriuréticos, antagonistas de los receptores de la adenosina.

Se espera que, los compuestos de la invención, sean también de utilidad en una terapia preventiva, como por ejemplo, en la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca, después de un infarto de miocardio, en la prevención de restenosis arterial, después de una angioplastia, en la prevención del espesamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, después de operaciones vasculares, en la prevención de la aterosclerosis, y en la prevención de la angiopatía diabética.

Adicionalmente, además, como inhibidores de la NEP, se espera que, los compuestos de la invención, inhiban la encefalinas, la cual inhibirá la degradación de las encefalinas endógenas. Así, de este modo, tales tipos de compuestos, pueden encontrar también utilidad como analgésicos. Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, se espera, también, el hecho de que, los compuestos de la invención, sean de utilidad como agentes antitúxicos, y como agentes antidiarrea (como, por ejemplo, para el tratamiento de la diarrea acuosa), así como

también, que éstos encuentren utilidad, en el tratamiento de los trastornos menstruales, trabajo de parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, trastornos reproductivos (como por ejemplo, la infertilidad masculina y femenina, el síndrome de los ovarios poliquísticos, el fallo de implantes), y la disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo la disfunción eréctil masculina y el trastorno arousal sexual femenino. De una forma más específica, se espera que, los compuestos de la invención, sean de utilidad en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, la cual se define, a menudo, como la dificultad o incapacidad de un paciente femenino, para encontrar satisfacción en la expresión sexual. Esto cubre una variedad de trastornos sexuales femeninos, incluyendo, a título de ilustración, pero no de limitación, al trastorno del deseo sexual hipoactivo, al trastorno arousal sexual, a los trastornos orgásmicos, y a los trastornos del dolor sexual. Cuando se utiliza para tratar los citados trastornos, especialmente, la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención, pueden combinarse con uno o con más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PED5, agonistas de la dopamina, agonistas y / o antagonistas del receptor de estrógeno, andrógenos, y estrógenos.

La cantidad de compuesto de la invención administrado por dosis de la cantidad total administrada por día, puede predeterminarse, o éstas puede determinarse, en base a un paciente individual, tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza o la gravedad de la condición o estado del paciente, la condición que se está tratando, la edad, el peso, y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente, a la agente activo, la ruta o vía de administración, las consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética, y los perfiles toxicológicos del compuesto, y cualesquiera agentes secundarios que se estén administrando, y por el estilo. El tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición médica (tal como la hipertensión), puede iniciarse con una dosificación predeterminada o una determinada dosificación, por parte del médico que esté tratando al paciente, y continuará durante un período de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes que estén experimentando tal tipo de tratamiento, se controlarán, de una forma típica, en una base de rutina, con objeto de determinar la efectividad de la terapia. Así, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, pueden utilizarse mediciones de la presión, para determinar la efectividad del tratamiento. Otros indicadores similares, para otras enfermedades y condiciones, descritas aquí, en este documento, son bien conocidas, y son fácilmente asequibles, para el médico que efectúa el tratamiento. Un control continuo, por parte del médico, asegurará el hecho de que, se administrará la cantidad óptima de l compuesto de la invención, en cualquier tiempo dado, así, como la facilitación de la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de un valor particular, cuando se están también administrando agentes secundarios, así como también, su selección, dosificación, y duración de la terapia, pueden asimismo requerir un ajuste. Así, de este modo, el régimen del tratamiento y la cédula de dosificación, pueden ajustarse durante el transcurso de la terapia, de tal forma que se administre la cantidad más baja de agente activo, que exhiba la efectividad deseada y, adicionalmente, además, que la administración se continúe, únicamente durante el tiempo que sea necesario, para tratar sucesivamente la enfermedad o condición médica.

Puesto que, los compuestos de la invención, poseen actividad antagonista del receptor  $AT_1$  y / o actividad de inhibición de la enzima NEP, tales tipos de compuestos, son también de utilidad como herramientas de investigación, para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras que tengan receptores  $AT_1$  ó una enzima NEP, como por ejemplo, para el estudio de enfermedades en donde, el receptor  $AT_1$  ó la enzima NEP, juegue un papel interpretativo. Cualquier sistema biológico o muestra que tenga receptores  $AT_1$  ó enzima NE, puede emplearse en tales tipos de estudios, los cuales pueden conducirse in vitro o in vivo. Los sistemas o muestras biológicos representativos, apropiados para dichos tipos de estudios, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como los ratones, las ratas, los conejillos de indias, los conejos, los perros, los cerdos, los humanos, y así, sucesivamente) y por el estilo, siendo los mamíferos de un interés particular. En una forma particular de presentación, de la presente invención, la actividad de la enzima NEP, en un mamífero, se inhibe mediante la administración de una cantidad inhibitoria de NEP, de un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención, pueden también utilizarse como herramientas de trabajo, mediante la conducción de ensayos biológicos, utilizando tales tipos de compuestos.

Cuando se utiliza como una herramienta de investigación, un sistema o muestra biológicos que comprenden un receptor  $AT_1$  y / o una enzima NEP, de una forma típica, se pone en contacto con una cantidad antagonizante del receptor  $AT_1$  ó una cantidad inhibitoria de la enzima NEP, de un compuesto de la presente invención. Después de que el sistema o muestra biológicos se hayan expuesto al compuesto, los efectos de antagonización del receptor  $AT_1$  y / o la inhibición de la enzima NEP, se determinan, utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como los consistentes en la medición de la unión del receptor, en un ensayo de enlace o unión, o procediendo a medir los cambios mediatizados mediante ligandos, en un ensayo funcional. La exposición, abarca el poner en contacto células o tejidos, con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, como por ejemplo, mediante administración i.p, i.v. ó s.c. y así, sucesivamente. Esta etapa determinante, puede involucrar la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo), o puede involucrar la realización de una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta, involucra, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en el sistema o muestra biológicos, utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos de enlaces de radioligandos, y midiendo los cambios mediatizados mediante ligandos, en ensayos funcionales. Los resultados de los ensayos, pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesario,

para lograr el resultado deseado, a saber, una cantidad antagonizante del receptor AT<sub>1</sub> y / o una cantidad inhibitoria de la enzima NEP. De una forma típica, la etapa de determinación, involucrará la determinación de los efectos del mediatizados por ligandos del receptor AT y / o la determinación de los efectos de inhibición de la enzima NEP.

- 5 Adicionalmente, además, los compuestos de la invención, pueden utilizarse como herramientas de investigación, con objeto de evaluar otros compuestos químicos, y así, de este modo, éstos son también de utilidad, en los ensayos de rastreo, para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan actividad antagonizante de receptor AT<sub>1</sub> y / o actividad inhibitoria de la NEP. Así, de este modo, se utiliza un compuesto de la invención, como patrón estándar, en un ensayo, para permitir la comparación de los resultados obtenidos, con un compuesto de ensayo, y con los compuestos de la invención, para identificar aquéllos compuestos de ensayo que tienen una actividad igual, o superior, si es que ésta existe. Así, por ejemplo, los datos de K<sub>i</sub> (tal como éstos se determinan, por ejemplo, mediante un ensayo de enlace o unión), para un compuesto de ensayo, o para un grupo de compuestos de ensayo, se compara con los datos de K<sub>i</sub> para un compuesto de la invención, para identificar aquéllos compuestos que tienen las propiedades deseadas, como por ejemplo, los compuestos de ensayo que tienen un valor de K<sub>i</sub>, aproximadamente igual o superior al del compuesto de la invención, si es que hay alguno. Este aspecto de la invención, incluye, como formas separadas de presentación, a ambos, la generación de datos comparativos (utilizando ensayos apropiados), y el análisis de los datos de tests de ensayo, con un compuesto de ensayo, mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) conducir un ensayo biológico, con un compuesto de ensayo, para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) conducir el ensayo biológico, con un compuesto de la invención, para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde, la etapa (a), se conduce, bien ya sea antes, bien ya sea después, o bien ya sea simultáneamente con la etapa (b); y (c), comparar el primer valor en ensayo procedente de la etapa (a), con el segundo valor de ensayo procedente de la etapa (b). Los ejemplos biológicos ejemplares, incluyen a un ensayo de enlace o unión del receptor AT<sub>1</sub>, y a un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

## 25 COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención, de una forma típica, se administran, a un paciente, en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales tipos de composiciones farmacéuticas, pueden administrarse, al paciente, mediante cualquier ruta o vía aceptable de administración, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las formas de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalatoria, tópica (incluyendo la vía transdérmica), ocular, y parenteral. Adicionalmente, además, los compuestos de la invención, pueden administrarse, por ejemplo, oralmente, en múltiples dosis por día (como por ejemplo, administrándola a razón de dos, tres o cuatro veces al día), en una dosis diaria individual, o en una dosis semanal individual. Se entenderá el hecho de que, cualesquiera formas de la presente invención (a saber, en forma de una base libre, en forma de una base ácida, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable, etc.), la cual sea apropiada para una forma particular de administración, puede utilizarse en las composiciones farmacéuticas discutidas aquí, en este documento.

Correspondientemente en concordancia, en una forma de presentación, la invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la invención. Las composiciones, pueden contener otros agentes terapéuticos y / o de formulación, en caso deseado. Cuando se discuten las composiciones, al "compuesto de la invención", se le puede también hacer referencia como el "compuesto activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tal como el portador o soporte. Así, de este modo, se entenderá el hecho de que, el término "agente activo", incluye a los compuestos de la fórmula I, así como a las sales, solvatos, y pro-fármacos, farmacéuticamente aceptables, de dicho compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, contienen, de una forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán, no obstante, el hecho de que, una composición farmacéutica, puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como en composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como en una dosis unitarias individuales, diseñadas para la administración múltiple, para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva. De una forma típica, la composición, contendrá una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes de aproximadamente un 0,01 – 95%, en peso, de agente activo, incluyendo un rango comprendido dentro de unos márgenes de aproximadamente un 0,01 – 30%, en peso, como por ejemplo, de aproximadamente un 0,01 – 10%, en peso, dependiendo, la cantidad real, de la formulación en si misma, de la ruta o vía de administración, de la frecuencia de dosificación, y así, sucesivamente. En una forma de presentación, una composición apropiadas para una forma de dosificación oral, puede contener, por ejemplo, una cantidad de agente activo correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes de aproximadamente un 5-70%, en peso, ó una cantidad de agente activo correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes de aproximadamente un 10-60%, en peso.

Puede utilizarse cualquier portador o soporte, o excipiente, del tipo convencional, en la composición farmacéutica de la presente invención. La elección de un portador o soporte, o excipiente particular, o combinaciones de los portadores o soportes, o los excipientes, dependerá de la forma o modo de administración que se esté utilizando para tratar un paciente particular, o tipo particular de condición médica, o estado de la enfermedad. En este sentido,

la preparación de una composición apropiada, para una forma particular de administración, se encuentra efectivamente dentro de ámbito de los conocimientos de aquéllas personas expertas en los artes especializados de la técnica. Adicionalmente, además, los portadores o soportes, o los excipientes utilizados en tales tipos de composiciones, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. A título de ilustración adicional, las técnicas convencionales de formulación, se encuentra descritas en Remington: The Science y Practice de Pharmacy, 20th Edition, - La ciencia y la práctica de la farmacia, 20<sup>o</sup> Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Marily (2000); y en H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 7th Edition, - Formas de dosificación farmacéuticas y sistemas de suministro de fármacos, 7<sup>a</sup> Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Marily (1999).

Los ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los siguientes: azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; celulosa, tal como la celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa, y el acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco, excipientes; tales como la manteca de cacao, y ceras para supositorios; aceites, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz, y el aceite de semilla de soja; glicoles, tales como el propilenglicol; polioles, tales como la glicerina, el sorbitol, el manitol, y el polietilenglicol; ésteres, tales como el oleato de etilo, y el laurato de etilo; agar; agentes tamponizantes, tales como el hidróxido magnésico y el hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, soluciones tampón fosfato, gases propelentes comprimidos, tales como los clorofluorocarbonos y los hidrofluorocarbonos; y otras sustancias no tóxicas, compatibles, empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas, se preparan, de una forma típica, procediendo a mezclar o batir a fondo e íntimamente, el agente activo, con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante, uniformemente mezclada o batida, puede conformarse, a continuación, o bien cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, latas (recipientes), cartuchos, dispensadores, y por el estilo, utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En aquéllas formulaciones, en donde, el compuesto de la invención, contenga un grupo tiol, deberá tenerse una consideración adicional, con objeto de minimizar o eliminar la oxidación del tiol, a una forma de disulfuro. En las formulaciones sólidas, esto puede conseguirse, mediante la reducción del tiempo de secado, reduciendo el contenido de humedad de la formulación, e incluyendo materiales tales como el ácido ascórbico, ascorbato sódico, sulfito sódico, y bisulfito sódico, así como materiales tales como los consistentes en una mezcla de lactosa y de celulosa microcristalina. En formulaciones líquidas, la estabilidad del tiol, puede mejorarse, mediante la adición de aminoácidos, antioxidantes, ó una combinación de adetato disódico y ácido ascórbico.

En una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas, son apropiadas para la administración oral. Las composiciones apropiadas para la administración oral, pueden ser en forma de cápsulas, de tabletas, de píldoras, de pastillas, de comprimidos, de grageas, de material en polvo, de gránulos (granulados); en forma de soluciones o suspensiones, en un líquido acuoso o no acuoso; en forma de emulsiones del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite; en forma de elixires o jarabes; conteniendo, cada uno de ellos, una cantidad predeterminada del agente activo.

Cuando las composición está prevista para la administración oral, en una forma de dosificación sólida (a saber, como cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo), ésta, comprenderá, de una forma típica, el agente activo y uno o más portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, tales como el citrato sódico o del fosfato dicálcico. Las formas de dosificación oral, pueden también comprender: cargas o extensores, tales como los almidones, la celulosa microcristalina, la lactosa, la sacarosa, la glucosa, el manitol, y o / el ácido silícico; ligantes, tales como la carboximetilcelulosa, los alginatos, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la sacarosa y / o la acacia; humectantes, tales como el glicerol; agentes desintegrantes, tales como el agar – agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido algínico, ciertos silicatos, y / o el carbonato sódico; agentes retardantes de la solución, tales como la parafina; acelerantes de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes, tales como el cetilalcohol y / o el monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como el caolín y / o la arcilla de bentonita; lubricantes, tales como el talco, el estearato cálcico, el estearato magnésico, los polietilenglicoles sólidos, el lauril-sulfato sódico, y / o mezclas de entre éstos; agentes colorantes; y agentes tamponizantes.

Agentes de liberación, agentes humectantes o hidratantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes (condimentos), agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden también encontrarse presentes en las composiciones farmacéuticas. Los agentes de recubrimiento ejemplares, a título de ejemplo, para tabletas, cápsulas, píldoras y por el estilo, incluyen a aquéllas que se utilizan para recubrimientos entéricos, tales como el ftalato-acetato de celulosa, el ftalato-acetato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los copolímeros de ácido metacrílico – éster del ácido metacrílico, el acetato-trimelitato de celulosa, la carboximetiletilcelulosa, y el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables, incluyen a: los antioxidantes solubles en agua, tales como el ascórbico, el clorhidrato de cisteína, el bisulfato sódico, el metabisulfito

sódico, el sulfito sódico, y por el estilo; los antioxidantes solubles en aceite, tales como el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado, el hidroxitolueno butilado, la lecitina, el galato de propilo, y el alfa-tocoferol; y los agentes quelantes de metales, tales como el ácido cítrico, el ácido etilendiamino-tetraacético, el sorbitol, el ácido tartárico, y el ácido fosfórico.

5 Las composiciones, pueden también formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables, u otras matrices de polímeros, liposomas y / o microesferas. Adicionalmente, además, las composiciones farmacéuticas de la invención, pueden  
10 contener agentes opacificantes, y éstos pueden formularse de tal forma que, éstos, liberen el agente activo, únicamente, o de una forma preferente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones integradas, las cuales pueden utilizarse, incluyen a las sustancias poliméricas y a las ceras. El agente activo, puede también ser en una forma micro-encapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos, arriba.

15 Las formas de dosificación líquidas apropiadas, para la administración oral, incluyen, a título de ilustración, a las emulsiones, microemulsiones, soluciones suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas, comprenden el agente activo, y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes agentes solubilizantes, y emulsionantes, tal como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de etilo, el propilenglicol, el 1,3-butilenglicol,  
20 los aceites (como por ejemplo, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de germen (de trigo), el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo), el glicerol, el tetrafuril-alcohol, los polietilenglicoles, y los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de entre éstos. Las suspensiones, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, los isoestearil-alcoholes etoxilados, el polioxietilensorbitol y los ésteres de sorbitán, las celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita,  
25 el agar – agar y la goma de tragacanto, y mezclas de entre éstos.

Cuando está prevista para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden envasarse en una forma de dosificación unitaria. El término “forma de dosificación unitaria”, se refiere a una unidad físicamente discreta, apropiada para la dosificación a un paciente, es decir, que cada unidad contiene una cantidad  
30 predeterminada del agente activo, calculada para producir el deseado efecto terapéutico, bien ya sea sola, o bien ya sea en combinación con una o más unidades adicionales. Así, por ejemplo, tales tipos de formas de dosificación individual, pueden ser cápsulas, tabletas o píldoras.

En otra forma de presentación, las composiciones de la invención, son apropiadas para la administración mediante inhalación, y éstas serán, típicamente, en forma de un aerosol, o en forma de una materia en polvo. Tales tipos de  
35 composiciones, se administran, de una forma general, mediante la utilización de dispositivos de suministro que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, tales como los consistentes en un nebulizador, una materia seca en polvo, o un inhalador de dosis medida (dosificada). Los dispositivos nebulizadores, producen una corriente de aire, a alta velocidad, el cual provoca el que la composición se proyecte de una forma pulverizada (a modo de “spray”), como una neblina que se acarrea hacia el interior del tracto respiratorio del paciente. Una formulación  
40 ejemplar para un nebulizador, comprende el ingrediente activo, disuelto en un portador o soporte, para formar una solución, o micronizado y combinado con un portador o soporte, para formar una suspensión de partículas micronizadas del tamaño susceptible de poderse respirar. Los inhaladores de materia seca en polvo, administran el agente activo, como una materia en polvo que fluye libremente, y que dispensa en la corriente de aire de un paciente, durante la inspiración. Una formulación de materia seca en polvo, ejemplar, comprende el agente activo,  
45 mezclado en seco, con un excipiente tal como el consistente en lactosa, almidón, manitol, dextrosas, poli(ácido láctico, poliláctido-co-glicólido, y combinaciones de entre éstos. Los inhaladores de dosis dosificada (medida), descargan una cantidad medida del agente activo, utilizando el gas comprimido propelente. Una formulación ejemplar de dosis dosificada o medida, comprende una solución o suspensión del agente activo, en propelente  
50 licuado, tal como el consistente en un clorofluorocarbono ó un hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales, para tales tipos de formulaciones, incluyen co-disolventes, tales como el etanol o el pentano, y tensioactivos o surfactantes, tales como el trioleato de sorbitán, el ácido oléico, la lecitina, la glicerina, y el laurilsulfato de sodio. Tales tipos de composiciones, se preparan, típicamente, mediante la adición de un hidrofluoroalcano enfriado o presurizado, a un recipiente contenedor apropiado, el cual contienen el agente activo, etanol (en caso de encontrarse éste presente), y el tensioactivo o surfactante (en caso de encontrarse éste presente). Con objeto de preparar una suspensión, el agente activo, se microniza y, a continuación, éste se combina con el propelente. De una forma alternativa, una formulación de una suspensión, puede prepararse procediendo al secado mediante  
55 proyección pulverizada (spray), un recubrimiento de tensioactivo o surfactante, sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación, se carga, a continuación, al interior de un recipiente o depósito de aerosol, el cual forma una porción del inhalador.  
60

Los compuestos de la invención, pueden también administrarse parenteralmente (como por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para tal tipo de administración, el agente activo, se proporciona en una solución, suspensión o emulsión estéril. Los disolventes ejemplares para preparar tales tipos  
65 de formulaciones, incluyen a los productos consistentes en agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular,

tales como el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites, la gelatina, los ésteres de ácidos grasos, tal como el oleato de etilo, y por el estilo. Las formulaciones parenterales, pueden también contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes o hidratantes, emulsionantes, y agentes dispersantes. Los tensioactivos o surfactantes, los agentes de adicionales de estabilización adicional, o los agentes para ajustar el valor pH (ácidos, bases o tampones), y los antioxidantes, son particularmente útiles, para proporcionar estabilidad a la formulación, como por ejemplo, para minimizar o evitar la hidrólisis de los enlaces o eslabones de éster y amida, o la dimerización de tioles, los cuales puedan encontrarse presentes en el compuesto. Estas formulaciones, pueden convertirse en estériles, mediante la utilización de un medio inyectable, estéril, un agente esterilizante, filtrado, irradiación, o calor. En una forma particular de presentación, la formulación parenteral, comprende una solución acuosa de ciclodextrina, la cual incluye moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosas, enlazadas, en las posiciones 1,4, mediante eslabones, tal como en amilasa,  $\beta$ -ciclodextrina, ó cicloheptaamilosa. Las ciclodextrinas ejemplares, incluyen a los derivados de la ciclodextrina, tales como las ciclodextrinas de hidroxipropilo y de éteres de sulfobutilo, tales como la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y la sulfobutil-éter- $\beta$ -ciclodextrina. Los tampones ejemplares, para tales tipos de formulaciones, incluyen a los tampones a base de ácido carboxílico, tales como las soluciones de citratos, de lactatos, y de maleatos.

Los compuestos de la invención, pueden también administrarse transdermalmente, utilizando sistemas de suministro y excipientes, los cuales son conocidos. Así, por ejemplo, el compuesto, puede mezclarse con mejorantes de permeación, tales como los consistentes en propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, y azacicloalcan-2-onas, e incorporarse en un parche, o un sistema similar de suministro. Pueden utilizarse excipientes adicionales, tales como los consistentes en agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales tipos de composiciones transdérmicas, en caso deseado.

En caso deseado, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, distintos. Así, de este modo, en una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la invención, contienen otros fármacos, los cuales se co-administran con un compuesto de la invención. Así, por ejemplo, la composición, puede comprender, de una forma adicional, uno o más fármacos (al cual o a los cuales se le(s) hará también referencia, como "agente(s) secundario(s)", seleccionados de entre el grupo consistente en los diuréticos, los bloqueantes del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , los bloqueantes de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor  $AT_1$ , los inhibidores de neprililina, los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, las prostaglandinas, los agentes anti-lípidos, los agentes anti-diabéticos, los agentes anti-diabéticos, los agentes anti-trombóticos, los inhibidores de renina, los antagonistas del receptor de endotelina, los inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, los antagonistas de aldosterona, inhibidores de la de la enzima de conversión de angiotensina / de la neprililina y combinaciones de entre éstos. Tales tipos de agentes terapéuticos, son bien conocidos, en el arte especializado de la técnica, y aquí, en este documento, se describen ejemplos específicos de éstos. Mediante la combinación de un compuesto de la presente invención, con un agente secundario, puede obtenerse una triple terapia, a saber, actividad antagonista del receptor  $AT_1$ , actividad de inhibición de la NEP, y actividad asociada con el agente secundario (como, por ejemplo, el bloqueante del receptor adrenérgico  $AT_1$ ), utilizando únicamente dos componentes activos. Puesto que, las composiciones que contienen dos componentes activos, de una forma típica, son más fáciles de formular, que las composiciones que contienen tres componentes activos, tales tipos de composiciones de dos componentes, proporcionan una ventaja significativa, con respecto las composiciones que contienen tres componentes activos. Correspondientemente en concordancia, en todavía otra forma de presentación de la presente invención, una composición farmacéutica, comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable. En la composición, pueden también incluirse uno, dos o tres agentes activos. En terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención, la cual se administra, así como la cantidad de los agentes secundarios, puede ser inferior que la cantidad que se administra típicamente en monoterapia.

Los compuestos de la invención, pueden mezclarse físicamente, con un Segundo agente activo, para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada uno de los agentes, puede encontrarse presente, en composiciones separadas y distintas, , las cuales se administran, al paciente, de una forma simultánea, o en tiempo separados. Así, por ejemplo, un compuesto de la invención, puede combinarse con un segundo agente activo, utilizando procedimientos y equipos convencionales, para formar una combinación de agentes activos, que comprenden un compuesto de la invención, y un segundo agente activo. Adicionalmente, además, los agentes activos, pueden combinarse con un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En esta forma de presentación, los componentes de la composición, de una forma típica, se mezclan o se batan, para crear una mezcla física. La mezcla física, se administra, a continuación, en una cantidad terapéuticamente efectiva, utilizando cualesquiera rutas o vías de administración que se han descrito aquí, en este documento.

De una forma alternativa, los agentes activos, pueden permanecer separados y distintos, antes de la administración al paciente. En esta forma de presentación, los agentes, no se mezclan físicamente, conjuntamente, antes de la administración, pero éstos se administran simultáneamente, o en tiempo separados, como composiciones

separadas. Tales tipos de composiciones, pueden envasarse separadamente, o pueden envasarse conjuntamente, en un equipo o modo de "kit". Cuando se administra en tiempos separados, el agente secundario, de una forma típica, se administrará en menos de 24 horas, después de la administración del compuesto de la invención, siendo, el momento en que se administre dicho agente secundario, cualquier momento, desde la administración del compuesto de la invención, siendo concurrente con éste, hasta 24 horas post-dosis. A esto se le hace también referencia, como una administración secuencial. Así, de este modo, un compuesto de la invención, puede administrarse oralmente, simultáneamente, o secuencialmente, con otro agente activo, utilizando dos tabletas, con una tableta para cada agente activo, en donde, secuencial, puede significar el que se administre inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención, o en algún momento predeterminado, más tarde (como por ejemplo, una hora más tarde, o tres horas más tarde). De una forma alternativa, la combinación, puede administrarse mediante diferentes vías o rutas de administración, a saber, una oralmente, y otra mediante inhalación.

En una forma de presentación, el equipo a modo de "kit", comprende una primera forma de dosificación, que comprende un compuesto de la invención, y por lo menos una forma de dosificación adicional, que comprende uno o más de los agentes secundarios presentados aquí, en este documento, en unas cantidades suficientes como para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención. La primera forma de dosificación, y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación, comprenden, conjuntamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes activos, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o de una condición médica, en un paciente.

El agente o los agentes secundario(s), cuando éste (éstos) se encuentra(n) incluido(s), se encuentra(n) presente(s) en una cantidad terapéuticamente efectiva tal, que éste (éstos) produzca(n) un efecto terapéuticamente beneficiosos, cuando se co-administra(n) con un compuesto de la invención. El agente secundario, puede ser en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero óptimamente puro, y así sucesivamente. El agente secundario, puede ser, también en forma de profármaco, como, por ejemplo, un compuesto que tenga un grupo de ácido carboxílico, el cual se haya esterificado. Así, de este modo, los agentes secundarios listados aquí, en este documento, están previstos para incluir la totalidad de tales tipos de formas, y éstas se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstas pueden prepararse utilizando procedimientos y reactivos convencionales.

En una forma de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un diurético. Los diuréticos representativos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: inhibidores de anhidrasa carbónica, tal como la acetazolamida y la diclorenamida. Los diuréticos de bucle, los cuales incluyen a los derivados de la sulfonamida, tales como la acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida, y xipamida, así como los diuréticos no sulfonamídicos, tales como el ácido etacrínico, y otros compuestos del ácido fenoxiacético, tal como el ácido tienílico, la indacrinona y el quincarbato; los diuréticos osmóticos, tales como el manitol, los diuréticos ahorradores de potasio, los cuales incluyen a los antagonistas de aldosterona, tales como la espirinolactona, y los inhibidores de los canales de  $\text{Na}^+$ , tales como la amilorida y el triamtereno; la tiazida y los diuréticos semejantes a la tiazida, tales como la altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, chlorotalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticran, metolazona, paraflutizida, poltiazida, quinetazona, teclotiazida, y triclormetiazida; y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el diurético, se selecciona de entre la amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorofenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y combinaciones de entre éstos. El diurético, se administrará en una cantidad suficiente como para proporcionar aproximadamente 5 – 50 mg por día, de una forma más típica, de 6 - 25 mg por día, siendo, las dosificaciones usuales, las correspondientes a unas cantidades de 6,25 mg, 12,5 mg ó 25 mg por día.

Los compuestos de la invención, pueden también administrarse en combinación con un bloqueante del receptor adrenérgico  $\beta_1$ . Los bloqueantes del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bupridina butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como el succinato de metoprolol y el tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetamol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el bloqueante del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , se selecciona de entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un bloqueante de canales de calcio. Los canales de calcio representativos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a amlodipina, anipamil, aranipina, barnidipina, benciclan, benidipina, bepridilo, clientiazem, cilnidipina, cinnarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina,

lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina semotiadilo, terodilina, tiapamil, verapamil, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el bloqueante de canales de calcio, se selecciona de entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina verapamil, y combinaciones de entre éstos.

Los compuestos de la invención, pueden también administrarse en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de ACE, incluyen, aunque no de una forma representativa en cuanto a éstos, al acupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasin, spirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el inhibidor de ACE, se selecciona de entre: benazepril, enalapril, lisinopril, ramipril, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, también conocido como bloqueante(s) del receptor de angiotensina del tipo 1 (ARBs). Los ARBs representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, incluyen, al abitesartan, bencilosartan, candesartan, candesartan cilexetil, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glicilosartan, irbesartan, isoteolina, losartan, medoxomil, milfasartan, olmesartan, opomisartan, prazosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesin, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el ARB, se selecciona de entre los compuestos consistentes en el candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, y combinaciones de entre éstos. Las sales ejemplares, incluyen al mesilato de eprosartan, a la sal potásica de losartan, y al medoxamil-olmesartan. De una forma típica, se administra el ARB, se administrará en una cantidad suficiente como para proporcionar 4-600 mg (de compuesto) por dosis, siendo, las dosificaciones ejemplares diarias, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 20-320 mg por día.

En otra forma de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Los inhibidores de NEP representativos, pero de no una forma limitativa en cuanto a éstos, a: candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (éster bencílico de la ((+)-N-[2-(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido (3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido ((S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (éster bencílico de la (N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico, descritos en el documento de patente internacional WO 2006/027680, adjudicada a Hepworth et al. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxycarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidon; retrotiorfan; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)benzenepropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletíl)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su pro-fármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]carbonil]-2-feniletíl]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfin; SCH-42495 (éster metílico de la (N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); spinorfin; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido (7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]heptanóico); tiorfan y su pro-fármaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]-ciclohexanocarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanóico y éster etílico del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanóico (WO 2007/056546); y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el inhibidor de NEP, se selecciona de entre candoxatril, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidon, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfan, y combinaciones de entre éstos. El inhibidor de NEP, se administrará en una cantidad suficiente como para proporcionar aproximadamente 20 – 800 mg por día, siendo, las cantidades diarias de dosificación, de una forma típica, las correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes de 50 – 700 mg por día, siendo éstos, de una forma más usual, los correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 100 – 600 por día, ó los correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 100 – 300 mg, por día.

En todavía otra forma de presentación, un compuesto de la invención se administra en combinación con agente anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID). Los NSAIDs incluyen, pero de no una forma limitativa en cuanto a éstos, a los: acemetacina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiciprin, anirrolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclórico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, cetoprofeno, cetorolac, lofemizol, lomoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozin, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofen, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofen, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido

tolfenámico, tolmetin, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el NSAID, se selecciona de entre los compuestos consistentes en el etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de entre éstos.

5 En todavía otra forma de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un agente anti-lípido. Los agentes anti-lípidos representativos, incluyen, pero de no una forma limitativa en cuanto a éstos, a las estatinas, tales como la atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina, la pravastatina, la rosuvastatina y la simvastatina; las proteínas de transferencia de éster colesterílico (CETPs); y combinaciones de entre éstos.

10 En todavía otra forma de presentación, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente anti-diabético. Los agentes anti-diabéticos representativos, incluyen a fármacos inyectables, así como a fármacos oralmente efectivos, y combinaciones de entre éstos. Los ejemplos de fármacos inyectables, incluyen, pero de no una forma limitativa en cuanto a éstos, a la insulina y a los derivados de la insulina. Los ejemplos de fármacos oralmente efectivos, incluyen, pero de no una forma limitativa en cuanto a éstos, a : biguanidas tales como la metformina; los antagonistas del glucagon; los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, tales como la acarbosa y el miglitol; meglitinidas, tales como la repaglinida; las oxadiazolidinedionas; las sulfonilureas, tales como la cloropropamida, la glimepirida, la glipizida, la gliburida, y la tolazamida; tiazolidinedionas, tales como la pioglitazona y la rosiglitazona; y combinaciones de entre éstos.

20 En una forma de presentación, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos representativos, incluyen, aunque no de una forma representativa en cuanto a éstos, a la aspirina, a los agentes antiplaquetarios, a la heparina, y a combinaciones de entre éstos. Los compuestos de la invención, pueden también administrarse en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al aliskiren, el enalkiren, el remikiren, y combinaciones de entre éstos. En otra forma de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un antagonista receptor de la endotelina, incluyendo los ejemplos representativos de éstos, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los compuestos consistentes en el bosentan, el darusentan, el tezosenan, y combinaciones de entre éstos. Los compuestos de la invención, pueden también administrarse en combinación con un inhibidor de la enzima convertora de la endotelina, incluyendo, los ejemplos representativos de éstos, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al fosforamidón, al DGS 26303, y a combinaciones de entre éstos. En todavía otra forma de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un antagonista de aldosterona. Los ejemplos representativos de los antagonistas de aldosterona, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los compuestos consistentes en la eplerenona, la espirolactona y a combinaciones de entre éstos.

Los agentes terapéuticos combinados, pueden también ser de utilidad, en terapias de combinación adicionales, con compuestos de la invención. Como, por ejemplo, una combinación del inhibidor de ACE enalapril (en la forma de su sal de maleato) y de hidroclorotiazida diurética, la cual se vende, en el mercado, bajo la marca comercial de Vaseretic®, o una combinación del bloqueador de canales de calcio consistente en la amlodipina (en la forma de sal de besilato), y el ARB olmesartan (en la forma de profármaco de medoxomil), o una combinación del bloqueante de canales de calcio y una estatina, pudiéndose utilizar, la totalidad de éstos, con los compuestos de la invención. Así, por ejemplo, pueden también encontrarse incluidos los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina / de la neprililina (ACE/NEP), tales como los consistentes en los: AVE-0848 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto progenitor; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3 (S)-[3-fenil-2 (S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotrilo; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepin-3-carboxílico); gempatrilato; MDL-101264 (ácido (4S,7S, 12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ R\*],12b $\beta$ ]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxílico); omapatrilato; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y combinaciones de entre éstos. En una forma particular de presentación, el inhibidor de ACE/NEP, se selecciona de entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotrilo, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato, y combinaciones de entre éstos.

60 Pueden también ser de ayuda, en una terapia de combinación, otros agentes terapéuticos, tales como los consistentes en los agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , y los antagonistas del receptor de vasopresina. Los ejemplos del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , incluyen a la clonidina, a la dexmedetomidina y a la guanfacina. Los ejemplos de los antagonistas del receptor de vasopresina, incluyen al tolvaptan.

65 Las ilustraciones que se facilitan a continuación, ilustran las composiciones farmacéuticas de la invención.

Cápsulas de gelatina dura, ejemplares, para la administración oral

5 Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada mediante proyección pulverizada (spray) (440 g) y estearato magnésico (10 g). La composición resultante, se carga, a continuación, en las cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). De una forma alternativa,, se procede a mezclar, de una forma íntima, un compuesto de la invención (20 mg), con almidón (89 mg), con celulosa microcristalina (89 mg), y con estearato magnésico (2 mg). A continuación, se procede a hacer pasar la mezcla, a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 45, y ésta se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Formulación ejemplar de cápsulas de gelatina, para la administración oral

15 Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (100 mg), con monooleato de polioxietilensorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla, se carga, a continuación, en una cápsula de gelatina (300 mg de composición por cápsula). De una forma alternativa, se procede a mezclar, de una forma íntima, un compuesto de la invención (40 mg), con celulosa microcristalina (Avivel PH 103; 260 mg), y con estearato magnésico (0,8 mg). A continuación, la mezcla, se carga en una cápsula de gelatina (Tamaño #1, blanca, opaca (300 mg de composición por cápsula).

Formulación ejemplar de tabletas para la administración oral

25 Se procede a hacer pasar un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg), a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 20, y se procede a mezclar íntimamente. Los gránulos de esta forma producidos, se secan a una temperatura de 50 – 60°C, y hacen pasar a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 16. A continuación, se procede a mezclar una solución de polivinilpirrolidona (4 mg, como una solución al 10% en agua estéril, con almidón carboximetilsódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg), y talco (1 mg) y, ésta mezcla, se hace pasar, a continuación, a través de un tamiz correspondiente a la malla estadounidense nº 16. El almidón carboximetilsódico, el estearato magnésico y el talco, se añaden, a continuación, a los gránulos. Después de haber procedido al mezclado, la mezcla, se comprime, en una máquina de fabricación de tabletas, para proporcionar una tableta que pesa 100 mg.

35 De una forma alternativa, se procede a mezclar íntimamente un compuesto de la invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). La mezcla, se comprime, a continuación, para formar tabletas (665 mg) de composición por tableta).

40 De una forma alternativa, se procede a mezclar íntimamente un compuesto de la invención (40 mg) con almidón de maíz (100 mg), y con una solución acuosa de gelatina (20 mg). A continuación, la mezcla, se seca y muele, hasta formar una material fina en polvo. Se procede, a continuación, a mezclar celulosa microcristalina (50 mg) y estearato magnésico (5 mg), con la formulación de gelatina, se granula y, la mezcla resultante, se comprime, para formar tabletas (100 mg de materia activa por tableta).

Formulación de una suspensión ejemplar para administración oral:

45 Se procede a añadir los siguientes ingredientes, para formar una suspensión que contiene 100 mg de agente activo por 10 ml de suspensión.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
50	Compuesto de la invención	1,0 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro sódico	2,0 g
	Metilparabeno	0,15 g
	Propilparabeno	0,05 g
55	Azúcar granulado	25,5 g
	Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
	Veegum® K (silicato amnésico-alumínico)	1,0 g
	Agente saborizante (condimento)	0,035 ml
	Colorantes	0,5 mg
60	Agua destilada	q.s. hasta 100

Formulación líquida ejemplar para la administración oral

65 Una formulación líquida apropiada, es una formulación con un tampón de base ácido carboxílico, tal como las soluciones tampón de citratos, lactatos, y maleatos. Así, por ejemplo, se procede a mezclar un compuesto de la

presente invención (el cual puede pre-mezclarse con DMSO), se mezcla con una solución 100 mM de ácido cítrico y, el pH, se ajusta a un valor de pH 5, ó éste se mezcla con una solución 100 mM de de ácido cítrico y, el pH, se ajusta a un valor pH 2. Tales tipos de soluciones, incluyen excipientes solubilizantes, tales como una ciclodextrina y, así, por ejemplo, la solución, puede incluir un 10%, en peso, de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

5 Formulación inyectable, ejemplar, para la administración mediante inyección

10 Se procede a mezclar un compuesto de la invención (0,2 g) con una solución tampón 0,4 M de acetato sódico (2,0 ml). El valor pH de la solución resultante, se ajusta a un valor pH 4, utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, ó hidróxido sódico acuoso 0,5 N, en la cantidad que sea necesaria y, a continuación, se procede a añadir una cantidad de agua suficiente, como para proporcionar un volumen total de 20 ml. La mezcla, se filtra, a continuación, con a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros), para proporcionar una solución estéril, para la administración mediante inyección.

15 Composiciones ejemplares para la administración mediante inhalación

Se procede a micronizar un compuesto de la invención (0,2 mg) y, a continuación, éste se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla batida, se carga, a continuación, en un cartucho de inhalación, de gelatina. Los contenidos de este cartucho, se administran utilizando un inhalador para materias secas en polvo, por ejemplo.

20 De una forma alternativa, se procede a dispensar un compuesto micronizado de la invención (10 g), en una solución preparada disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante, se seca mediante proyección pulverizada (spray) y, a continuación, ésta se microniza, para formar una composición micronizada, que comprende partículas que tienen un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 1 µm. A continuación, la composición micronizada, se carga en cartuchos de inhalación con dosis dosificada, los cuales contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad del compuesto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que va desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 mg, cuando éste se administra mediante el inhalador.

30 De una forma alternativa, se procede a disolver un compuesto de la invención (25 mg), en suero salino isotónico (125 mg), tamponado con citrato (pH 5). La mezcla, se agita y se sonifica (se expone a ultrasonidos), hasta que el compuesto se haya disuelto. Se procede a comprobar el valor pH de la solución, y éste se ajusta, en caso necesario, a un valor pH de 5, mediante una lenta adición de hidróxido sódico acuoso 1 N. La solución, se administra utilizando un dispositivo nebulizador, el cual proporciona una cantidad de compuesto, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg.

**EJEMPLOS**

40 Las preparaciones y los ejemplos que se facilitan a continuación, se proporcionan con objeto de ilustrar formas específicas de presentación de la presente invención. Estas formas específicas de presentación, no obstante, no pretenden limitar el ámbito de la invención, en modo alguno, a menos de que ello se indique de una forma específica.

45 Las abreviaciones que se facilitan a continuación, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo, y cualesquiera otras abreviaciones que se utilicen aquí, en este documento, y que no se definan aquí, tienen su significado estándar:

- 50 ACE enzima conversora de la angiotensina
- APP aminopeptidasa P
- AT1 angiotensina II tipo 1 (receptor)
- AT2 angiotensina II tipo 2 (receptor)
- BCA ácido bicinconínico
- BSA albúmina de suero bovino
- 55 DCM diclorometano
- DMF N, N-dimetilformamida
- DMSO dimetilsulfóxido
- Dnp 2,4-dinitrofenilo
- DOCA acetato de desoxicorticosterona
- 60 EDC N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
- EDTA ácido etilendiaminotetraacético
- EGTA ácido etilenglicol-bis(β-aminoetiléter)-N,N,N,N'-tetraacético
- EtOAc acetato de etilo
- EtOH etanol
- 65 HOBt 1-hidroxibenzotriazol

- Mca (7-metoxicumarin-4-il)acilo  
 MeCN acetonitrilo  
 MeOH metanol  
 NBS N-bromosuccinimida  
 5 NEP neprilisina (EC 3,4,24,11)  
 PBS solución salina tamponada con fosfato  
 SHR rata espontáneamente hipertensa  
 TFA ácido trifluoroacético  
 THF tetrahidrofurano  
 10 Tris tris(hidroximetil)aminometano  
 Tween-20 monolaurato de polietilenglicol sorbitán

A menos de que se indique de otro modo, todos los materiales, tales como los reactivos, los materiales de partida, y los disolventes, se compraron de procedencia de proveedores comerciales (tales como las firmas Sigma-Aldrich, 15 Fluka Riedel-de Haën, y semejantes), y éstos se utilizaron, sin ninguna purificación adicional.

Las reacciones, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a menos de que se encuentre indicado de otra forma. El progreso de las reacciones, se controló mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida, analítica, de alto rendimiento (HPLC analítica), y espectrografía de masas, cuyos detalles, se facilitan en los 20 ejemplos específicos. Los disolventes utilizados en HPLC analítica, eran como sigue: el disolvente A, consistía en 98% de agua / 2% de MeCN / 1,0 ml/l de TFA; el disolvente B, consistía en 90% de MeCN / 10% de agua / 1,0 ml/l de TFA.

Las reacciones, se procesaron de la forma que se describe de una forma específica en cada ejemplo de 25 preparación: las mezclas usuales de reacción, se purificaron mediante extracción y otros procedimientos de purificación, tales como la cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y la precipitación. Adicionalmente, además, las mezclas de reacción, se purificaron de una forma rutinaria, mediante HPLC de preparación, de una forma típica, mediante la utilización de paquetes de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS, y 30 mediante espectrometría de <sup>1</sup>H-NMR. Para las mediciones de NMR, se procedió a disolver las muestras, en disolvente deuterado (CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub>, ó DMSO-d<sub>6</sub>), y los espectros de <sup>1</sup>H-NMR, se obtuvieron con un instrumento del tipo "Varian Gemini 2000 instrument" (400 MHz), bajo unas condiciones estándar de observación. La identificación de de la espectrometría de masas de los compuestos, se condujo, de una forma típica, utilizando un procedimiento de ionización mediante electroproyección (ESMS), con un instrumento del tipo "Applied Biosystems 35 (Foster City, CA)", modelo "API 150 E", o un instrumento del tipo "Agilent (Palo Alto, CA)" modelo "1200 LC/MSD"

### Preparación 1

#### ((R)-bencil-2-benciloxicarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico

40

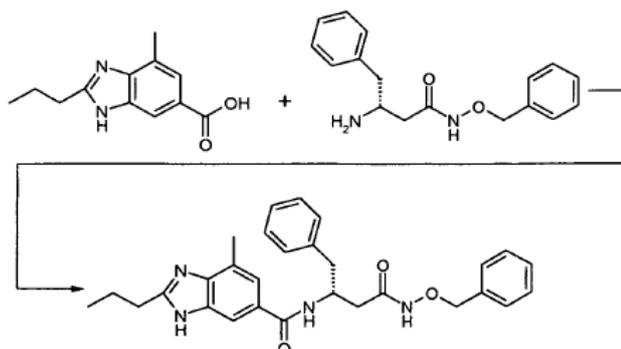
45

50

55

60

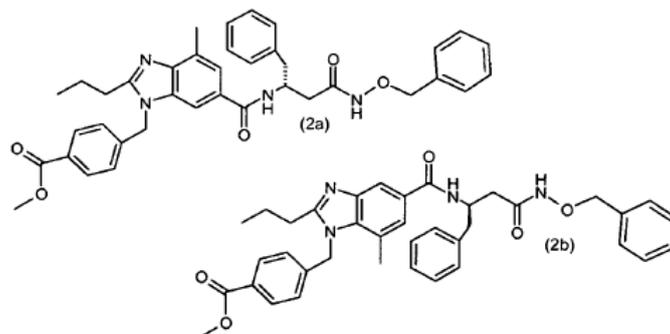
65



A una solución de ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (164 mg, 752  $\mu$ mol) y (R)-3-amino-N-benciloxi-4-fenilbutiramida (sal de TFA: 300 mg, 754  $\mu$ mol) en DMF (10 ml) que contenía trietilamina (210  $\mu$ l), se le 60 añadió HOBt (151  $\mu$ g, 755  $\mu$ mol) y EDC (151 mg, 788  $\mu$ mol). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar un residuo de color marrón pálido. El residuo, se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó, de una forma secuencial, con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M, una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl acuoso. La capa orgánica, se recolectó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo pálido. (150 mg, 41% de rendimiento productivo), el cual se utilizó, sin ningún 65 tratamiento adicional. ESMS [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 485,26; encontrado 485,5.

Preparación 2

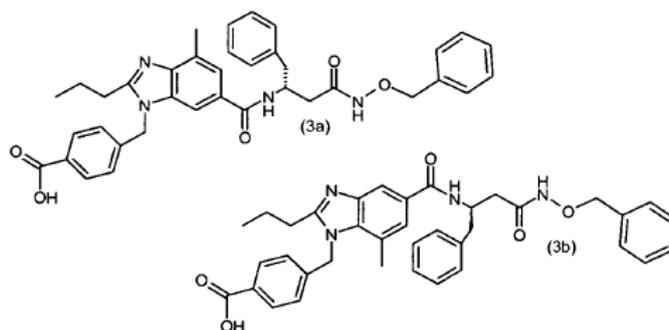
Éster metílico del ácido 4-[6-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico (2a) y éster metílico del ácido 4-[5-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-7-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico (2b)



A una solución enfriada de ((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (150 mg, 310  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (10 ml) en un baño de hielo, se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 56 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de proceder a agitar la mezcla, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, se añadió éter metílico del ácido 4-bromometilbenzóico (71 mg, 310  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla final, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y a continuación, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. La mezcla, se enfrió, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se lavó con hexano (10 ml), se disolvió en DCM (50 ml), y se lavó, secuencialmente, con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M, una solución a saturada de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl acuoso, saturado. La capa orgánica, se recogió y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El aceite crudo, contenía dos productos de alquilación, el compuesto 2a (un producto mayor o principal) y el compuesto 2b (un compuesto menor deseado). ESMS [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 632,30; encontrado 633,4.

Preparación 3

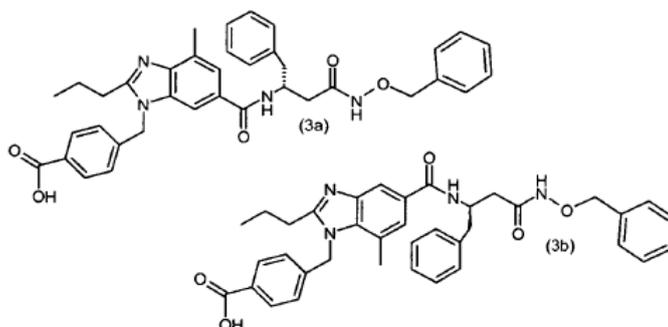
Ácido 4-[6-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico (3a) y ácido 4-[5-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-7-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico (3b)



Se procedió a disolver una mezcla de éster metílico del ácido 4-[6-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico y éster metílico del ácido 4-[5-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-7-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico, en una mezcla de MeOH (20 ml) y THF (5 ml), a la cual se le añadió una solución acuosa de NaOH (33 mg, 825  $\mu\text{mol}$ ; 1 ml). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar un residuo de color marrón pálido. El residuo, se suspendió en agua, seguido de la adición de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M, hasta que, el valor pH de la solución, alcanzara un valor de ~ 3. Se procedió a recolectar el precipitado sólido, éste se disolvió en MeOH, y se evaporó, hasta secado, para proporcionar los compuestos del epígrafe, como un aceite de color amarillo pálido, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. ESMS [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 619,29; calculado 619,0.

## EJEMPLO 1

Ácido 4-[6-((R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico (1-a) y ácido 4-[5-((R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-7-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico (1-b)



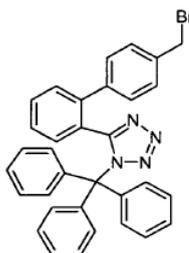
A una solución saturada con nitrógeno de una mezcla de ácido 4-[6-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico y de ácido 4-[5-((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletilcarbamoil)-7-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzóico, se le añadió Pd/C al 10% (200 mg). La mezcla, se desgasificó y se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite®, se concentró hasta secado, y se purificó, mediante HPLC preparativa de fase inversa. El producto deseado, el compuesto 1-b, se aisló, como un sólido incoloro (sal de TFA; 30 mg).

Compuesto 1-a: ESMS  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{30}H_{32}N_4O_5$ , 529,25; encontrado 529,2. Tiempo de retención (anal. HPLC: 10-70% MeCN/H<sub>2</sub>O durante 5 minutos) = 2,26 min.

Compuesto 1-b: ESMS  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{30}H_{32}N_4O_5$ , 529,25; encontrado 529,2. Tiempo de retención (anal. HPLC: 10-70% MeCN/H<sub>2</sub>O durante 5 minutos) = 2,36 minutos.

## Preparación 4

5-(4'-Bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol

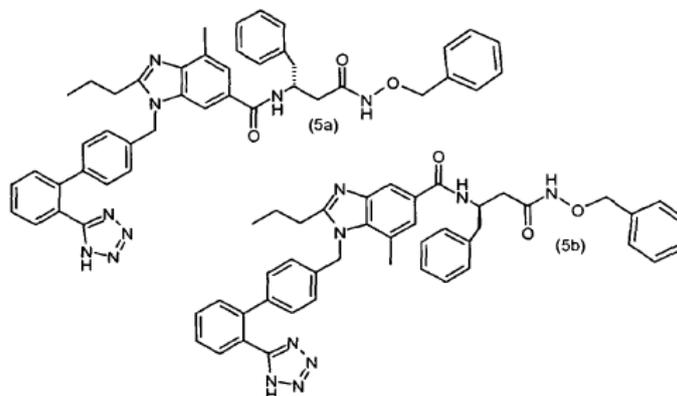


A una suspensión saturada en nitrógeno de N-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol (10 g, 20,9 mmol) en DCM, se le añadió NBS (3,7 g, 20,9 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo (60 mg, 240  $\mu$ mol). La mezcla, se agitó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Después de proceder a agitar a la temperatura ambiente, el precipitado, se filtró y, la solución orgánica, se concentró, bajo la acción del vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco.

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ (ppm) 4,61 (s, 2H), 6,80 (d, 6H), 7,01 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 9H), 7,43-7,45 (dd, 1H), 7,50-7,56 (td, 1H), 7,58-7,60 (td, 1H), 7,77-7,79 (dd, 1H).

## Preparación 5

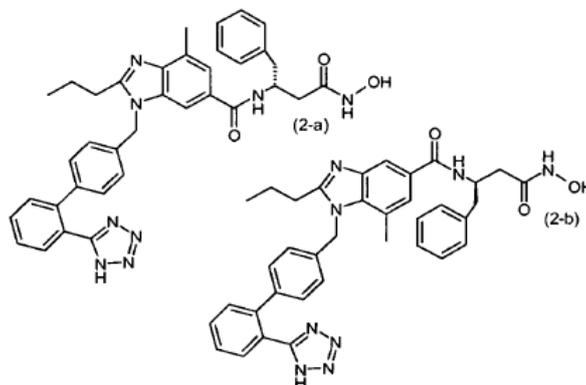
((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (5a) y ((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (5b)



A una solución enfriada de ((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (800 mg, 825  $\mu$ mol) en DMF (50 ml), en un baño de hielo, se le añadió NaH (60% dispersión al 60% en aceite; 99 mg, 2,5 mmol), en pequeñas porciones. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la misma temperatura, se procedió a añadir, a la mezcla, 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol (460 mg, 825  $\mu$ mol) y, la mezcla final, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, y a continuación, a una temperatura de 70 °C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla, se concentró, bajo la acción del vacío,. El residuo, se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución saturada, acuosa de NaCl. La capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El aceite, se disolvió en DCM (10 ml), seguido de la adición de TFA (10 ml). La mezcla final, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se concentró hasta secado, proporcionando un aceite de color amarillo pálido. El aceite, se lavó con éter, y se secó. Se encontró que, el material crudo, contenía dos productos regioisoméricos de N-alkilación, el compuesto 5a (un producto mayor o principal), y el compuesto 5b (un producto deseado menor). ESMS [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, 719,35; encontrado 719,3.

## EJEMPLO 2

((R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletil)amida del ácido (2-a)7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (2-a) y ((R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (2-b)



Se procedió a disolver una mezcla de ((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico y de ((R)-1-bencil-2-benciloxicarbamoiletil)amida del ácido 7-metil-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, en EtOH (50 ml), seguido de la adición de Pd/C al 10%(200 mg). Se hizo burbujear gas nitrógeno, a través de la mezcla final, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y se desgasificó. La mezcla de reacción, se agitó, bajo atmósfera de nitrógeno (1 atm.) durante un transcurso de tiempo de 12 horas, y ésta se filtró a través de Celite®. Se procedió a concentrar el filtrado, para proporcionar un aceite de color marrón claro. El aceite, se disolvió en ácido acético acuoso al 50%, y

se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. El producto deseado, el compuesto 2-b (componente menor), se aisló, como un sólido incoloro.

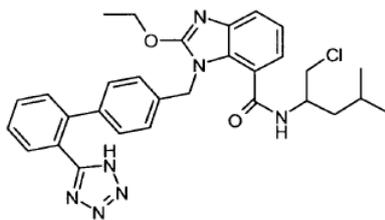
5 Compuesto 2-a: ESMS  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{36}H_{36}N_8O_3$ , 629,30; encontrado 629,4. Tiempo de retención (anal. HPLC: 10-70% MeCN/H<sub>2</sub>O en 5 minutos) = 2,66 minutos.

Compuesto 2-b: ESMS  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{36}H_{36}N_8O_3$ , 629,30; encontrado 629,4. Tiempo de retención (anal. HPLC: 10-70% MeCN/H<sub>2</sub>O en 5 minutos) = 2,75 minutos.

#### 10 Preparación 6

(1-clorometil-3-metilbutil)amida del ácido 2-etoxi-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico

15



20

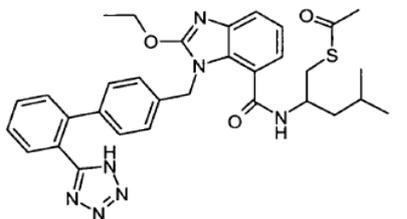
Se procedió a disolver clorhidrato de 1-clorometil-3-metilbutilamina (39 mg, 230  $\mu$ mol) y trietilamina (31,6  $\mu$ l, 1 equivalente), en DCM (2,00 ml). A continuación se añadió ácido 2-etoxi-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-4-carboxílico (100 mg, 1 equivalente), seguido de HOBt (31 mg, 1 equivalente) y EDC HCl (51 mg, 1,1 equivalente). La reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se diluyó con DCM (10 ml), se lavó (H<sub>2</sub>O, 10 ml), se secó sobre NaSO<sub>4</sub>, se decantó, y el disolvente, se evaporó. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(5% MeOH/DCM), para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco (19 mg, 15%). ESMS  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{30}H_{32}ClN_7O_2$  557,3; encontrado 558,3.

30

#### Preparación 7

S-[2-(2-etoxi-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-4-carbonil)amino]-4-metilpentil]éster del ácido tioacético

35



40

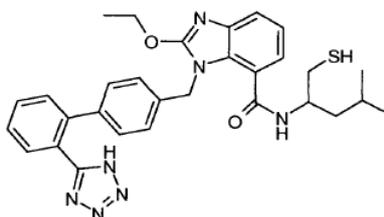
Se procedió a disolver (1-clorometil-3-metilbutil)amida del ácido 2-etoxi-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (100 mg, 180  $\mu$ mol) y tioacetato potásico (31 mg, 15 equivalentes), en MeCN (5 ml), y se calentó, a una temperatura de 90°C, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se distribuyó entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa, se desechó, y la capa orgánica, se lavó con una solución saturada, acuosa de NaCl, se secó sobre NaSO<sub>4</sub>, se decantó y, el disolvente, se evaporó. El producto crudo (80 mg, 70%), se utilizó sin ninguna purificación adicional. ESMS  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{32}H_{35}N_7O_3S$ , 597,3; encontrado 598,3.

50

#### EJEMPLO 3

(1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 2-etoxi-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico

55



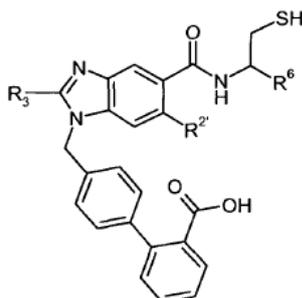
60

65

Se procedió a disolver S-[2-({2-etoxi-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-4-carbonil}amino)-4-metilpentil]éster del ácido tioacético (80 mg, 0,1 mmol), en MeOH (5 ml) y NaOH 1M (5 ml). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora procediendo a hacer burbujear gas nitrógeno a través de la solución. A continuación, la reacción, se extinguió con ácido acético (5 ml) y, la mezcla, se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó, mediante la utilización de HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto del epígrafe (540 µg). ESMS [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, 555,3; encontrado 556,4.

#### EJEMPLO 4

10 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriormente facilitados, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 4 – 1 a 4 – 4, que tenían la siguiente fórmula:



Ejemplo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>
4 - 1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	bencilo
4 - 2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4 - 3	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	bencilo
4 - 4	-O-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	bencilo

(4-1) Ácido 4'-[5-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 564,22; encontrado 564,6.

(4-2) Ácido 4'-[5-((R)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 530,24; encontrado 530,6.

(4-3) Ácido 4'-[5-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-2-etoxibenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 566,20; encontrado 566,4.

(4-4) Ácido 4'-[5-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-6-metoxi-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 594,24; encontrado 594,4.

#### ENSAYO 1

##### Ensayos de unión de los radioligandos AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>

Estos ensayos in vitro, se utilizaron para valorar la capacidad de los compuestos de ensayo, para unirse a los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>.

##### Preparación de membranas a partir de células que expresan los receptores AT<sub>1</sub> ó AT<sub>2</sub> humanos

Se procedió a cultivar líneas de células derivados del ovario de hamsters chinos (CHO-K), que expresaban, de una forma estable, los receptores AT<sub>1</sub> ó AT<sub>2</sub> humanos, clonados, respectivamente, en medio F12 de HAMS, suplementado con un 10% de suero bovino fetal, 10 µg/ml de penicilina/estreptomina, y 500 g/ml de genocida, en una incubadora humidificada con CO<sub>2</sub> al 5%, a una temperatura de 37°C. Las células que expresaban el receptor de AT<sub>2</sub>, se cultivaron mediante la presencia adicional de 10 nM de PD123,319 (antagonista de AT<sub>2</sub>). Cuando los cultivos habían alcanzado una confluencia del 80-95%, las células, se lavaron cuidadosamente en PBS, y se recogieron con 5 mM de EDTA. Las células, se granularon mediante centrifugación, y se congelaron de forma instantánea, en MeOH-hielo seco, y éstas se almacenaron a una temperatura de -80°C, hasta su utilización posterior.

Para la preparación de las membranas, los gránulos de células, se volvieron a suspender en tampón de lisis (25 mM Tris/HCl pH 7,5 a una temperatura de 4°C, 1 mM EDTA, y una tableta de cóctel completo de inhibidor de proteasa del tipo "Complete Proteasa Inhibitor Cocktail Tablets" con 2 mM EDTA por 50 ml de tampón (Roche, cat.# 1697498,

de la firma Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)) y se homogeneizaron, con un homogeneizador de hielo de Dounce (10 carreras) sobre hielo. El homogeneizado, se centrifugó a 1000 x g, el sobrenadante se recolectó, y se centrifugó a 20.000 x g. El gránulo final, se resuspendió en un tampón membranario (75 mM Tris/HCl pH 7,5, 12,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 250 mM sacarosa, a una temperatura de 4 °C) y se homogeneizó, mediante extrusión, mediante una aguja de calibre 20G. La concentración de proteína de la suspensión membranaria, se determinó mediante el procedimiento que se describe por parte de Bradford (1976) en Anal Biochem. 72:248-54. Las membranas, se congelaron instantáneamente en MeOH-hielo seco, y éstas se almacenaron a una temperatura de -80°C, hasta su posterior utilización.

#### 10 Ensayo de unión de ligandos para determinar las afinidades de compuestos, para los receptores de angiotensina AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>, humanos

Se procedió a realizar ensayos de enlace o unión, en palcas de filtro del tipo Acrowell, de 96 hoyos (Pall Inc., cat.# 5020) en un volumen de ensayo total de 100 µl con 0,2 µg de proteína membranaria para membranas que contenían el receptor AT<sub>1</sub> humano, ó 0,2 µg de proteína membranaria para membranas que contenían el receptor AT<sub>2</sub> humano, en tampón de ensayo (50 mM Tris/HCl pH 7,5 a una temperatura de 20 °C, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 µM EDTA, 0,025% BSA). Se procedió a realizar estudios de unión o enlace de saturación, para la determinación de los valores de K<sub>d</sub> del ligando, utilizando angiotensina II marcada con Europium, N-terminal ([Eu]AngII, H-(Eu-N1)-Ahx-Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Phe-OH; PerkinElmer, Boston, MA) a razón de 8 concentraciones diferentes, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde un valor 0,1 nM hasta un valor 30 nM. Se realizaron ensayos de desplazamiento, para la determinación de los valores de pK<sub>i</sub> de los compuestos de ensayo, con [Eu]AngII, a 2 nM, y 11 concentraciones diferentes de fármaco, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde un valor 0,1 pM hasta un valor 10 µM. Los fármacos, se disolvieron hasta una concentración de 1mM, en DMSO, y desde allí, se diluyeron en serie, en un tampón de ensayo. Se procedió a determinar la unión no específica, en presencia de 10 µM de angiotensina II, no marcada. Los ensayos, se incubaron, durante un transcurso de tiempo de 120 minutos, a en la oscuridad, a la temperatura ambiente, o a una temperatura de 37°C, y se procedió a determinar las reacciones de unión, mediante filtrado rápido a través de palcas de filtro del tipo Acrowell, seguido de tres lavados con 200 µl de tampón lavado enfriado mediante hielo (50 mM Tris/HCl pH 7,5 a una temperatura de 4°C, 5 mM MgCl<sub>2</sub>) mediante la utilización de un distribuidor de filtrado múltiple del la marca Waters. Las placas, se golpearon suavemente, en seco, y incubaron con 50 µl de solución realzante DELFIA (PerkinElmer cat.# 4001-0010) a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos en un agitador vibratorio. La [Eu]AngII unida en el filtro, se cuantificó inmediatamente, en un lector de placa de fusión (PerkinElmer), utilizando fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF). Los datos de unión, se analizaron en un análisis de regresión no lineal, con un paquete software informático, del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), utilizando un modelo de 3 parámetros, para la competición in situ. El valor de fondo (mínimo de la curva de fondos), se fijó al valor para la unión o enlace no específico, según se determina en presencia de 10 µM de angiotensina II. Los valores de k<sub>i</sub>, para los fármacos, se calcularon partir de valores observados de IC<sub>50</sub> y el valor de K<sub>d</sub> de [Eu]AngII, en concordancia con la ecuación de Cheng-Prusoff, la cual se describe, por parte de Cheng et al. (1973), en Biochem Pharmacol. 22(23):3099-108. Las selectividades a los compuestos de ensayo, para el receptor AT<sub>1</sub> por encima del receptor AT<sub>2</sub>, se calcularon como el factor de relación AT<sub>2</sub>K<sub>i</sub>/AT<sub>1</sub>K<sub>i</sub>. Las afinidades de los compuestos de ensayo, se expresaron como los logaritmos decimales de los valores de K<sub>i</sub> (pK<sub>i</sub>).

En este ensayo, un mayor valor de pK<sub>i</sub>, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene una mayor afinidad de enlace o unió, para el receptor sometido a test de ensayo. Se encontró que, los compuestos ejemplares de la invención, los cuales se ensayaron en este test de ensayo, tenían un valor de pK<sub>i</sub>, en receptor AT<sub>i</sub>, mayor o igual a aproximadamente 5,0.

#### 50 ENSAYO 2

##### Ensayos in vitro, para la cuantificación de potencias del inhibidor (IC<sub>50</sub>) NEP de humanos y de ratas, y en ACE humana

La actividades inhibitorias de los compuestos, en NEP humana y de la rata, y la ACE humana, se determinó, mediante la utilización de los ensayos in vitro, los cuales se describen abajo, a continuación.

##### Extracción de la actividad NEP a partir de riñones de ratas

La NEP de la rata (Rat NEP), se preparó a partir de riñones de ratas adultas de la raza Sprague Dawley. Se procedió a lavar los riñones enteros, en PBS frío, y éstos se cultivaron en un tampón de lisis, enfriado con agua – hielo (1% Triton X-114, 150 mM NaCl, 50 mM Tris pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) en un factor de relación correspondiente a 5 ml de tampón, por cada gramo de riñón. Las muestras, se homogeneizaron utilizando un molinillo de tejido, de politrón, sostenido con la mano, sobre hielo. Los homogeneizados, se centrifugaron a 1000 x g, en un rotor de cangilón, oscilante, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una temperatura de 3°C. El gránulo,, se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis enfriado con hielo, y se incubó, sobre

hielo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Las muestras (de 15 – 20 ml), se depositaron, a continuación, sobre 25 ml de tampón colchón, enfriado con hielo (6% peso/peso de sacarosa, 50 mM pH 7,5 Tris, 150 mM NaCl, 0,06%, Triton X-114), se calentaron a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de 3-5 minutos y se centrifugaron, a 1000 x g en un rotor de canjilón oscilante, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 minutos. Las dos capas superiores, se aspiraron, dejando un precipitado aceitoso, viscoso, que contenía la fracción de membranas enriquecida. Se añadió glicerina, a una concentración del 50%, y las muestras, se almacenaron, a una temperatura de -20°C. Las concentraciones de proteína, se cuantificaron, utilizando un sistema de detección de BCA, como un patrón estándar.

#### 10 Ensayos de inhibición de enzimas

La NEP recombinante humana y la ACE recombinante humana, se obtuvieron comercialmente, en el mercado (R&D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN y 929-ZN, respectivamente). Se utilizó el sustrato de péptido fluorogénico Mca-BK2 (Mca-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Ala-Phe-Lys(Dnp)-OH; Johnson et al. (2000) Anal. Biochem. 286: 112-118), los ensayos de NEP y ACE humanas, y se utilizó el Mca-RRL (Mca-DArg-Arg-Leu-(Dnp)-OH; Medeiros et al. (1997) Braz. J. Med. Biol. Res. 30:1157-1162), para el ensayo de la rat NEP (NEP de la rata)(ambos de procedencia de la firma Anaspec, San Jose, CA).

Los ensayos, se realizaron en placas opacas de 384 hoyos, a la temperatura ambiente, utilizando péptidos fluorogénicos respectivos, a una concentración 10 µM, en un tampón de ensayo (50 mM Tris/HCl, a una temperatura de 25 °C, 100 mM NaCl, 0,01 % Tween-20, 1 µM Zn, 0,025% BSA). La NEP humana y la ACE humana, se utilizaron a unas concentraciones que dieron como resultado una proteólisis cuantitativa de 5 µM de Mca-BK2, en un transcurso de tiempo de 20 minutos a la temperatura ambiente. La preparación de la enzima NEP, se utilizó a una concentración, la cual proporcionó una proteólisis cuantitativa de 3 µM de Mca-RRL, en un transcurso de tiempo de 20 minutos, a la temperatura ambiente.

Los análisis, se iniciaron mediante la adición de 25 µl de enzima a 12,5 µl de compuesto de ensayo, a 12 concentraciones (de 10 µM a 20 pM). Se dejó que los inhibidores, se equilibraran con la enzima, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, antes de que se añadieran 12,5 µl de sustratos fluorogénicos, para iniciar la reacción. Las reacciones, se terminaron mediante la adición de 10 µl de ácido acético glacial al 3,6%, después de un transcurso de tiempo de incubación de aproximadamente 20 minutos. Las placas, se leyeron en un fluorómetro, con longitudes de onda y de excitación, ajustadas a unos valores de 320 nm y de 405 nm, respectivamente.

Los datos en bruto (unidades de fluorescencia relativa, se normalizaron al % de actividad, a partir de las altas lecturas medias (no inhibición, 100% de actividad enzimática), y de las bajas lecturas medias (inhibición completa, la más alta concentración de inhibidor, 0% de actividad enzimática), utilizando tres inhibidores estándar de NEP y ACE, respectivamente. se realizó una regresión no lineal de los datos normalizados, utilizando un modelo de competición de un sitio (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los datos, se reportaron como valores de pIC<sub>50</sub>.

Se encontró que, los compuestos ejemplares de la invención que se sometieron a tests de ensayo, en este ensayo, tenían una pIC<sub>50</sub>, para la enzima NEP, mayor o igual a un valor de aproximadamente 5,0.

#### ENSAYO 3

#### 45 Ensayo farmacodinámico (PD) para las actividades ACE, AT<sub>1</sub>, y NPE, en ratas anestesiadas

Se procedió a anestesiarse ratas macho, normotensivas, de la raza Sprague Dawley, con 20 mg/kg (i.p.) de inactina. Una vez anestesiadas, la vena yugular, la arteria carótida (tubo PE 50), y la vejiga (catéter urinario de de silicona URI-1), se entuban, y se realiza una traqueotomía (Aguja de Teflón, del tamaño patrón 14), para facilitar la respiración instantánea. A los animales, se les otorga, a continuación, un período de estabilización de 60 minutos, y se mantienen continuamente infundidos con 5ml/kg/hora de solución salina (0,9%), desde el principio hasta el final, con objeto de mantenerlos hidratados y asegurar la producción de orina. Se mantiene la temperatura corporal desde el principio hasta el final del experimento, mediante la utilización de una almohadilla de calentamiento. Al final de los 60 minutos del período de tiempo de estabilización, los animales, se dosifican intravenosamente (i.v.), con dos dosis de angiotensina (AngI, 10µg/kg, para la actividad de inhibidor de ACE; AngII, 0,1 µg/kg, para la actividad antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, a los 15 minutos, aparte, a los 15 minutos post-segunda dosis de angiotensina (AngI ó AngII), los animales, se trataron con vehículo o compuesto de ensayo. Después de un transcurso de tiempo de 5 minutos, los animales, se tratan adicionalmente con una inyección de bolo i.v. de péptido natriurético atrial (ANP; 30 µg/kg). La recolección de orina (en tubos del tipo Eppendorf, pre-pesados), se inicia inmediatamente después del tratamiento de ANP, y se continúa, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos. Después de unos transcurros de tiempo de 30 y 60 minutos, en la recolección de orina, los animales se re-estimulan con angiotensina (AngI ó AngII). Se procede a realizar mediciones de la presión sanguínea, utilizando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina, se congelan a una temperatura de -20°C, hasta que éstas se utilizan para el ensayo de cGMP. Las concentraciones de cGMP de la orina, se determina mediante un inumunoensayo enzimático, utilizando un equipo comercial, a modo de "kit", (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, Cat. No. 901-013). Se procede a

determinar el volumen, de una forma gravimétrica. El caudal urinario de cGMP, se calcula como producto del caudal de orina y de la concentración de cGMP en la orina. La inhibición de ACE ó el antagonismo de AT1, se valora mediante la cuantificación del % de inhibición de la respuesta presora a la AngI ó la AngII, respectivamente. La inhibición de NEP, se valora mediante la cuantificación de la potenciación de elevación inducida por ANP, en el caudal o volumen urinario de cGMP.

#### ENSAYO 4

##### Evaluación in vivo de los efectos antihipertensivos en el modelo de SHR conscientes, de la hipertensión

A las ratas espontáneamente hipertensas (SHR, de 14 – 20 semanas de edad, se les deja aclimatar durante un transcurso de tiempo mínimo de 48 horas, después de su llegada al lugar del test de ensayo. Siete días previos al ensayo, los animales, so bien se emplazan en una dieta restrictiva baja en sal, con comida que contiene un 0,1% de sodio, para SHRs con ingesta de sodio reducida (SD-SHR), o bien se emplazan en una dieta normal para SHRs, con sodio completo (SR-SHR). Dos días previos a su sometimiento al test de ensayo, los animales, se implementan quirúrgicamente con catéteres, en el interior de la arteria carótida, y en la vena yugular (tubo de polietileno PE50), conectados vía un tubo de polietileno PE10, a un tubo de silicona seleccionado (de un tamaño 0,020 de DI (diámetro interior) x 0,037 DE (diámetro exterior x 0,008 de pared), para la medición de la presión sanguínea, y el suministro del compuesto de ensayo, respectivamente. A los animales, se les deja recuperar, con un cuidado post-operatorio apropiado.

En el día del experimento, los animales, se emplazan en sus jaulas, y los catéteres, se conectan vía un eslabón giratorio, a un transductor de presión calibrado. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora de aclimatación, se toma una medición de línea de base, durante un transcurso de tiempo de por lo menos cinco minutos. Los animales, se dosifican, a continuación, i.v., con vehículo o con compuesto de ensayo, en dosis acumulativas ascendentes, cada 60 minutos, seguido de 0,3 ml de un suero salino, para aclarar el catéter, después de cada dosis. Los datos, se registran continuamente, durante toda la duración del estudio, utilizando un software informático del tipo Notocord (Kalamazoo, MI), y se almacena como señale digitales electrónicas. En algunos estudios, los efectos de una dosis intravenosa u oral, individual (gavaje), se controlan durante un transcurso de tiempo de por lo menos 6 horas, después de la dosificación. Los parámetros medios, son la presión sanguínea (sistólica, diastólica, y presión arterial media), y la frecuencia cardíaca.

#### ENSAYO 5

##### Evaluación in vivo de los efectos antihipertensivos en el modelo de ratas de sal DOCA conscientes, de la hipertensión

A las ratas CD (machos adultos, de 200 – 300 gramos, de procedencia de los laboratorios Charles River Laboratory, USA), se les deja aclimatar durante un transcurso de tiempo mínimo de 48 horas, después de su llegada al lugar del test de ensayo, antes de que éstas se sometan a una dieta alta en sal.

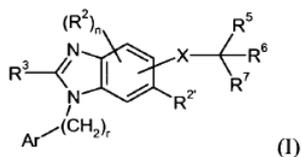
Una semana después del inicio de la dieta alta en sal se procedió a implantar, subcutáneamente, un gránulo de sal DOCA (100 mg, 21 días de tiempo de liberación, de la firma Innovative Research of America, Sarasota, FL), y se procede a realizar una nefrectomía unilateral. En los días 16 ó 17 post-implantación del gránulo de sal DOCA, los animales, se implementan quirúrgicamente con catéteres, en el interior de la arteria carótida, y en la vena yugular (tubo de polietileno PE50, el cual a su vez, se conectaba, vía un tubo de polietileno PE10, a un tubo de silicona seleccionado (de un tamaño 0,020 de DI (diámetro interior) x 0,037 DE (diámetro exterior x 0,008 de pared), para la medición de la presión sanguínea, y el suministro del compuesto de ensayo, respectivamente. A los animales, se les deja recuperar, con un cuidado post-operatorio apropiado.

En el día del experimento, cada animal, se emplaza en su jaula, y se conecta vía un eslabón giratorio, a un transductor de presión calibrado. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora de aclimatación, se toma una medición de línea de base, durante un transcurso de tiempo de por lo menos cinco minutos. Los animales, se dosifican, a continuación, i.v., con vehículo o con compuesto de ensayo, en dosis acumulativas ascendentes, cada 60 minutos, seguido de 0,3 ml de un suero salino, para lavar el catéter, después de cada dosis. En algunos estudios, los efectos de la dosis individual, intravenosa u oral (gavaje), se ensaya y se controla, durante un transcurso de tiempo de por menos 6 horas, después de la dosificación. Los datos, se registran continuamente, durante toda la duración del estudio, utilizando un software informático del tipo Notocord (Kalamazoo, MI), y se almacena como señale digitales electrónicas. Los parámetros medios, son la presión sanguínea (sistólica, diastólica, y presión arterial media), y la frecuencia cardíaca. Para una dosis acumulativa e individual, el porcentaje de cambio, en la presión arterial media (MAP, mmHg) ó la frecuencia cardíaca (HR, bmp), se determina de la forma que se ha descrito para el ensayo 4.

REIVINDICACIONES

1.- U compuesto de la fórmula I:

5



10

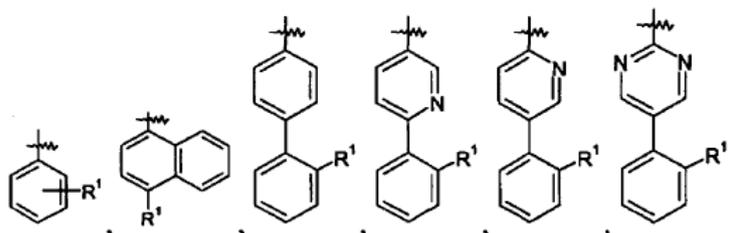
en donde:

r, es 0, 1 ó 2;

Ar, es un grupo seleccionado de entre:

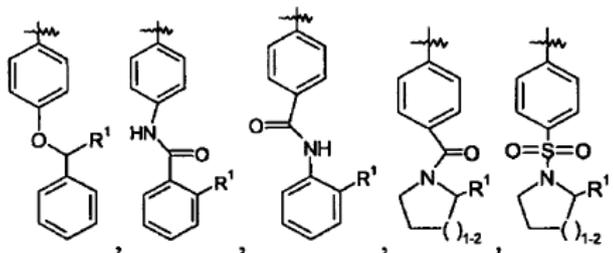
15

20



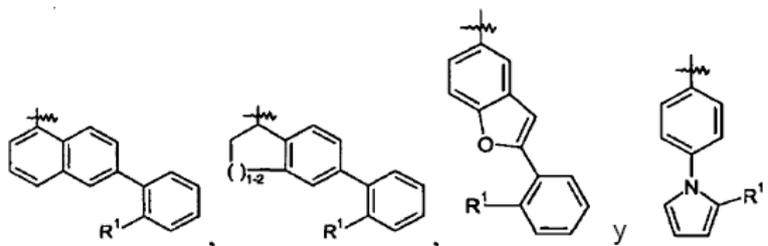
25

30



35

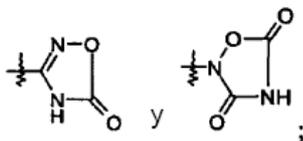
40



45

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre -COOR<sup>1a</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sub>1d</sub>, -SO<sub>2</sub>OH, -C(O)NH-SO<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CN, -OCH(R<sup>1e</sup>)-COOH, tetrazol-5-ilo,

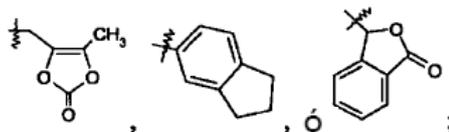
50



55

R<sup>1a</sup> es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilenarilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -alquilenheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -CH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)OC(O)R<sup>1aa</sup>, alquilenmorfolina C<sub>0</sub>-6,

60



R<sup>1aa</sup> es -O-alquilo C<sub>1</sub>-6, -O-cicloalquilo C<sub>3</sub>-7, -NR<sup>1ab</sup>R<sup>1ac</sup>, ó -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>1ab</sup> y R<sup>1ac</sup> son, de una forma independiente, H,

-alquilo C<sub>1-6</sub>, ó bencilo, ó éstas se toman, conjuntamente, como -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-; R<sup>1b</sup> es R<sup>1c</sup> ó -NHC(O)R<sup>1c</sup>; R<sup>1c</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen-C<sub>0-6</sub>-O-R<sup>1ca</sup>, -alquilen C<sub>1-5</sub>-NR<sup>1cb</sup>R<sup>1cc</sup>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-arilo, ó -alquilen C<sub>0-4</sub>heteroarilo; R<sup>1ca</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub> arilo ó -alquilen-O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>1cb</sup> y R<sup>1cc</sup> son, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó éstas se toman conjuntamente como -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N[C(O)CH<sub>3</sub>](CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>1d</sup> es H, R<sup>1c</sup>, -C(O)R<sup>1c</sup>, ó -C(O)NHR<sup>1c</sup>; R<sup>1e</sup> es -alquilo C<sub>1-4</sub>, ó arilo;

n es 0, 1, 2 ó 3;

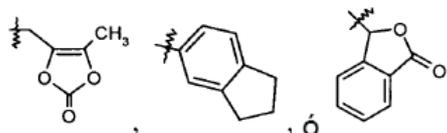
cada una de las R<sup>2</sup>, se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, -NO<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilenilo C<sub>2-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -CN, -C(O)R<sup>2a</sup>, -alquilen-C<sub>0-5</sub>-OR<sup>2b</sup>, -alquilen-C<sub>0-5</sub>-NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, y -alquilen-C<sub>0-3</sub>-heteroarilo; R<sup>2a</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -OR<sup>2b</sup>, ó -NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>; R<sup>2b</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, ó -alquilenarilo C<sub>0-1</sub>; y R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> son, de una forma independiente, H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, ó -alquilen C<sub>0-1</sub>-arilo; R<sup>2</sup> se selecciona de entre H y R<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1-10</sub>, -alquilenilo C<sub>2-10</sub>, -alquilenilo C<sub>3-10</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>2-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>2-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen-C<sub>0-5</sub>-NR<sup>3a</sup>-alquilen-C<sub>0-5</sub>-R<sup>3b</sup>, -alquilen-C<sub>0-5</sub>-O-alquilen C<sub>0-5</sub>-R<sup>3b</sup>, -alquilen C<sub>1-5</sub>-S-alquilen C<sub>1-5</sub>-R<sup>3b</sup>, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo; R<sup>3a</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, ó -alquilen-C<sub>0-3</sub>-arilo; y R<sup>3b</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilenilo C<sub>2-7</sub>, -alquilenilo C<sub>2-4</sub>, ó arilo;

X es -alquilenilo C<sub>1-12</sub>-, en donde, por lo menos una porción CH<sub>2</sub>, en el alquilenilo, se encuentra reemplazada con una porción -NR<sup>4a</sup>-C(O)- ó un -C(O)-NR<sup>4a</sup>, en donde, R<sup>4a</sup> es H, -OH, ó -alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona de entre alquilen C<sub>0-3</sub>-SR<sup>5a</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5b</sup>-C(O)R<sup>5d</sup>, -NH-alquilen C<sub>0-1</sub>-P(O)(OR<sup>5e</sup>)<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-P-(O)OR<sup>5e</sup>R<sup>5f</sup>, -alquilen C<sub>0-2</sub>-CHR<sup>5g</sup>-COOH, -alquilen C<sub>0-3</sub>-C(O)NR<sup>5h</sup>-CHR<sup>5i</sup>-COOH, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-S-SR<sup>5j</sup>; R<sup>5a</sup> es H ó -C(O)-R<sup>5aa</sup>; R<sup>5aa</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-heteroarilo, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>0-6</sub>-piperazin-CH<sub>3</sub>, -CH[N(R<sup>5ab</sup>)<sub>2</sub>]-aa, en donde, aa es una cadena lateral de aminoácidos, -2-pirrolidina - alquilC<sub>0-6</sub>-OR<sup>5ab</sup>, -O-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo, ó -alquilen C<sub>1-2</sub>-OC(O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5ab</sup> es, de una forma independiente, H

ó -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5b</sup> es H, -OH, -OC(O)R<sup>5ba</sup>-CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, -piridilo, ó -OC(S)NR<sup>5bb</sup>R<sup>5bc</sup>; R<sup>5ba</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, -OCH<sub>2</sub>-arilo, -CH<sub>2</sub>O-arilo, ó -NR<sup>5bb</sup>R<sup>5bc</sup>; R<sup>5bb</sup> y R<sup>5bc</sup> son, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5c</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, ó -C(O)-R<sup>5ca</sup>; R<sup>5ca</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, ó heteroarilo; R<sup>5d</sup> es H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, -NR<sup>5da</sup>-R<sup>5db</sup>, -CH<sub>2</sub>SH, ó -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5aa</sup> y R<sup>5db</sup> son, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5e</sup>, es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -cicloalquilo, -CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)R<sup>5ea</sup>,



R<sup>5ea</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>5eb</sup>R<sup>5ec</sup>, ó -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>5eb</sup> y R<sup>5ec</sup> son, de una forma independiente, H,

-alquilo C<sub>1-4</sub>, ó -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, ó éstas se toman conjuntamente, como -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-; R<sup>5f</sup> es H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub> arilo, -alquilen C<sub>1-3</sub>-NR<sup>5fa</sup>R<sup>5fb</sup>, ó -alquilen C<sub>1-3</sub> (aril)-alquilen C<sub>0-3</sub>-NR<sup>5fa</sup>R<sup>5fb</sup>; R<sup>5fa</sup> y R<sup>5fb</sup> son, de una forma independiente, H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>5g</sup> es H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo, ó -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>; R<sup>5h</sup> es H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>5i</sup> es H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, ó -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo; y R<sup>5j</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, ó -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH;

R<sup>6</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-O-6alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-3</sub>-arilo, -alquilen C<sub>0-3</sub>-heteroarilo, y -alquilen C<sub>0-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y

R<sup>7</sup>, es H, o ésta se toma conjuntamente con R<sup>6</sup>, para formar -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

en donde, cada grupo -CH<sub>2</sub>-, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, se encuentra sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre -alquilo C<sub>1-4</sub> y -fluro;

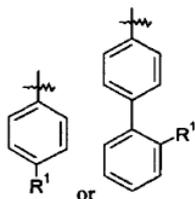
cada átomo de carbono, en la porción alquilenilo, en X, se encuentra opcionalmente sustituida con uno o más grupos R<sup>4b</sup> y un porción -CH<sub>2</sub>- en X, puede encontrarse reemplazada con un grupo seleccionado de entre -cicloalquilenilo C<sub>4-8</sub>, -CR<sup>4d</sup>=CH-, y -CH=CR<sup>4d</sup>-; R<sup>4b</sup> es alquilen C<sub>0-5</sub>-COOR<sup>4c</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>; -alquilen C<sub>0-1</sub>-CONH<sub>2</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-OH, -alquilen C<sub>0-3</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, 1H-indol-3-ilo, bencilo, ó hidroxibencilo; R<sup>4c</sup> es H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>4d</sup> es -CH<sup>2</sup>-tiofeno ó fenilo;

cada alquilo y cada arilo, en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5-6</sup> se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 7 átomos de fluro; cada anillo, en Ar y cada arilo y heteroarilo, en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5-6</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con uno a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilenilo C<sub>2-4</sub>, -CN, halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -fenilo, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde, cada alquilo, alquilenilo y arilo, se encuentran opcionalmente sustituidos por 1 a 5 átomos de fluro; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, r, es 1.

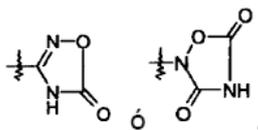
3.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, Ar, es

5



10 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NHSO}_2R^{1b}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C(O)NH-SO}_2R^{1c}$ ,  $-\text{P(O)(OH)}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O-CH(R}^{1e}\text{)-COOH}$ , tetrazol-5-ilo,

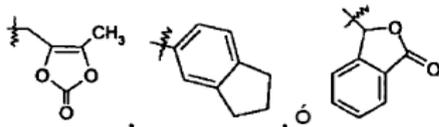
15



de una forma preferible,  $-\text{COOH}$  ó tetrazol-5-ilo.

20 5.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde in  $R^1$  es  $-\text{COOR}^{1a}$ , y  $R^{1a}$  es -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alquilen  $\text{C}_{1-3}$ -arilo, -alquilen  $\text{C}_{1-3}$ -heteroarilo, -cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ,  $-\text{CH}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{OC(O)R}^{1aa}$ , -alquilen  $\text{C}_{0-6}$ -morfolina,

25



30 6.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, n es 0 ó n es 1 y  $R_2$  es -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

7.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^2$  es H ó  $-\text{C(O)R}^{2a}$ , en donde  $R^{2a}$  es -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

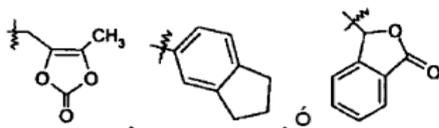
35 8.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^3$  es -alquilo  $\text{C}_{1-10}$  ó -alquilen  $\text{C}_{0-5}$ -O-alquilen  $\text{C}_{1-5}$ - $R^{3b}$ , en donde,  $R^{3b}$  es H.

9.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde in X es -alquileno  $\text{C}_{1-2}$ , en donde, una porción  $-\text{CH}_2-$ , en el alquileno, se encuentra reemplazada con una porción  $-\text{NR}^{4a}-\text{C(O)-}$  ó  $-\text{C(O)-NR}^{4a}$ , en donde,  $R^{4a}$  se selecciona de entre H,  $-\text{OH}$ , y -alquilo  $\text{C}_{1-4}$  siendo X, de una forma preferible,  $-\text{C(O)-NH-}$ .

40 10.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde;  $R^5$  es -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{SR}^{5a}$ , -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$ , -alquilen- $\text{C}_{0-3}$ - $\text{NR}^{5b}-\text{C(O)R}^{5d}$ , -NH-alquilen  $\text{C}_{0-1}$ - $\text{P(O)(OR}^{5e}\text{)}_2$ , -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{P(O)OR}^{5e}\text{R}^{5f}$ , -alquilen  $\text{C}_{0-2}$ - $\text{CHR}^{5g}-\text{COOH}$ , ó -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{C(O)NR}^{5h}-\text{CHR}^{5i}-\text{COOH}$ ; en donde  $R^{5a}$  es H,  $R^{5b}$  es  $-\text{OH}$ ,  $R^{5c}$  es H,  $R^{5d}$  es H, y  $R^{5e}$  es H.

45 11.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^5$  es -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{SR}^{5a}$ , -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$ , -alquilen- $\text{C}_{0-3}$ - $\text{NR}^{5b}-\text{C(O)R}^{5d}$ , -NH-alquilen  $\text{C}_{0-1}$ - $\text{P(O)(OR}^{5e}\text{)}_2$ , -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{P(O)OR}^{5e}\text{R}^{5f}$ , ó -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{S-SR}^{5j}$ , en donde,  $R^{5a}$  es  $-\text{C(O)-R}^{5aa}$ ;  $R^{5b}$  es H,  $-\text{OC(O)R}^{5ba}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ , -O-bencilo, -piridilo, ó  $-\text{OC(S)NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$ ;  $R^{5e}$  es -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alquilen  $\text{C}_{1-3}$ - arilo, -alquilen  $\text{C}_{1-3}$ -heteroarilo, -cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O-C(O)R}^{5ea}$ ,

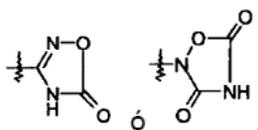
50



55

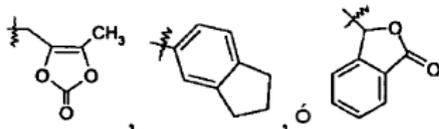
12.- El compuesto de bien ya sea la reivindicación 10 ó bien ya sea la reivindicación 11, en donde in  $R^1$  es  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NHSO}_2R^{1b}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C(O)NHSO}_2R^{1c}$ ,  $-\text{P(O)(OH)}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O-CH(R}^{1e}\text{)-COOH}$ , tetrazol-5-ilo,

60



13.- El compuesto de bien ya sea la reivindicación 10 ó bien ya sea la reivindicación 11, en donde  $R^1$  es  $-\text{COOR}^{1a}$ , y  $R^{1a}$  es -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alquilen  $\text{C}_{1-3}$ -arilo, -alquilen  $\text{C}_{1-3}$ -heteroarilo, -cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ,  $-\text{CH}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$ , -alquilen  $\text{C}_{0-6}$ -morfolina,

5



10

14.-El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^6$  se selecciona de entre -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ -arilo.

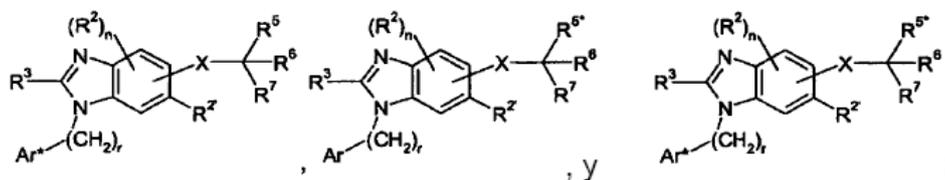
15.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde,  $R^7$  es H.

15

16.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, Ar, se encuentra sustituida con un átomo de fluro.

17.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula seleccionada de entre:

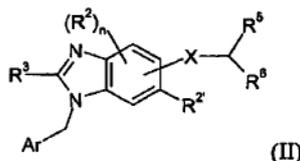
20



25

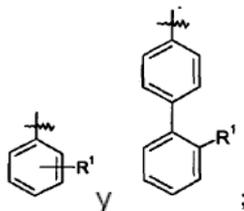
18.- El compuesto de reivindicación 1, que tiene la fórmula:

30



35 en donde : Ar es un grupo seleccionado de entre:

40

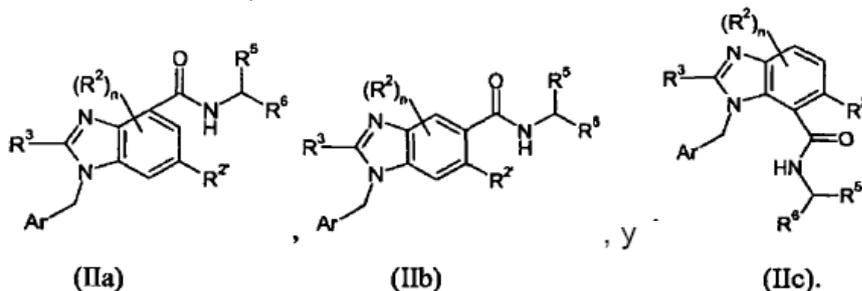


45  $R^1$  se selecciona de entre  $-\text{COOH}$  y tetrazol-5-ilo; n es 0, ó n es 1 y  $R^4$  es -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;  $R^2$  se selecciona de entre H y  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;  $R^3$  se selecciona de entre -alquilo  $\text{C}_{1-10}$  y -alquilen  $\text{C}_{0-5}$ -O-alquilen  $\text{C}_{1-5}$ -H; X es -alquilen  $\text{C}_{1-2}$ , en donde, una porción  $-\text{CH}^2$ , en el alquilen, se encuentra reemplazada con una porción  $-\text{NR}^{4a}$ - $\text{C}(\text{O})$ - ó  $-\text{C}(\text{O})$ - $\text{NR}^{4a}$ , en donde,  $R^{4a}$  se selecciona de entre H,  $-\text{OH}$ , y -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;  $R^5$  se selecciona de entre -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ - $\text{SR}^{5a}$  y -alquilen- $\text{C}_{0-3}$ - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5b}\text{R}^{5c}$ ;  $R^{5a}$  es H ó  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;  $R^{5b}$  es H,  $-\text{OH}$ , ó  $-\text{OC}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y  $R^{5c}$  es H ó -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y  $R^6$  es -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  ó -alquilen  $\text{C}_{0-3}$ -arilo.

50

19.- El compuesto de la reivindicación 18, que tiene la fórmula seleccionada de entre:

55

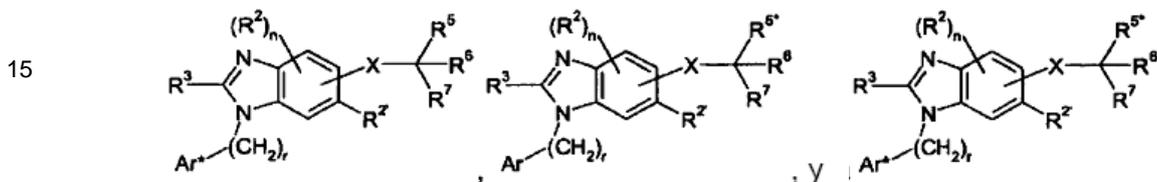


60

65 20.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

19, y un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable, el cual comprende, opcionalmente, además, un segundo agente terapéutico, seleccionado de entre el grupo que comprende a los diuréticos, bloqueantes de receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, antagonistas de receptores  $AT_1$ , inhibidores de neprililina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes anti-lípidos, agentes anti-diabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina / de la neprililina, antagonistas del receptor de vasopresina, y combinaciones de éstos.

21.- Un procedimiento para preparar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende desproteger un compuesto seleccionado de entre:



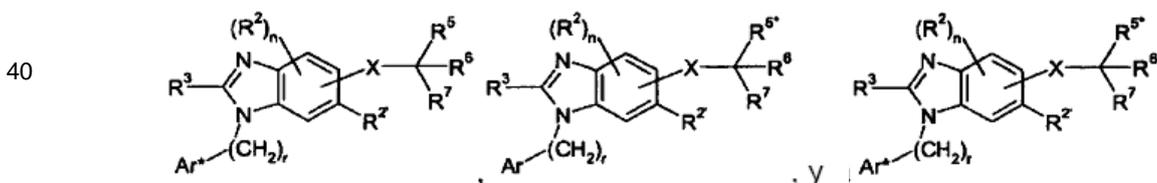
en donde, X,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , Ar, n. y r. tienen los significados de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y en donde,  $Ar^*$  es  $Ar-R^{1*}$ ;  $R^{1*}$  se selecciona de entre  $-C(O)O-P^2$ ,  $-SO_2O-P^5$ ,  $-SO_2NH-P^6$ ,  $-P(O)(O-P^7)_2$ ,  $-OCH(CH_3)-C(O)O-P^2$ ,  $-OCH(aril)-C(O)O-P^2$ , y tetrazol-5-il- $P^4$ ;  $R^{5*}$  se selecciona de entre -alquilen  $C_{0-3}-S-P^3$ , -alquilen-  $C_{0-3}-C(O)NH(O-P^5)$ , -alquilen  $C_{0-3}-N(O-P^5)-C(O)R^{5d}$ , -alquilen  $C_{0-1}-NHC(O)CH_2S-P^3$ , -NH-alquilen  $C_{0-1}-P(O)(O-P^7)_2$ , -alquilen  $C_{0-3}-P(O)(OP^7)-R^{5f}$ , -alquilen  $C_{0-2}-CHR^{5g}-C(O)O-P^2$ , -alquilen  $C_{0-3}-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}C(O)O-P^2$ , y -alquilen  $C_{0-3}-S-S-P^3$ ;  $P^2$  es un grupo carboxi-protector, seleccionado de entre metilo, etilo, tert-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluoroetilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, y difenilmetilo;  $P^3$  es un grupo tiol-protector, seleccionado de entre un éter ó un éster;  $P^4$  es un grupo tetrazol-protector, seleccionado de entre tritilo, benzoilo y difenilmetilo;  $P^5$  es un grupo hidroxil-protector, seleccionado de entre alquilos  $C_{1-6}$ , grupos sililo, ésteres; y grupos arilmetilo;  $P^6$  es un grupo sulfonamido-protector, seleccionando de entre tert.-butilo y acilo; y  $P^7$  es un grupo fosfato-protector ó un grupo fosfinato-protector, seleccionado de entre alquilos  $C_{1-4}$ , arilo, y arilo sustituido; o una sal de éstos.

25

30

22.- Un intermediario de utilidad en la síntesis de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, seleccionado de entre el grupo que comprende:

35



en donde, X,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , Ar, n. y r. tienen los significados de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y en donde,  $Ar^*$  es  $Ar-R^{1*}$ ;  $R^{1*}$  se selecciona de entre  $-C(O)O-P^2$ ,  $-SO_2O-P^5$ ,  $-SO_2NH-P^6$ ,  $-P(O)(O-P^7)_2$ ,  $-OCH(CH_3)-C(O)O-P^2$ ,  $-OCH(aril)-C(O)O-P^2$ , y tetrazol-5-il- $P^4$ ;  $R^{5*}$  se selecciona de entre -alquilen  $C_{0-3}-S-P^3$ , -alquilen-  $C_{0-3}-C(O)NH(O-P^5)$ , -alquilen  $C_{0-3}-N(O-P^5)-C(O)R^{5d}$ , -alquilen  $C_{0-1}-NHC(O)CH_2S-P^3$ , -NH-alquilen  $C_{0-1}-P(O)(O-P^7)_2$ , -alquilen  $C_{0-3}-P(O)(OP^7)-R^{5f}$ , -alquilen  $C_{0-2}-CHR^{5g}-C(O)O-P^2$ , -alquilen  $C_{0-3}-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}C(O)O-P^2$ , y -alquilen  $C_{0-3}-S-S-P^3$ ;  $P^2$  es un grupo carboxi-protector, seleccionado de entre metilo, etilo, tert-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluoroetilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, y difenilmetilo;  $P^3$  es un grupo tiol-protector, seleccionado de entre un éter ó un éster;  $P^4$  es un grupo tetrazol-protector, seleccionado de entre tritilo, benzoilo y difenilmetilo;  $P^5$  es un grupo hidroxil-protector, seleccionado de entre alquilos  $C_{1-6}$ , grupos sililo, ésteres; y grupos arilmetilo;  $P^6$  es un grupo sulfonamido-protector, seleccionando de entre tert.-butilo y acilo; y  $P^7$  es un grupo fosfato-protector ó un grupo fosfinato-protector, seleccionado de entre alquilos  $C_{1-4}$ , arilo, y arilo sustituido; o una sal de éstos.

50

55

23.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso en terapia

60

24.- El compuesto de la reivindicación 23, para tratar la hipertensión o el fallo cardíaco.