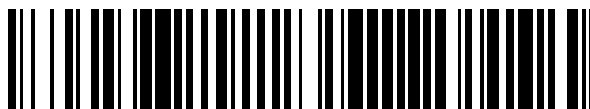


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 677**

51 Int. Cl.:

C07D 235/08 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2008** **E 08768064 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012** **EP 2162442**

54 Título: **Agente antihipertensivos benzoimidazol de doble acción**

30 Prioridad:

05.06.2007 US 933207 P

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

23.04.2013

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 GATEWAY BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**ALLEGRETTI, PAUL;
CHOI, SEOK-KI;
FATHEREE, PAUL, R.;
GENDRON, ROLAND;
HUDSON, RYAN;
JENDZA, KEITH;
MCKINNELL, ROBERT, MURRAY;
MCMURTRIE, DARREN y
OLSON, BROOKE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 401 677 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

Agente antihipertensivos benzoimidazol de doble acción.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que presentan actividad antagonista de receptor de angiotensina II de tipo 1 (AT₁) y actividad inhibidora de neprilisina. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a procedimientos e intermediarios para la preparación de dichos compuestos, y encuentra utilidad en métodos de utilización de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

El objetivo de la terapia antihipertensiva es reducir la presión sanguínea y evitar las complicaciones relacionadas con la hipertensión tales como el infarto de miocardio, el ictus y la enfermedad renal. Para los pacientes con hipertensión no complicada (es decir, sin factores de riesgo, daños a órganos diana o enfermedad cardiovascular), se espera que la reducción de la presión sanguínea evitara el desarrollo de comorbilidades cardiovasculares y renales, condiciones
15 que existen simultáneamente a la condición primaria en el mismo paciente. Para aquellos pacientes con factores de riesgo o comorbilidades preexistentes, la diana terapéutica es el enlentecimiento de la progresión de enfermedades comórbidas y la reducción de la mortalidad.

Los médicos generalmente prescriben terapias farmacológicas para los pacientes cuya presión sanguínea no puede controlarse adecuadamente mediante modificaciones de la dieta y/o del estilo de vida. Las clases terapéuticas utilizadas comúnmente actúan estimulando la diuresis, la inhibición adrenérgica o la vasodilatación. Con frecuencia se prescribe una combinación de fármacos, dependiendo de las comorbilidades presentes.

Existen cinco clases de fármaco comunes utilizadas para el tratamiento de la hipertensión: diuréticos, que incluyen la tiazida y diuréticos de tipo tiazida tales como la hidroclorotiazida; diuréticos del asa, tales como la furosemida, y diuréticos ahorradores de potasio, tales como el triamtereno; bloqueantes de receptores β₁-adrenérgicos, tales como el succinato de metoprolol y el carvedilol; bloqueantes de los canales del calcio, tales como la amlodipina; inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (ACE), tales como el captopril, el benazepril, el enalapril, el enalaprilat, el lisinopril, el quinapril y el ramipril, y antagonistas de receptores AT₁, también conocidos como bloqueantes de receptores de la angiotensina II de tipo 1 (ARB), tales como el candesartán cilexetilo, el eprosartán, el irbesartán, el losartán, el olmesartán medoxomilo, el telmisartán y el valsartán. También se administran combinaciones de dichos fármacos, por ejemplo un bloqueante de los canales del calcio (amlodipina) y un inhibidor del ACE (benzapril) o un diurético (hidroclorotiazida) y un inhibidor del ACE (enalapril). Todos estos fármacos, utilizados apropiadamente, resultan efectivos en el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, debe mejorarse adicionalmente tanto la eficacia como la tolerabilidad de los nuevos fármacos con diana en la hipertensión. A pesar de la disponibilidad de muchas opciones de tratamiento, el último estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demuestra que sólo aproximadamente 50% de todos los pacientes tratados con hipertensión consiguen un control adecuado de la presión sanguínea. Además, un pobre cumplimiento por parte del paciente debido a problemas de tolerabilidad de los tratamientos disponibles reduce adicionalmente el éxito del tratamiento.

Además, cada una de las clases principales de agentes antihipertensivos presenta desventajas. Los diuréticos pueden afectar adversamente al metabolismo de los lípidos y de la glucosa, y se asocian a otros efectos secundarios, incluyendo la hipotensión ortostática, la hipocalcemia y la hiperuricemia. Los beta-bloqueantes pueden provocar fatiga, insomnio e impotencia, y algunos beta-bloqueantes también pueden provocar gasto cardíaco reducido y bradicardia, los cuales pueden resultar no deseables en algunos grupos de pacientes. Los bloqueantes de los canales del calcio son ampliamente utilizados, pero es discutible la efectividad con la que estos fármacos reducen los sucesos cardíacos fatales y no fatales en comparación con otras clases de fármaco. Los inhibidores del ACE pueden provocar tos, y entre los efectos secundarios más raros se incluyen erupciones, angioedema, hipercalemia e insuficiencia renal funcional. Los antagonistas de los receptores AT₁ resultan igualmente efectivos como inhibidores del ACE, aunque sin la elevada prevalencia de la tos.

La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP) es una metalopeptidasa Zn²⁺ unida a la membrana endotelial presente 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 e inactivación de varios péptidos vasoactivos, tales como la bradiquinina circulante y los péptidos angiotensina, así como los péptidos natriuréticos, los cuales presentan varios efectos, entre ellos la vasodilatación y la diuresis. De esta manera, la NEP desempeña un papel importante en la homeostasis de la presión sanguínea. Los inhibidores de la NEP han sido estudiados como potenciales terapéuticos, y entre ellos se incluyen el tiorfano, el candoxatril y el candoxatrilat. Además, también

se han diseñado compuestos que inhiben tanto la NEP como el ACE, y entre ellos se incluyen el omapatrilat, el gempatrilat y el sampatrilat. La clase de compuestos denominada inhibidores de vasopeptidasa han sido descritos en Robl *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677, 1999.

- 5 Podría existir una oportunidad de incrementar la eficacia antihipertensiva combinando el antagonismo de receptores AT₁ y la inhibición de la NEP, tal como ponen de manifiesto las combinaciones de antagonista de receptores AT₁/inhibidores de NEP descritas en la solicitud de patente WO n° 9213564, de Darrow *et al.* (Schering Corporation), la patente US n° 2003/0144215, de Ksander *et al.*; Put *et al.*, resumen presentado en el Congreso Cardiovascular Canadiense, octubre de 2004, y Gardiner *et al.*, JPET 319:340-348, 2006, y solicitud de patente WO n° 2007/045663 (Novartis AG), de Glasspool *et al.*
- 10 Recientemente, la solicitud de patente WO n° 2007/056546 (Novartis AG), de Feng *et al.*, ha descrito complejos de un antagonista de receptor AT₁ y un inhibidor de NEP, en el que un compuesto antagonista de receptor AT₁ se une no covalentemente a un compuesto inhibidor de NEP, o en el que el compuesto antagonista se une mediante unión no covalente al compuesto inhibidor.
- 15 A pesar de los avances de la técnica, sigue existiendo una necesidad de una monoterapia altamente eficaz con múltiples mecanismos de acción que conduzca a niveles de control de la presión sanguínea que actualmente sólo pueden conseguirse con la terapia de combinación. De esta manera, aunque se conocen diversos agentes antihipertensivos, y se administran en diversas combinaciones, resultaría altamente deseable proporcionar compuestos con actividad tanto antagonista de receptor AT₁ como de inhibición de NEP en la misma molécula. Los
- 20 compuestos que presentan ambas actividades se espera que resulten particularmente útiles como agentes terapéuticos, ya que mostrarían actividad antihipertensiva mediante dos modos de acción independientes, presentando la farmacocinética de una sola molécula.

Además, dichos compuestos de doble acción también se espera que resulten útiles en el tratamiento de una diversidad de otras enfermedades que pueden tratarse antagonizando los receptores AT₁ y/o inhibiendo el enzima NEP.

25

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

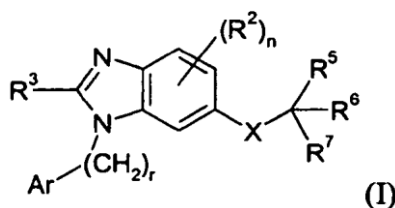
La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha encontrado que presentan actividad antagonista de los receptores AT₁ y actividad inhibidora del enzima neprilisina (NEP). De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para el

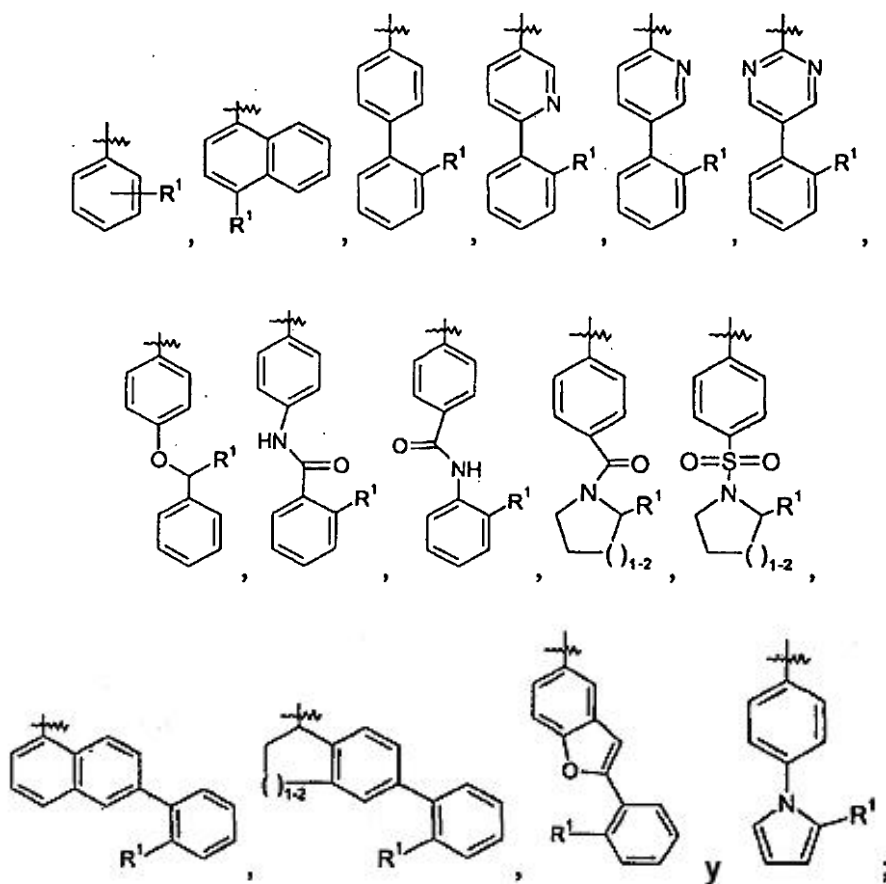
30

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

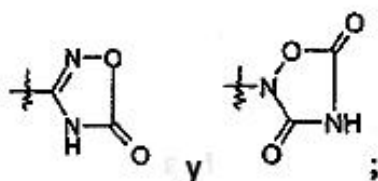
en la que:

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



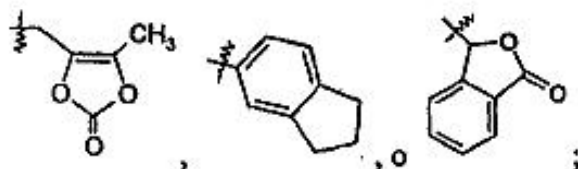


R^1 se selecciona de entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}(\text{R}^{1e})-\text{COOH}$, tetrazol-5-ilo,



5

R^{1a} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil}-\text{C}_{1-4})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina,

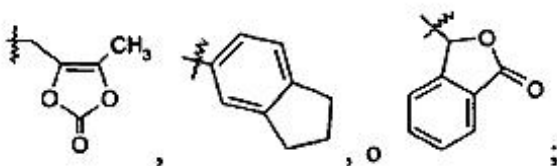


10

R^{1aa} es $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{O}$ -cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{NR}^{1ab}\text{R}^{1ac}$, o $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$; R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-6} y bencilo, o conjuntamente forman $-(\text{CH}_2)_{3-6}$; R^{1b} es R^{1c} o $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1c}$; R^{1c} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} - $\text{O}-\text{R}^{1ca}$, alquilén- C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$, alquilén- C_{0-4} -arilo o alquilén- C_{0-4} -heteroarilo; R^{1ca} es H, alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{1-6} - O -alquilo- C_{1-6} ; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-6} , o conjuntamente $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$; R^{1d} es H, R^{1c} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1c}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$; R^{1e} es

alquilo-C₁₋₄ o arilo; n es 0, 1, 2 ó 3; cada R² se selecciona independientemente de entre halo, -NO₂, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, -CN, -C(O)R^{2a}, alquilén-C₀₋₅-OR^{2b}, alquilén-C₀₋₅-NR^{2c}R^{2d}, alquilén-C₀₋₃-arilo y alquilén-C₀₋₃-heteroarilo; en el que R^{2a} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, -OR^{2b} y -NR^{2c}R^{2d}; R^{2b} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆ y alquilén-C₀₋₁-arilo; y R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo-C₁₋₄ y alquilén-C₀₋₁-arilo;

R³ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₁₀, alqueno-C₂₋₁₀, alqueno-C₃₋₁₀, alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇, alqueno-C₂₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, alquilén-C₀₋₅-NR^{3a}-alquilén-C₀₋₅-R^{3b}, alquilén-C₀₋₅-O-alquilén-C₀₋₅-alquilén-C₀₋₅-S-alquilén-C₁₋₅-R^{3b} y alquilén-C₀₋₃-arilo; en los que R^{3a} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ y alquilén-C₀₋₃-arilo; y R^{3b} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, alqueno-C₂₋₄, alqueno-C₂₋₄ y arilo; X es alqueno-C₁₋₁₂, en el que por lo menos una fracción -CH₂- en el alqueno se sustituye con una fracción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}, en la que R^{4a} se selecciona de entre H, -OH y alquilo-C₁₋₄; R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}, alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, NH-alquilén-C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, -alquilén-C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f}, -alquilén-C₀₋₂-CHR^{5g}-COOH, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH y alquilén-C₀₋₃-S-SR^{5j}; en los que R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}, R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, -amino-cicloalquilo-C₄₋₇, alquilén-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₀₋₆-heteroarilo, alquilén-C₀₋₆-morfolina, alquilén-C₀₋₆-piperazina-CH₃, -alquilén-C₀₋₆-piperidina, alquilén-C₀₋₆-piperidín-CH₃, -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén-C₀₋₆-CH[N(R^{5ab})₂]-R^{5ac}, -2-pirrolidina, -2-tetrahidrofurano, alquilén-C₀₋₆-OR^{5ab}, alquilén-O-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilén-C₀₋₆-arilo, -O-alquilén-C₁₋₂-OC(O)-O-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₄-COOH, o -arilén-COOH; R^{5ab} es independientemente H o alquilo-C₁₋₆; R^{5ac} es H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-CH₂-C₃₋₇ o -COOH; R^{5b} se selecciona de entre H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, -O-bencilo, -piridilo o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5ba} es H, alquilo-C₁₋₆, arilo, -OCH₂-arilo, -CH₂O-arilo o -NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₄; R^{5c} es H, alquilo-C₁₋₆ o -C(O)R^{5ca}; R^{5ca} es alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo o heteroarilo; R^{5d} es H, alquilo-C₁₋₄, C₀₋₅R^{3b}, alquilén-C₀₋₅-S-alquilén-C₁₋₅-R^{3b} y alquilén-C₀₋₃-arilo; en los que R^{3a} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ y alquilén-C₀₋₃-arilo; y R^{3b} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, alqueno-C₂₋₄, alqueno-C₂₋₄ y arilo; X es alqueno-C₁₋₁₂, en el que por lo menos una fracción -CH₂- en el alqueno se sustituye con una fracción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}, en la que R^{4a} se selecciona de entre H, -OH y alquilo-C₁₋₄; R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}, alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, NH-alquilén-C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, -alquilén-C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f}, -alquilén-C₀₋₂-CHR^{5g}-COOH, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH y alquilén-C₀₋₃-S-SR^{5j}; en los que R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}, R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, -amino-cicloalquilo-C₄₋₇, alquilén-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₀₋₆-heteroarilo, alquilén-C₀₋₆-morfolina, alquilén-C₀₋₆-piperazina-CH₃, -alquilén-C₀₋₆-piperidina, alquilén-C₀₋₆-piperidín-CH₃, -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén-C₀₋₆-CH[N(R^{5ab})₂]-R^{5ac}, -2-pirrolidina, -2-tetrahidrofurano, alquilén-C₀₋₆-OR^{5ab}, alquilén-O-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilén-C₀₋₆-arilo, -O-alquilén-C₁₋₂-OC(O)-O-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₄-COOH, o -arilén-COOH; R^{5ab} es independientemente H o alquilo-C₁₋₆; R^{5ac} es H, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-CH₂-C₃₋₇ o -COOH; R^{5b} se selecciona de entre H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, -O-bencilo, -piridilo o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5ba} es H, alquilo-C₁₋₆, arilo, -OCH₂-arilo, -CH₂O-arilo o -NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₄; R^{5c} es H, alquilo-C₁₋₆ o -C(O)R^{5ca}; R^{5ca} es alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo o heteroarilo; R^{5d} es H, alquilo-C₁₋₄, alquilén-C₀₋₃-arilo, -NR^{5da}R^{5db}, -CH₂SH o -O-alquilo-C₁₋₆; R^{5da} y R^{5db} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₄, R^{5e} es H, alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo, alquilén-C₁₋₃-heteroarilo, cicloalquilo-C₃₋₇, -CH(CH₃)OC(O)R^{5ca},



R^{5ea} es -O-alquilo-C₁₋₆, -O-cicloalquilo-C₃₋₇, -NR^{5eb}R^{5ec} o -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R^{5eb} y R^{5ec} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ y alquilén-C₁₋₃-arilo o conjuntamente -(CH₂)₃₋₆; R^{5f} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₄, alquilén-C₀₋₃-arilo, alquilén-C₁₋₃-NR^{5fa}R^{5fb} y alquilén-C₁₋₃(aril)-alquilén-C₀₋₃-NR^{5fa}R^{5fb}; R^{5fa} y R^{5fb} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄; R^{5g} es H, alquilo C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo o -CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃; R^{5h} es H o alquilo-C₁₋₄; R⁵ⁱ es H, alquilo C₁₋₄ o alquilén-C₀₋₃-arilo y R^{5j} es alquilo C₁₋₆, arilo o -CH₂CH(NH₂)COOH; R⁶ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, alquilén-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo, alquilén-C₀₋₃-heteroarilo y alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇, y R⁷ es H o conjuntamente con R⁶ forma cicloalquilo C₃₋₈, en el que cada grupo -CH₂ en -(CH₂)_n se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ y fluoro; cada átomo de carbono en la fracción alqueno en X se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R^{4b} y una fracción -CH₂ en X puede sustituirse con un grupo seleccionado de entre cicloalquilo C₃₋₈, -CR^{4c}=CH- y -CH=CR^{4d}, en el que R^{4b} se selecciona de entre -alqueno-C₀₋₅-COOR^{4c}, alquilo C₁₋₆, alquilén-C₀₋₁-CONH₂, alquilén-C₁₋₂-OH, alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇, 1H-indol-3-ilo, bencilo e hidroxibencilo; R^{4c} es H o alquilo C₁₋₄, y R^{4d} se selecciona de entre -CH₂-tiofeno y fenilo; cada alquilo y

5 cada arilo en R^{1-3} , R^{4a-ad} y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R^{1-3} y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, alquilo C_{1-6} , alqueno 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, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo- C_{1-6} y -N(alquilo- C_{1-6})₂, en el que cada alquilo, alqueno y alquino se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Dichas composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos, tales como diuréticos, bloqueantes de receptores β_1 -adrenérgicos, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas de receptores AT₁, inhibidores de la neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antilipídicos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas de receptores de la endotelina, inhibidores del enzima conversor de la endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/de la neprilisina, antagonistas de receptores de la vasopresina y combinaciones de los mismos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente terapéutico y un portador farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos, que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la invención puede formularse conjuntamente o separadamente del agente o agentes adicionales. Al formularlo separadamente, un portador farmacéuticamente aceptable puede incluirse con el agente o agentes adicionales. De esta manera, todavía otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo la combinación: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer portador farmacéuticamente aceptable, y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico y un segundo portador farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere además a un kit que contiene dichas composiciones farmacéuticas, por ejemplo en el que la primera y la segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

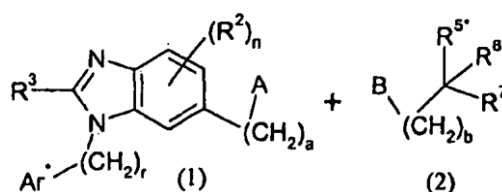
30 Los compuestos de la invención presentan tanto actividad antagonista de receptores AT₁ como actividad inhibidora del enzima NEP, y por lo tanto se espera que resulten útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de pacientes que sufren una enfermedad o trastorno que es tratado mediante antagonismo de los receptores AT₁ y/o mediante inhibición del enzima NEP. De esta manera, la invención resulta útil en un método de tratamiento de pacientes que sufren una enfermedad o trastorno que es tratado mediante antagonismo de los receptores AT₁ y/o mediante inhibición del enzima NEP, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, y en un método de tratamiento de la hipertensión o de la insuficiencia cardiaca, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, y en un método para antagonizar un receptor AT₁ en un mamífero, que comprende administrar en el mamífero una cantidad antagonista de receptor AT₁ de un compuesto de la invención, y en un método para inhibir un enzima NEP en un mamífero, que comprende administrar en el mamífero una cantidad inhibidora del enzima NEP de un compuesto de la invención.

40 Entre los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que resultan de particular interés se incluyen aquellos que muestran una constante inhibidora (pK_i) para la unión a un receptor AT₁ superior o igual a aproximadamente 5,0, en particular aquellos que presentan un pK_i superior o igual a aproximadamente 6,0; en una realización, aquellos que presentan un pK_i superior o igual a aproximadamente 7,0; más particularmente, aquellos que presentan un pK_i superior o igual a aproximadamente 8,0, y en todavía otra realización, aquellos que presentan un pK_i comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 8,0 y 10,0. Entre los compuestos de particular interés también se incluyen aquellos que presentan una concentración inhibidora del enzima NEP (pIC_{50}) superior o igual a aproximadamente 5,0; en una realización, aquellos que presentan un pIC_{50} superior o igual a aproximadamente 6,0; en particular aquellos que presentan un pIC_{50} superior o igual a aproximadamente 7,0; y más particularmente aquellos que presentan un pIC_{50} comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 7,0 y 10,0. Entre los compuestos de interés adicional se incluyen aquellos que presentan un pK_i para la unión a un receptor AT₁ superior o igual a aproximadamente 7,5 y que presentan un pIC_{50} del enzima NEP superior o igual a aproximadamente 7,0.

55 Debido a que los compuestos de la invención presentan actividad antagonista de los receptores AT₁ y actividad de inhibición de NEP, dichos compuestos también resultan útiles como herramientas de investigación. Pueden utilizarse en un método que comprende llevar a cabo un ensayo biológico utilizando un compuesto de la invención. También pueden utilizarse compuestos de la invención para evaluar nuevos compuestos químicos. Pueden utilizarse en un método para evaluar un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo con el fin de proporcionar un primer valor de ensayo, (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o concurrentemente con la etapa (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Entre los ensayos biológicos ejemplares se

incluyen un ensayo de unión de receptores AT_1 y un ensayo de inhibición del enzima NEP. Además, pueden utilizarse en un método de estudio de un sistema biológico o muestra que comprende un receptor AT_1 , un enzima NEP o ambos, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológico con un compuesto de la invención, y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema o muestra biológico.

- 5 La invención se refiere además a procedimientos e intermediarios que resultan útiles para preparar compuestos de la invención. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos de la invención que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:

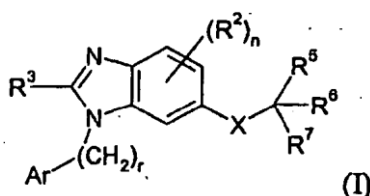


- 10 en la que: A es $-NH_2$ y B es $-COOH$ o A es $-COOH$ y B es $-NH_2$; la suma de a y b se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0 y 11; Ar^* representa $Ar-R^{1*}$, en el que R^{1*} es R^1 o una forma protegida de R^1 , y R^{5*} representa R^5 o una forma protegida de R^5 ; los átomos de carbono en los grupos $-(CH_2)_a$ y $-(CH_2)_b$ pueden sustituirse con uno o más grupos R^{4b} , y un grupo $-CH_2-$ en el grupo $-(CH_2)_a$ o $-(CH_2)_b$ puede sustituirse con cicloalquileo- C_{3-8} , $-CR^{4d}=CH-$ o $-CH=CR^{4d}-$, y opcionalmente desproteger el producto en el caso de que R^{1*} sea una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} sea una forma protegida de R^5 . Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de ácido o base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a productos preparados mediante cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, así como nuevos intermediarios utilizados en dicho procedimiento. En un aspecto de la invención, nuevos intermediarios presentan la fórmula II, III o IV, tal como se define en la presente memoria.

Todavía otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I ó a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento, especialmente para la fabricación de un medicamento que resulta útil para el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca. En la presente memoria se dan a conocer otros aspectos y realizaciones de la invención.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



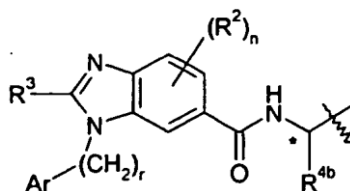
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "compuesto de la invención" pretende incluir compuestos de fórmula I, así como las especies representadas en las fórmulas Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic e Id, indicados posteriormente. Además, los compuestos de la invención también pueden contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo grupos amino o carboxilo) y, por lo tanto, dichos compuestos pueden existir en forma de una base libre, ácido libre o en diversas formas salinas. La totalidad de dichas formas salinas se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención. Además, los solvatos de compuestos de fórmula I ó las sales de los mismos se encuentran incluidos dentro del alcance de la invención. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el experto en la materia reconocerá que la referencia a un compuesto en la presente memoria, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención", incluye la referencia a un compuesto de fórmula I, así como a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, a menos que se indique lo contrario. Además, la expresión "o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales y solvatos, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

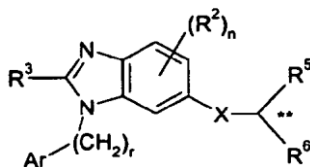
Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden existir en varias formas estereoisoméricas. En el caso de que dichos centros quirales se encuentren presentes, la invención se

refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros), mezclas enriquecidas en estereoisómeros y similares, a menos que se indique lo contrario. En el caso de que se ilustre una estructura química sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los posibles estereoisómeros se encuentran comprendidos por dicha estructura. De esta manera, por ejemplo, la expresión "compuesto de fórmula I" pretende incluir todos los posibles estereoisómeros del compuesto. De manera similar, en el caso de que se muestre o mencione en la presente memoria un estereoisómero particular, el experto en la materia entenderá que pueden encontrarse cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención, a menos que se indique lo contrario, con la condición de que ninguna utilidad de la composición en su globalidad resulte eliminada por la presencia de dicho otros isómeros. Pueden obtenerse enantiómeros individuales mediante numerosos métodos que son bien conocidos de la técnica, incluyendo la cromatografía quiral utilizando una fase o soporte estacionario quiral adecuado, o mediante conversión química de los mismos en diastereómeros, separando los diastereómeros por medios convencionales, tales como la cromatografía o la recristalización, regenerando después los enantiómeros originales. Además, en el caso aplicable, todos los isómeros cis-trans o E/Z (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales. Un posible centro quiral podría encontrarse presente en la parte X del compuesto. Por ejemplo, existe un centro quiral en un átomo de carbono en la fracción alquileo en X que se encuentra sustituida con un grupo R^{4b} tal como alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. Dicho centro quiral se encuentra presente en el átomo de carbono indicado con el símbolo * en la fórmula parcial siguiente:



Otro posible centro quiral podría encontrarse presente en la parte $-CR^5R^6R^7$ del compuesto, en el caso de que R^6 sea un grupo tal como alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH(CH_3)_2$ y R^7 es H. Este centro quiral se encuentra presente en el átomo de carbono indicado con el símbolo ** en la fórmula siguiente:



En una realización de la invención, el átomo de carbono identificado con el símbolo * y/o ** presenta la configuración (R). En dicha realización, los compuestos de fórmula I presentan la configuración (R) en el átomo de carbono identificado con el símbolo * y/o ** o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que presenta la configuración (R) en este átomo (o átomos) de carbono. En otra realización, el átomo de carbono identificado con el símbolo * y/o ** presenta la configuración (S). En dicha realización, los compuestos de fórmula I presentan la configuración (S) en el átomo de carbono identificado con el símbolo * y/o ** o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que presenta la configuración (S) en este átomo de carbono. Se entiende que un compuesto puede presentar un centro quiral en el átomo de carbono tanto * como **. En dichos casos, pueden existir cuatro posibles diastereómeros. En algunos casos, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo como agentes hipertensivos, puede resultar deseable que el átomo de carbono identificado con el símbolo * y/o ** presenta una configuración (R) o (S) particular.

Los compuestos de la invención, así como aquellos compuestos utilizados en su síntesis, también pueden incluir compuestos marcados tópicamente de esta manera, es decir, en los que uno o más átomos han sido enriquecidos con átomos que presentan una masa atómica diferente de la masa atómica observada predominantemente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F .

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan actividad antagonista de los receptores AT_1 y actividad inhibidora del enzima NEP. Entre otras propiedades, se espera que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión. Mediante la combinación de la doble actividad en un único compuesto puede conseguirse una doble terapia, es decir, puede obtenerse actividad antagonista de receptores AT_1 y actividad de inhibición del enzima NEP utilizando un único componente activo.

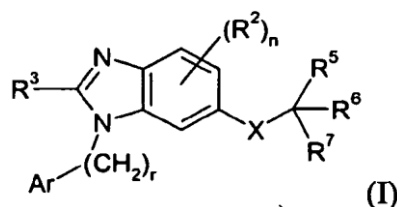
Debido a que las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo típicamente resultan más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, dichas composiciones de un componente proporcionan una ventaja significativa respecto a las composiciones que contienen dos componentes activos. Además, también se ha encontrado que determinados compuestos de la invención son selectivos para la inhibición del receptor AT_1 sobre el receptor de la angiotensina II de tipo 2 (AT_2), una propiedad que puede presentar ventajas terapéuticas.

La nomenclatura utilizada en la presente memoria para denominar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos de la presente memoria. Esta nomenclatura se ha derivado utilizando el software comercialmente disponible AutoNom (MDL, San Leandro, California).

REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

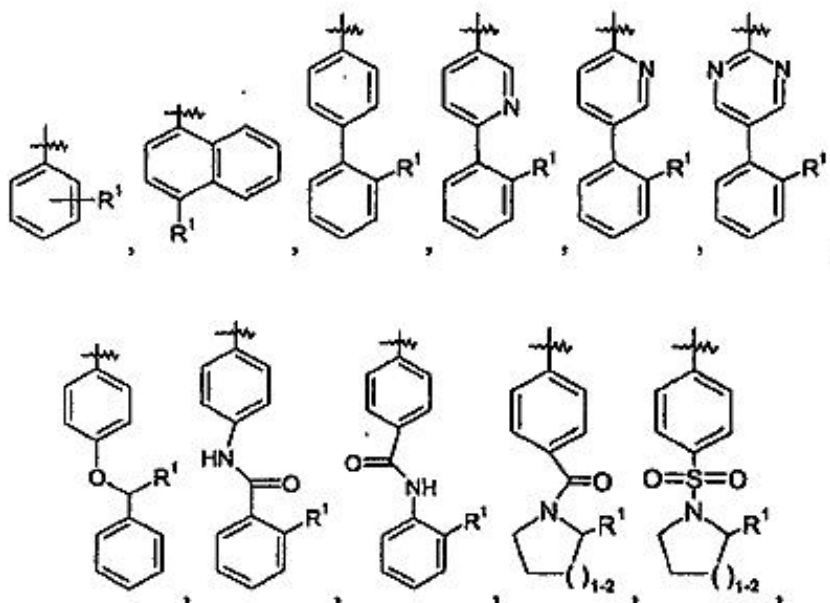
Los sustituyentes y valores siguientes pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar adicionalmente dichos aspectos y realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de la invención. A este respecto, la representación de que un valor o sustituyente particular resulta preferente no pretende en modo alguno excluir otros valores o sustituyentes de la invención, a menos que se indique específicamente.

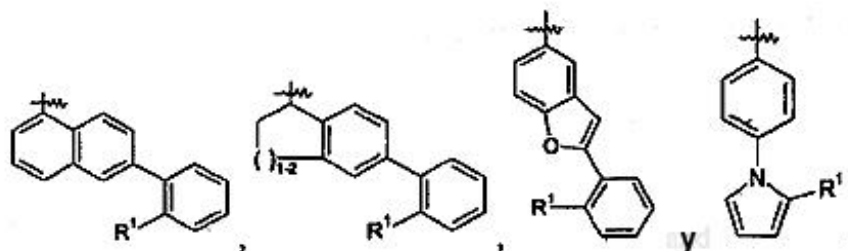
La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



Los valores de r son 0, 1 ó 2. En una realización, r es 1. Cada grupo $-CH_2$ en el grupo $-(CH_2)_r$ puede sustituirse con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C_{1-4} (por ejemplo $-CH_3$) y fluoro. En una realización particular, el grupo $-(CH_2)_r$ no se encuentra sustituido; en otra realización, uno o dos grupos $-CH_2$ en $-(CH_2)_4$ se encuentran sustituidos con un grupo alquilo C_{1-4} .

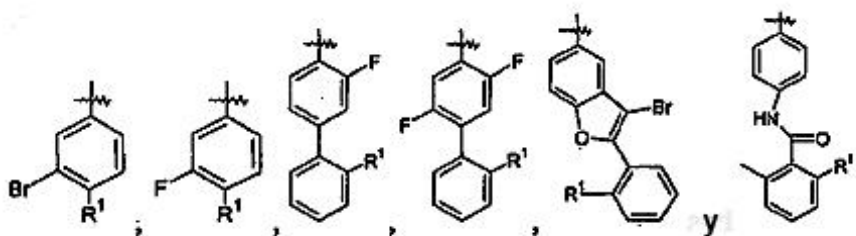
Ar representa un grupo seleccionado de entre:





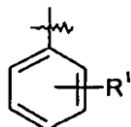
5 Cada anillo en la fracción Ar puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₄, alquinilo-C₂₋₄, -CN, halo, -O-alquilo-C₁₋₆, -S-alquilo-C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₄, -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo anteriormente indicados se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor.

En una realización particular, cada anillo en la fracción Ar puede sustituirse con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, alquilo-C₁₋₄ (por ejemplo -CH₃), halo (por ejemplo bromo, flúor, cloro y diflúor), -O-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo -OCH₃) y -fenilo. Entre las fracciones Ar sustituidas ejemplares se incluyen:

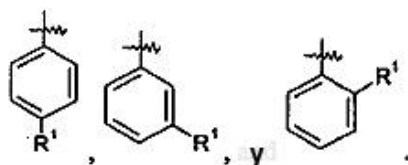


10 Resulta de particular interés el caso en que Ar se sustituye con 1 ó 2 átomos de halo, particularmente átomos de flúor o cloro.

Se entiende que la estructura Ar:

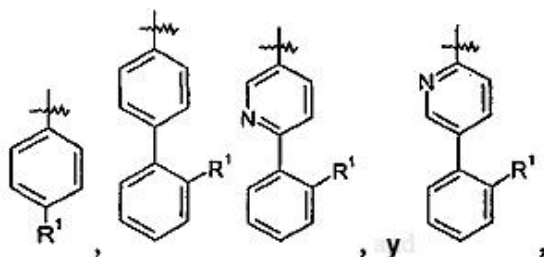


representa:



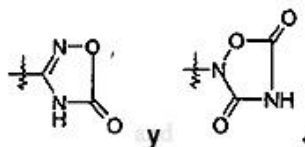
15

En una realización particular, Ar es un grupo seleccionado de entre:

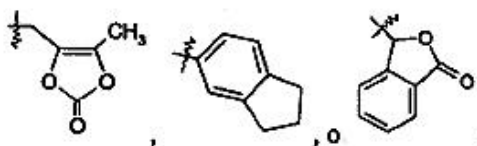


en la que Ar se sustituye opcionalmente con un átomo de flúor, cloro o bromo.

- 5 R^1 se selecciona de entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}$ (R^{1e})- COOH , tetrazol-5-ilo,



La fracción R^{1a} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil-}\text{C}_{1-4})\text{OC(O)R}^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina,

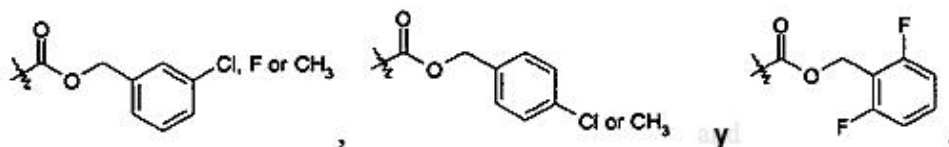


- 10 R^{1aa} is-O- C_{1-6} alkyl, -O- C_{3-7} cycloalkyl, $-\text{NR}^{1ab}\text{R}^{1ac}$, or $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$. R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-6} y bencilo, o conjuntamente forman $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$.

- La fracción R^{1b} es R^{1c} o $-\text{NHC(O)R}^{1c}$. El grupo R^{1c} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} -O- R^{1ca} , alquilén- C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$ o alquilén- C_{0-4} -arilo. La fracción R^{1ca} es H, alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{1-6} -O-alquilo- C_{1-6} . Los grupos R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-6} o conjuntamente $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{-N[C(O)CH}_3\text{]-(CH}_2)_2\text{-}$. La fracción R^{1d} es H, R^{1c} , $-\text{C(O)R}^{1c}$ o $-\text{C(O)NHR}^{1c}$. El grupo R^{1c} es alquilo- C_{1-4} o arilo.

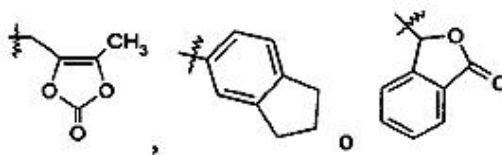
- En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es H. En otra realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es alquilo- C_{1-6} , entre los ejemplos de los cuales se incluyen $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{-CF}_2\text{CF}_3$. De esta manera, entre los ejemplos de R^1 se incluyen $-\text{C(O)OCH}_3$, $-\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)O-(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)O-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)O-(CH}_2)_3\text{CH}_3$ y similares.

- En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es alquilén- C_{1-3} -arilo, por ejemplo un grupo bencilo, que puede encontrarse sustituido, entre los ejemplos de los cuales se incluyen clorobencilo, tal como 3-clorobencilo y 4-clorobencilo; fluorobencilo, tal como 3-fluorobencilo; difluorobencilo, tal como 2,6-difluorobencilo; metilbencilo, tal como 4-metilbencilo; metoxibencilo, tal como 3-metoxibencilo, $-\text{bencil-CF}_3$ y $-\text{bencil-O-CF}_3$. De esta manera, entre los ejemplos de R^1 se incluyen $-\text{C(O)OCH}_2\text{-bencilo}$,

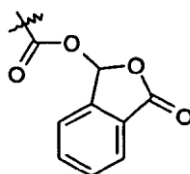


En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es alquilén-C₁₋₃-heteroarilo, entre los ejemplos de los cuales se incluyen $-\text{CH}_2$ -piridinilo. En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es cicloalquilo-C₃₋₇, entre los ejemplos de los cuales se incluyen ciclopentilo.

- 5 En todavía otra realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es $-\text{CH}(\text{alquilo-C}_{1-4})\text{OC(O)}R^{1aa}$, en el que R^{1aa} es $-\text{O}$ -alquilo-C₁₋₆, $-\text{O}$ -cicloalquilo-C₃₋₇, $-\text{NR}^{1ab}R^{1ac}$ o $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$. R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo-C₁₋₆ y bencilo, o conjuntamente forman $-(\text{CH}_2)_{3-6}$. Entre los ejemplos de grupos $-\text{O}$ -alquilo-C₁₋₆ se incluyen $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Entre los grupos $-\text{O}$ -cicloalquilo-C₃₋₇ ejemplares se incluyen $-\text{O}$ -ciclohexilo. De esta manera, entre los ejemplos de R^1 se incluyen $-\text{C(O)}\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)}\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{C(O)}\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)}-\text{O}$ -ciclohexilo.
- 10 En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es alquilén-C₀₋₆-morfolina, entre los ejemplos de los cuales se incluyen $-(\text{CH}_2)$ -morfolina y $-(\text{CH}_2)_3$ -morfolina; de esta manera, un ejemplo de R^1 es $-\text{C(O)}\text{O}(\text{CH}_2)_3$ -morfolín-4-ilo. En otra realización, R^{1a} es:



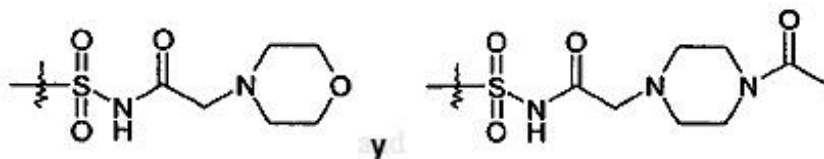
Por ejemplo, R^1 puede ser:



- 15 En una realización, R^1 es $-\text{NHSO}_2R^{1b}$ y R^{1b} es R^{1c} . El grupo R^{1c} puede ser alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-O- R^{1ca} , alquilén-C₁₋₅- $\text{NR}^{1cb}R^{1cc}$, alquilén-C₀₋₄-arilo o alquilén-C₀₋₄-heteroarilo. La fracción R^{1ca} es H, alquilo-C₁₋₆ o alquilén-C₁₋₆-O-alquilo-C₁₋₆. Los grupos R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₆ o conjuntamente $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}[\text{C(O)}\text{CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$. En una realización, R^{1c} es alquilo-C₁₋₆, de manera que entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_3$ y el grupo fluoro-sustituido $-\text{NHSO}_2-\text{CF}_3$. En otra realización, R^{1c} es alquilén-C₀₋₄-arilo, de manera que entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{NHSO}_2$ -fenilo. En otra realización, R^{1c} es alquilén-C₀₋₄-heteroarilo, de manera que entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{NHSO}_2-$ y 4,5-dimetilisoxazol-3-ilo.
- 20 En otra realización, R^1 es $-\text{NHSO}_2R^{1b}$ y R^{1b} es $-\text{NHC(O)}R^{1c}$, en el que R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^1 es $-\text{NHSO}_2R^{1b}$, R^{1b} es $-\text{NHC(O)}R^{1c}$ y R^{1c} es alquilo-C₁₋₆ o alquilén-C₀₋₄-arilo.

En una realización, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y R^{1d} es H. En otra realización, R^{1c} es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y R^{1d} es R^{1c} , en el que R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^{1c} es alquilo-C₁₋₆ o alquilén-C₀₋₄-arilo. En el caso de que R^{1c} sea alquilo-C₁₋₆, entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen los grupos fluoro-sustituidos $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CF}_2\text{CH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{F}_5$.

- 30 En otra realización, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y R^{1d} es $-\text{C(O)}R^{1c}$, en el que R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización de particular interés, R^{1c} es alquilo-C₁₋₆ o alquilén-C₀₋₄-arilo. En el caso de que R^{1c} sea alquilo-C₁₋₆, entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{CH}_3$ y $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$. En el caso de que R^{1c} sea alquilén-C₀₋₆-O- R^{1ca} y R^{1ca} sea H, entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ y $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. En el caso de que R^{1c} sea alquilén-C₀₋₆-O- R^{1ca} y R^{1ca} sea alquilo-C₁₋₆, entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-\text{O}-\text{CH}_3$ y $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En el caso de que R^{1c} sea alquilén-C₀₋₆-O- R^{1ca} y R^{1ca} sea alquilo-C₁₋₆, entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$. En el caso de que R^{1c} sea alquilén-C₁₋₅- $\text{NR}^{1cb}R^{1cc}$, entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$. Otro ejemplo en el que R^{1c} es alquilén-C₁₋₅- $\text{NR}^{1cb}R^{1cc}$ es aquel en el que R^{1cb} y R^{1cc} conjuntamente son $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}[\text{C(O)}\text{CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$. Entre dichos grupos R^1 ejemplares se incluyen:
- 40



En el caso de que R^{1c} sea alquilén- C_{0-4} -arilo, entre los grupos R^1 ejemplares se incluye $-SO_2NHC(O)$ -fenilo.

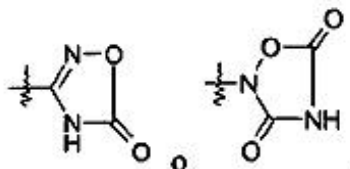
5 En otra realización, R^1 es $-SO_2NHR^{1d}$ y R^{1d} es $-C(O)NHR^{1c}$, en el que R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^{1c} es alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{0-4} -arilo. En el caso de que R^{1c} sea alquilo- C_{1-6} , entre los grupos R^1 ejemplares se incluye $-SO_2NHC(O)NH-CH_2CH_3$ y $-SO_2NHC(O)NH-(CH_2)_2CH_3$. En el caso de que R^{1c} sea alquilén- C_{0-4} -arilo, entre los grupos R^1 ejemplares se incluye $-SO_2NHC(O)NH$ -fenilo.

10 En otra realización, R^1 es $-SO_2OH$, y en todavía otra realización, R^1 es $-P(O)(OH)_2$. En todavía otra realización, R^1 es $-CN$.

15 En otra realización, R^1 es $-C(O)-NHSO_2R^{1c}$, en el que R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^{1c} es alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{0-4} -arilo. En el caso de que R^{1c} sea alquilo- C_{1-6} , entre los grupos R^1 ejemplares se incluyen $-C(O)NH-SO_2-CH_3$, $-C(O)NH-SO_2-CH_2CH_3$ y el grupo fluoro-sustituido $-C(O)NH-SO_2-CF_3$.

En otra realización, R^1 es $-O-CH(R^{1e})-COOH$, en el que R^{1e} es alquilo- C_{1-4} o arilo. Entre los ejemplos de dichos grupos R^1 se incluyen $-O-CH(CH_3)-COOH$ y $-O-CH(fenil)-COOH$.

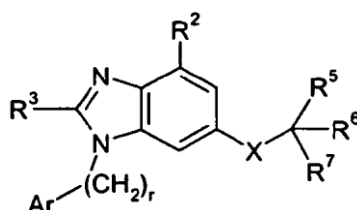
En una realización de particular interés, R^1 es tetrazol-5-ilo. En otra realización, R^1 es:



Cada alquilo y cada arilo en R^1 se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor. Además, el término "alquilo" pretende incluir grupos alquileo divalentes tales como los presentes en alquilén- C_{1-3} -arilo y alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, por ejemplo.

25 Además, cada grupo arilo y heteroarilo que puede encontrarse presente en R^1 puede sustituirse 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} , $-S$ -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} o $-N$ (alquilo- C_{1-6}) $_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alqueno- C_{2-4} y alquino- C_{2-4} anteriormente indicados puede sustituirse con 1 a 5 átomos de flúor. Se entiende que, al hacer referencia a "cada alquilo", "cada arilo" y "cada heteroarilo" en R^1 , la expresión también incluye cualesquiera grupos alquilo, arilo y heteroarilo que puedan encontrarse presentes en las fracciones R^{1a} a R^{1e} .

30 Los valores de n son 0, 1, 2 ó 3. En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1, y en una realización particular, R^2 se encuentra en la posición 4 del anillo benzimidazol, tal como se ilustra a continuación:



Cada R^2 se selecciona independientemente de entre halo, $-\text{NO}_2$, alquilo- C_{1-6} , alquenilo- C_{2-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2a}$, alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-OR}^{2b}$, alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-NR}^{2c}\text{R}^{2d}$, alquilén- C_{0-3} -arilo y alquilén- C_{0-3} -heteroarilo. La fracción R^{2a} es H, alquilo- C_{1-6} o cicloalquilo- C_{3-6} , $-\text{OR}^{2b}$ o $-\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$. R^{2b} se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} y alquilén- C_{0-1} -arilo, y R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-4} y alquilén- C_{0-1} -arilo.

- 5 En una realización particular, R^2 es halo, por ejemplo cloro. En todavía otra realización, R^2 es alquilo- C_{1-6} , tal como $-\text{CH}_3$, y grupos alquilo fluoro-sustituídos, tales como $-\text{CH}_2\text{F}$ y $-\text{CF}_3$. En otra realización, R^2 es alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-OR}^{2b}$ y R^{2b} es H; uno de dichos grupos R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$.

- 10 Cada alquilo y cada arilo en R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor. Se entiende que al hacer referencia al "alquilo" en R^2 , el término incluye cualesquiera grupos que podrían encontrarse presentes en las fracciones R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} . Además, cada arilo y heteroarilo en R^2 , por ejemplo en alquilén- C_{0-3} -arilo y alquilén- C_{0-3} -heteroarilo puede sustituirse con 1 a 3 grupos $-\text{OH}$, alquilo- C_{1-6} , alquenilo- C_{2-4} , alquinilo- C_{2-4} , $-\text{CN}$, halo, $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{S}$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo- C_{1-4} , fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo- C_{1-6} o $-\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_{1-6})_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo anteriormente indicados puede sustituirse con 1 a 5 átomos de flúor. Se entiende que al hacer referencia al "arilo" o al "heteroarilo" en R^2 , el término incluye cualesquiera grupos arilo que podrían encontrarse presentes en las fracciones R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} .

- 15 R^3 se selecciona de entre alquilo- C_{1-10} , alquenilo- C_{2-10} , alquinilo- C_{3-10} , alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquilenilén- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquilenilén- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-NR}^{3a}$ -alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-R}^{3b}$, alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-O}$ -alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-R}^{3b}$, alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-S}$ -alquilén- $\text{C}_{1-5}\text{-R}^{3b}$ y alquilén- C_{0-3} -arilo. R^{3a} puede ser H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o alquilén- C_{0-3} -arilo (for example, alquilén- C_{0-1} -arilo, tal como fenilo y bencilo). R^{3b} puede ser H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o alquenilo- C_{2-4} , alquinilo- C_{2-4} o arilo (tal como fenilo).

- 20 Además, cada alquilo y cada arilo en R^3 se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, en donde el término "alquilo" pretende incluir grupos alquilenos divalentes tales como los presentes en alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} y alquilén- C_{0-3} -arilo, por ejemplo. Cada arilo en R^3 , por ejemplo en alquilén- C_{0-3} -arilo o fenilo puede sustituirse con 1 a 3 grupos $-\text{OH}$, alquilo- C_{1-6} , alquenilo- C_{2-4} , alquinilo- C_{2-4} , $-\text{CN}$, halo, $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{S}$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo- C_{1-4} , fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo- C_{1-6} o $-\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_{1-6})_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo anteriormente indicados puede sustituirse con 1 a 5 átomos de flúor. Se entiende que, al hacer referencia a "cada alquilo" o a "cada arilo" en R^3 , la expresión incluye cualesquiera grupos alquilo y arilo que puedan encontrarse presentes en las fracciones R^{3a} y R^{3b} .

- 25 En una realización, R^3 es alquilo- C_{1-10} ; entre los ejemplos de los cuales se incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$. En otra realización, R^3 es alquilo- C_{2-7} , y en todavía otra realización, R^3 es alquilo- C_{2-5} , por ejemplo $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$.

En otra realización, R^3 es alquenilo- C_{2-10} , tal como $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$. En todavía otra realización, R^3 es alquinilo- C_{3-10} , tal como $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$.

- 30 En otra realización, R^3 es alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , tal como ciclopropilo, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, ciclopentilo, $-\text{CH}_2$ -ciclopentilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -ciclopentilo y $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo. En una realización particular, R^3 es alquilén- C_{0-1} -cicloalquilo- C_{3-5} . En una realización, R^3 es alquilenilén- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , tal como $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -ciclopentilo; y en otra realización, R^3 es alquilenilén- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , tal como $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -ciclopentilo.

- 35 En todavía otra realización, R^3 es alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-NR}^{3a}$ -alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-R}^{3b}$. En una realización particular, R^{3a} es H y R^{3b} es alquilo- C_{1-6} . Entre los ejemplos de grupos R^3 se incluyen $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ y $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$.

- 40 En una realización, R^3 es alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-O}$ -alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-R}^{3b}$. En una realización particular, R^{3b} se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-6} y arilo. Entre los ejemplos de dichos grupos R^3 se incluyen $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{O}$

- 45 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}$ -fenilo y $-\text{O}$ -bencilo. En otra realización, R^3 es alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-O}$ -alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-R}^{3b}$, en el que R^{3b} es alquilo- C_{1-6} , y en otra realización, R^3 es $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-5} .

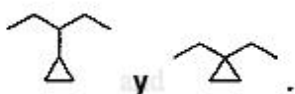
En otra realización, R^3 es alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-S}$ -alquilén- $\text{C}_{1-5}\text{-R}^{3b}$, y en una realización particular R^{3b} es H, tal como en el caso de que R^3 sea $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización, R^3 es alquilén- C_{0-3} -arilo, tal como fenilo, bencilo y $-(\text{CH}_2)_2$ -fenilo.

- 50 X es alquilenilo- C_{1-12} , en el que por lo menos una fracción $-\text{CH}_2$ en el alquilenilo se sustituye con una fracción $-\text{NR}^{4a}$ - $\text{C}(\text{O})$ - ó $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^{4a}$. De esta manera, X se selecciona de entre alquilenilo- C_1 , alquilenilo- C_1 , alquilenilo- C_2 , alquilenilo- C_3 , alquilenilo- C_4 , alquilenilo- C_5 , alquilenilo- C_6 , alquilenilo- C_7 , alquilenilo- C_8 , alquilenilo- C_9 , alquilenilo- C_{10} , alquilenilo- C_{11} y alquilenilo- C_{12} . R^{4a} se selecciona de entre H, $-\text{OH}$ y alquilo- C_{1-4} . En una realización, R^{4a} es H.

Cada átomo de carbono en dicha fracción alquilenos-C₁₋₁₂ puede sustituirse con uno o más grupos R^{4b}. R^{4b} se selecciona de entre alquilén-C₀₋₅-COOR^{4c}, alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₁-CONH₂, alquilén-C₁₋₂-OH, alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇, 1H-indol-3-ilo, bencilo e hidroxibencilo, en el que R^{4c} es H o alquilo-C₁₋₄. En una realización, los átomos de carbono en alquilenos-C₁₋₁₂ no se encuentran sustituidos con grupos R^{4b}. En otra realización, se sustituyen 1 ó 2 átomos de carbono con uno o dos grupos R^{4b}, y en una realización similar, R^{4b} es -COOH, bencilo o alquilo-C₁₋₆, incluyendo grupos alquilo-C₁₋₃ tales como -CH₃ y -CH(CH₃)₂.

Además, una fracción -CH₂ en X puede sustituirse con un grupo seleccionado de entre cicloalquilén-C₃₋₈ (por ejemplo ciclohexileno), -CR^{4d}=CH y -CH=CR^{4d}, en el que R^{4d} se selecciona de entre -CH₂-tiofeno y fenilo. En una realización, ninguna de las fracciones -CH₂ se sustituye de esta manera.

Cada alquilo y cada arilo en R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} puede sustituirse con 1 a 7 átomos de flúor, y el término "alquilo" pretende incluir grupos alquilenos divalentes tales como los presentes en alquilén-C₀₋₅-COOR^{4c}, por ejemplo. Se indica que el grupo R^{4b}, alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇ pretende incluir un cicloalquilo-C₃₋₇ unido a la cadena X-alquilenos-C₁₋₁₂ mediante un enlace, así como un cicloalquilo-C₃₋₇ que se une directamente a la cadena, tal como se ilustra a continuación:



En una realización, se sustituyen una a cuatro fracciones -CH₂ con fracciones -NR^{4a}-C(O)- ó -C(O)-NR^{4a}; en otra realización, se sustituye una fracción -CH₂, entre los ejemplos de lo cual se incluyen: -C(O)NH-, -NHC(O)- y -CH₂-NHC(O)-. En una realización, X es alquilenos-C₁₋₆ y se sustituyen 1, 2, 3 ó 4 fracciones -CH₂ con una fracción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}; en otra realización, X es alquilenos-C₁₋₃ y se sustituyen 1 ó 2 fracciones -CH₂. En una realización, X es alquilenos-C₁₋₂ y se sustituye una fracción -CH₂. En el caso de que se sustituya más de una fracción -CH₂ en alquilenos-C₁₋₁₂ con una fracción -NR^{4a}-C(O)- ó -C(O)-NR^{4a}, las fracciones sustituidas pueden ser contiguas o no contiguas.

Entre los grupos X ejemplares se incluyen los siguientes, que ilustran ejemplos en los que una o más fracciones -CH₂ se sustituyen con fracciones -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}, ejemplos en los que se sustituyen fracciones -CH₂ con un grupo seleccionado de entre cicloalquilén-C₃₋₈, -CR^{4d}=CH- y -CH=CR^{4d}-, así como ejemplos en los que se sustituyen átomos de carbono en el grupo alquilenos-C₁₋₁₂ con uno o más grupos R^{4b}.

-alquilenos-C₁ con sustitución de una fracción -CH₂:

-C(O)NH-

-NHC(O)-

-alquilenos-C₂ con sustitución de una fracción -CH₂:

-CH₂-NHC(O)-

-C(O)NH-CH₂-

-CH₂-C(O)NH-

-CH[CH(CH₃)₂]-C(O)NH-

-alquilenos-C₂ con sustitución de dos fracciones -CH₂:

-C(O)NH-NHC(O)-

-CH=C(-CH₂-2-tiofén)-C(O)NH-

-alquilenos-C₃ con sustitución de una fracción -CH₂:

-(CH₂)₂-NHC(O)-

-CH(CH₃)-CH₂-NHC(O)-

-CH[CH(CH₃)₂]-CH₂-NHC(O)-

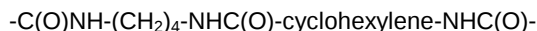
-CH(COOH)-CH₂-NHC(O)-

-CH₂-CH(COOH)-NHC(O)-

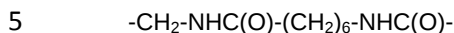
- alquileo-C₃ con sustitución de dos fracciones -CH₂:
 -NHC(O)-CH₂-NHC(O)-
- 5 -alquileo-C₄ con sustitución de una fracción -CH₂:
 -(CH₂)₃-NHC(O)-
 -C(O)NH-CH₂-CH(COOH)-CH₂-
- alquileo-C₄ con sustitución de dos fracciones -CH₂:
 -C(O)NH-CH(bencil)-CH₂-NHC(O)-
 -C(O)NH-CH(bencil)-CH₂-C(O)NH-
- 10 -CH₂-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-
- alquileo-C₄ con sustitución de tres fracciones -CH₂:
 -CH₂-NHC(O)-ciclohexilén-NHC(O)-
 -CH₂-N(OH)C(O)-ciclohexilén-NHC(O)-
- alquileo-C₅ con sustitución de dos fracciones -CH₂:
 15 -CH₂-NHC(O)-CH₂-CH(COOH)-NHC(O)-
 -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₂-NHC(O)-C(O)NH-(CH₂)₂-C(O)N(OH)-CH₂-
 -C(O)NH-(CH₂)₂-CH(COOH)-NHC(O)-CH(COOH)-CH₂-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-
 -(CH₂)₂-NHC(O)-ciclohexilén-NHC(O)-
- alquileo-C₆ con sustitución de dos fracciones -CH₂:
 20 -C(O)NH-(CH₂)₄-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-(CH₂)₂-CH(COOH)-NHC(O)-
 -C(O)NH-(CH₂)₃-CH(COOH)-NHC(O)-
- alquileo-C₆ con sustitución de tres fracciones -CH₂:
 -C(O)NH-(CH₂)₂-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-
- alquileo-C₆ con sustitución de cuatro fracciones -CH₂:
 25 -C(O)NH-(CH₂)₂-NHC(O)-ciclohexilén-NHC(O)-
- alquileo-C₇ con sustitución de dos fracciones -CH₂:
 -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₄-NHC(O)-
 -C(O)NH-(CH₂)₄-CH(COOH)-NHC(O)-
- alquileo-C₇ con sustitución de tres fracciones -CH₂:
 30 -CH[CH(CH₃)₂]-C(O)NH-(CH₂)₂-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-
- alquileo-C₇ con sustitución de cuatro fracciones -CH₂:
 -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₂-NHC(O)-ciclohexilén-NHC(O)-
 -CH₂-C(O)NH-(CH₂)₂-NHC(O)-ciclohexilén-NHC(O)-
- 35 -alquileo-C₈ con sustitución de tres fracciones -CH₂:



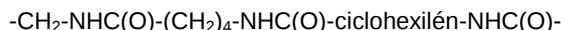
-alquileno-C₈ con sustitución de cuatro fracciones -CH₂:



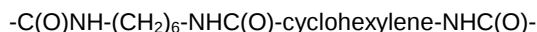
-alquileno-C₉ con sustitución de dos fracciones -CH₂:



-alquileno-C₉ con sustitución de cuatro fracciones -CH₂:



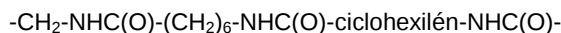
-alquileno-C₁₀ con sustitución de cuatro fracciones -CH₂:



10 -alquileno-C₁₁ con sustitución de tres fracciones -CH₂:



-alquileno-C₁₁ con sustitución de cuatro fracciones -CH₂:



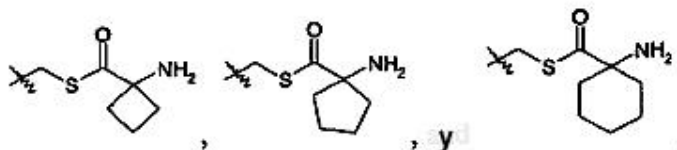
En una realización, X se selecciona de entre -C(O)NH-, -NHC(O)- y -CH₂-NHC(O)-.

15 R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}, alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, NH-alquilén-C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, alquilén-C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f}, alquilén-C₀₋₂-CHR^{5g}-COOH, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH, y alquilén-C₀₋₃-S-SR^{5j}. Cada alquilo y cada arilo en R⁵ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, en donde el término "alquilo" pretende incluir grupos alquileno divalentes tales como los presentes en alquilén-C₀₋₃-SR^{5a} y alquilén-C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f}, por ejemplo. Cada arilo y heteroarilo en R⁵ puede sustituirse con 1 a 3 grupos -OH, alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₄, alquinilo-C₂₋₄, -CN, halo, -O-alquilo-C₁₋₆, -S-alquilo-C₁₋₆, -S(O)-alquilo-C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo-C₁₋₄, fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo-C₁₋₆ o -N(alquilo-C₁₋₆)₂. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo anteriormente indicados puede sustituirse con 1 a 5 átomos de flúor. Se entiende que, al hacer referencia a "cada alquilo", "cada arilo" y "cada heteroarilo" en R⁵, la expresión también incluye cualesquiera grupos alquilo, arilo y heteroarilo que puedan encontrarse presentes en las fracciones R^{5a-5j}, R^{5aa}, R^{5ab}, R^{5ba}, R^{5bb}, R^{5bc}, R^{5ca}, R^{5da}, R^{5db}, R^{5ea}, R^{5eb}, R^{5ec}, R^{5fa} y R^{5fb} (que se definen posteriormente).

20 En una realización, R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}. R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}. El grupo R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, -amino-cicloalquilo-C₄₋₇, alquilén-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₀₋₆-heteroarilo, alquilén-C₀₋₆-morfolino, alquilén-C₀₋₆-piperazín-CH₃, alquilén-C₀₋₆-piperidina, alquilén-C₀₋₆-piperidín-CH₃, -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén-C₀₋₆-CH[N(R^{5ab})₂]-R^{5ac}, 2-pirrolidina, 2-tetrahidrofurano, alquilén-C₀₋₆-OR^{5ab}, -O-alquilén-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilén-C₀₋₆-arilo, -O-alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₄-COOH o -arilén-COOH. El grupo R^{5ab} es H o alquilo-C₁₋₆ y el grupo R^{5ac} es H, alquilo-C₁₋₆, -CH₂-cicloalquilo-C₃₋₇ o -COOH. En una realización específica, R^{5a} es H, por ejemplo R⁵ puede ser -SH o -CH₂SH. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, en el que R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆. Entre los grupos alquilo-C₁₋₆ ejemplares se incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -C(CH₃)₃ y -CH₂CH(CH₃)₂. De esta manera, entre los ejemplos de R⁵ se incluyen -SC(O)CH₃, -CH₂SC(O)CH₃, -CH₂SC(O)CH₂CH₃, -CH₂SC(O)CH(CH₃)₂, -CH₂SC(O)(CH₂)₂CH₃ y -CH₂SC(O)C(CH₃)₃ y -CH₂SC(O)CH₂CH(CH₃)₂. En una realización, R^{5a} se selecciona de entre H y -C(O)-alquilo-C₁₋₆.

30 En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, en el que R^{5aa} es alquilén-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇. Entre los grupos cicloalquilo-C₃₋₇ ejemplares se incluyen ciclopentilo y ciclohexilo. De esta manera, entre los ejemplos de R⁵ se incluyen -CH₂SC(O)-ciclopentilo, -CH₂SC(O)-ciclohexilo y -CH₂SC(O)-CH₂-ciclopentilo.

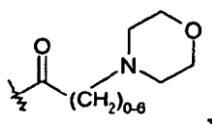
En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, en el que R^{5aa} es amino-cicloalquilo-C₄₋₇. Entre los ejemplos similares de R⁵ se incluyen -CH₂SC(O)-ciclobutano, -CH₂SC(O)-aminociclopentano y -CH₂SC(O)-aminociclohexano, ilustrados como:



En otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} -arilo y el arilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes tales como $-O$ -alquilo- C_{1-6} y $-NH_2$. Entre los grupos arilo ejemplares se incluyen fenilo y fenil- OCH_3 . De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)$ -fenilo y $-CH_2SC(O)$ -bencilo y con grupos arilo sustituidos, tales como $-CH_2SC(O)$ -fenil- OCH_3 , $-CH_2SC(O)$ -2-aminofenilo, $-CH_2SC(O)$ -3-aminofenilo y $-CH_2SC(O)$ -4-aminofenilo.

En todavía otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} -heteroarilo. Entre los grupos heteroarilo ejemplares se incluyen furanilo y piridinilo. De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)$ -2-piridina, $-CH_2SC(O)$ -3-piridina y $-CH_2SC(O)$ - CH_2 -4-piridina.

10 En otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} -morfolina:



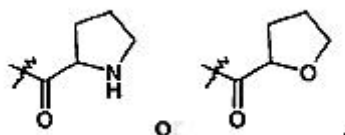
más particularmente, alquilén- C_{1-3} -morfolina. De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2S-C(O)-CH_2$ -morfolín-4-ilo, $-CH_2S-C(O)(CH_2)_2$ -morfolín-4-ilo y $-CH_2SC(O)(CH_2)_3$ -morfolín-4-ilo. En otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} -piperazina- CH_3 . De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)(CH_2)_2$ -4-metilpiperazín-1-ilo.

En otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} -piperidina. De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)(CH_2)_2$ -2-piperidín-1-ilo. En otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} -piperidín- CH_3 . De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2S-C(O)-CH_2$ -2-metilpiperidín-1-ilo, $-CH_2SC(O)(CH_2)_3$ -metilpiperidín-1-ilo y $-CH_2SC(O)(CH_2)_2$ -4-metilpiperazín-1-ilo.

20 En una realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es $-CH[N(R^{5ab})_2]$ -aa, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido. Por ejemplo, la cadena lateral de aminoácido podría ser $-CH(CH_3)_2$ (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), bencilo (cadena lateral de fenilalanina), 4-hidroxibencilo (cadena lateral de tirosina) y $-(CH_2)_2SCH_3$ (cadena lateral de metionina). De esta manera, entre otros ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH_2COOH$, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2SC(O)-CH(NH_2)$ -bencilo, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)$ -4-hidroxibencilo y $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-(CH_2)_2SCH_3$.

30 En una realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} - $CH[N(R^{5ab})_2]$ - R^{5ac} y R^{5ac} es H. Entre dichos ejemplos de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2SC(O)(CH_2)_2N(CH_3)_2$ y $-CH_2SC(O)(CH_2)_3N(CH_3)_2$. En otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} - $CH[N(R^{5ab})_2]$ - R^{5ac} y R^{5ac} es alquilo- C_{1-6} . Entre los ejemplos similares de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH_2CH_3$, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-C(CH_3)_3$ y $-CH_2SC(O)-CH(NH_2)-(CH_2)_3CH_3$. En otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} - $CH[N(R^{5ab})_2]$ - R^{5ac} y R^{5ac} es $-CH_2$ -cicloalquilo- C_{3-7} . Entre los ejemplos similares de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH_2$ -ciclobutilo y $-CH_2SC(O)CH(NH_2)-CH_2$ -ciclohexilo. En todavía otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{0-6} - $CH[N(R^{5ab})_2]$ - R^{5ac} y R^{5ac} es $-COOH$. Entre los ejemplos similares de R^5 se incluyen $-CH_2SC(O)CH_2CH(NH_2)COOH$ y $-CH_2SC(O)(CH_2)_2CH(NH_2)-COOH$.

En todavía otra realización, R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, en el que R^{5aa} es 2-pirrolidina ó 2-tetrahidrofurano:



De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})$ -2-pirrolidina y $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})$ -tetrahydrofurán-2-ilo.

5 En otra realización, R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- $\text{C}_{0-6}-\text{OR}^{5ab}$. En una realización, R^{5ab} es H, de manera que R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})$ -alquilén- $\text{C}_{0-6}-\text{OH}$. En otra realización, R^{5ab} es alquilo- C_{1-6} , de manera que R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})$ -alquilén- $\text{C}_{0-6}-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} , por ejemplo R^5 puede ser $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})$ - $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

10 En otra realización, R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es $-\text{O}$ -alquilén- C_{0-6} -arilo. En todavía otra realización, R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{1-2} - $\text{OC}(\text{O})$ -alquilo- C_{1-6} . Un ejemplo de un grupo R^5 similar es $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$. En otra realización, R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilén- C_{1-2} - $\text{OC}(\text{O})$ -alquilén- C_{0-6} -arilo. En todavía otra realización, R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es $-\text{O}$ -alquilén- C_{1-2} - $\text{OC}(\text{O})$ -alquilo- C_{1-6} , por ejemplo R^5 puede ser $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

15 En otra realización, R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es $-\text{O}$ -alquilén- C_{1-4} - COOH . De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$. En otra realización, R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es arilén- COOH . De esta manera, entre los ejemplos de R^5 se incluyen $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})$ -3-carboxifenilo y $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})$ -4-carboxifenilo.

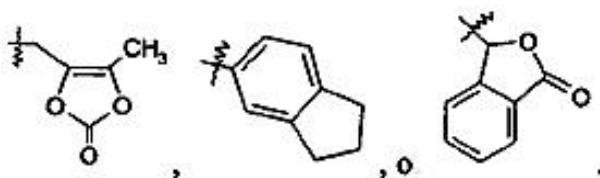
20 En una realización, R^5 es alquilén- C_{0-3} - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5b}\text{R}^{5c}$. La fracción R^{5b} es H, $-\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5ba}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{O}$ -bencilo, piridilo o $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$. R^{5ba} es H, alquilo- C_{1-6} , arilo, $-\text{OCH}_2$ -arilo (por ejemplo $-\text{OCH}_2$ -fenilo), $-\text{CH}_2\text{O}$ -arilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}$ -fenilo) o $-\text{NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$. Las fracciones R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo. En una realización, R^{5b} es $-\text{OH}$ o $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5ba}$, en el que $-\text{R}^{5ba}$ es alquilo- C_{1-6} . R^{5c} es H, alquilo- C_{1-6} o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5ca}$. R^{5ca} es alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , arilo o heteroarilo. En una realización particular, R^{5c} es H. En otra realización, R^{5b} es $-\text{OH}$ y R^{5c} es H, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ ó $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$. En otra realización, R^{5b} es $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5ba}$, en el que $-\text{R}^{5ba}$ es alquilo- C_{1-6} y R^{5c} es H, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{H}$ ó $-\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3]\text{H}$. En todavía otra realización, tanto R^{5b} como R^{5c} son H, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. En otra realización, R^{5b} es $-\text{CH}_2\text{COOH}$ y R^{5c} es H, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{COOH})$. En todavía otra realización, R^{5b} es $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5ba}$, en el que $-\text{R}^{5ba}$ es $-\text{O}-\text{CH}_2$ -arilo o $-\text{CH}_2-\text{O}$ -arilo, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}[\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{-fenilo}]$ y $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O-fenil}]\text{H}$. En otra realización, R^{5b} es $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$, en el que R^{5bb} y R^{5bc} son ambos alquilo- C_{1-4} , por ejemplo R^{5b} puede ser $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En otra realización, R^{5b} es $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$ y R^{5c} es H, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{H}$.

30 En una realización, R^5 es alquilén- C_{0-3} - $\text{NR}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5d}$. R^{5d} es H, alquilo- C_{1-4} , alquilén- C_{0-3} -arilo, $-\text{NR}^{5da}\text{R}^{5db}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$ ó $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} . Las fracciones R^{5da} y R^{5db} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-4} .

En otra realización, R^{5b} es $-\text{OH}$ y R^{5d} es H, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$. En otra realización, R^{5b} es $-\text{OH}$ y R^{5d} es alquilo- C_{1-4} , por ejemplo R^5 puede ser $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

En otra realización, R^{5b} es H y R^{5d} es $-\text{CH}_2\text{SH}$, por ejemplo R^{5c} puede ser $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SH}$ ó $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{SH}$.

35 En todavía otra realización, R^5 es $-\text{NH}$ -alquilén- C_{0-1} - $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5e})_2$. La fracción R^{5e} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilenarilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5ea}$,



El grupo R^{5ea} es $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} , $-\text{O}$ -cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{NR}^{5eb}\text{R}^{5ec}$ ó $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$. R^{5eb} y R^{5ec} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-4} y alquilén- C_{1-3} -arilo (por ejemplo bencilo). R^{5eb} y R^{5ec} conjuntamente también pueden formar $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$. En una realización, R^{5e} es H, por ejemplo R^5 puede ser $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

En una realización, R^5 es alquilén- C_{0-3} -P(O)OR^{5e}R^{5f}. La fracción R^{5f} es H, alquilo- C_{1-4} , alquilén- C_{0-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -NR^{5fa}R^{5fb} o alquilén- C_{1-3} (aril)-alquilén- C_{0-3} -NR^{5fa}R^{5fb}. Los grupos R^{5fa} y R^{5fb} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-4} . En una realización, R^{5e} es H, por ejemplo R⁵ puede ser alquilén- C_{0-3} -P(O)(OH)R^{5f}.

5 En una realización, R⁵ es alquilén- C_{0-2} -CHR^{5g}-COOH. La fracción R^{5g} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo o -CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃. En una realización, R^{5g} es -CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃, por ejemplo R⁵ puede ser -CH₂-CH-[CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃]-COOH. En otra realización, R^{5g} es H, por ejemplo R⁵ puede ser -CH₂COOH.

10 En una realización, R⁵ es alquilén- C_{0-3} -C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH. La fracción R^{5h} es H o alquilo- C_{1-4} . La fracción R⁵ⁱ es H, alquilo- C_{1-4} o alquilén- C_{0-3} -arilo. En una realización, R^{5h} es H y R⁵ⁱ es alquilén- C_{0-3} -arilo y el arilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, tales como -OH, por ejemplo R⁵ puede ser -C(O)NH-CH(CH₂-fenil-OH)(COOH).

En otra realización, R⁵ es alquilén- C_{0-3} -S-SR^{5j}, y R^{5j} se selecciona de entre alquilo- C_{1-6} , arilo y -CH₂CH(NH₂)COOH. Entre los ejemplos de grupos R⁵ similares se incluyen alquilén- C_{0-3} -S-S-CH₃, alquilén- C_{0-3} -S-S-fenilo y alquilén- C_{0-3} -S-S-CH₂CH(NH₂)-COOH.

15 R⁶ se selecciona de entre alquilo- C_{1-6} , -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, alquilén- C_{1-6} -O-alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-3} -arilo, alquilén- C_{0-3} -heteroarilo y alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} . En una realización particular, R⁶ se selecciona de entre alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-3} -arilo y alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} . En una realización particular, R⁶ se selecciona de entre alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-3} -arilo y alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} . Cada alquilo y cada arilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, en el que el término "alquilo" pretende incluir grupos de alquileo divalentes, tales como los presentes en alquilén- C_{1-6} -O-alquilo- C_{1-6} y en alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , por ejemplo. Además, cada arilo y heteroarilo en R⁶ puede sustituirse 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-alquilo- C_{1-6} , -S(O)-alquilo- C_{1-6} , -S(O)₂-alquilo- C_{1-4} , fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo- C_{1-6} o -N(alquilo- C_{1-6})₂. Además, cada uno de los grupos alquilo, alqueno y alquino anteriormente indicados puede sustituirse con 1 a 5 átomos de flúor.

20 En una realización, R⁶ es alquilo- C_{1-6} , por ejemplo -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃ y -(CH₂)₄CH₃. Tal como se ha indicado anteriormente, cada alquilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor. Entre los ejemplos de dichos grupos R⁶ fluoro-sustituidos se incluyen -(CH₂)₂CF₃ y -(CH₂)₃CF₃.

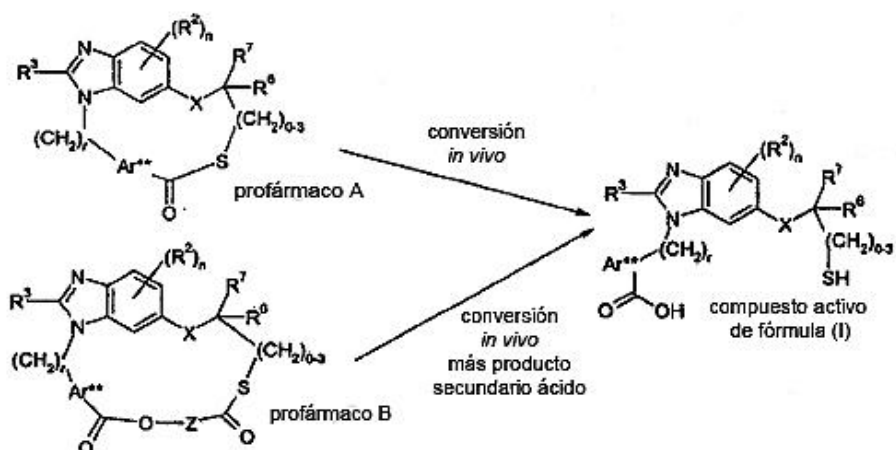
En otra realización, R⁶ es -CH₂O(CH₂)₂OCH₃. En todavía otra realización, R⁶ es alquilén- C_{1-6} -O-alquilo- C_{1-6} , por ejemplo -OCH₃ y -CH₂OCH₃.

30 En otra realización, R⁶ es alquilén- C_{0-3} -arilo, tal como fenilo, bencilo, -(CH₂)₂-bifenilo, -(CH₂)₂-fenilo y -CH₂-naftalén-1-ilo. El arilo puede sustituirse con 1 a 3 sustituyentes. Entre los ejemplos de grupos arilo R⁶ monosustituidos se incluyen: metilbencilo, tal como 4-metilbencilo; grupos alquilbencilo fluoro-sustituidos, tales como 2-trifluorometilbencilo; clorobencilo, tal como 2-clorobencilo, 3-clorobencilo y 4-clorobencilo; fluorobencilo, tal como 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo y 4-fluorobencilo; fluorofenilo; bromobencilo, tal como 4-bromobencilo; yodobencilo; bencil-CF₃, 2-trifluorometilbencilo, bencil-CN y bencil-NO₂. Entre los ejemplos de grupos arilo R⁶ disustituidos se incluyen: diclorobencilo, tal como 2,4-diclorobencilo, y difluorobencilo, tal como 3,5-difluorobencilo. Cada arilo también puede sustituirse con 1 a 7 átomos de flúor. De esta manera, entre otros ejemplos de R⁶ se incluyen pentafluorobencilo.

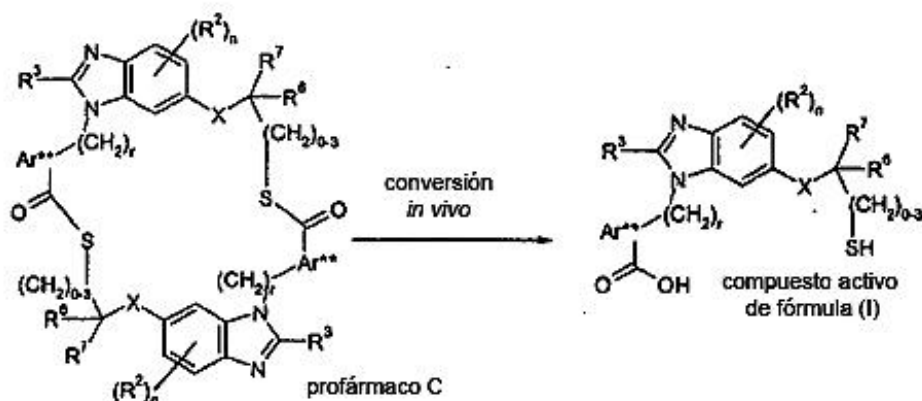
35 En una realización, R⁶ es alquilén- C_{0-3} -heteroarilo, por ejemplo -CH₂-piridilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo y -CH₂-tiofenilo, tal como -CH₂-tiofén-2-ilo. En otra realización, R⁶ es alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , por ejemplo -CH₂-ciclopropilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopentilo y -CH₂-ciclohexilo.

R⁷ es H o conjuntamente con R⁶ forma cicloalquilo- C_{3-8} . En una realización, R⁷ es H. En otra realización, R⁷ conjuntamente con R⁶ forma cicloalquilo- C_{3-8} , por ejemplo ciclopentilo.

45 Una realización particular de la invención proporciona un compuesto activo de fórmula I, en la que Ar^{**}-COOH representa Ar-R¹ y R⁵ es alquilén- C_{0-3} -SH. Dicho compuesto puede generarse a partir de un profármaco (profármaco A) que contiene un enlace tioéster, que puede cortarse *in vivo* para formar las fracciones -COOH (R¹) y alquilén- C_{0-3} -SH (R⁵). Otro profármaco correspondiente (profármaco B, en el que Z es alqueno- C_{1-6} , opcionalmente sustituido con una o más fracciones tales como hidroxilo, fenilo, carboxilo y similares), contiene tanto un grupo éster como un grupo tioéster, que de manera similar pueden cortarse *in vivo*, pero que también liberan un ácido fisiológicamente aceptable, tal como ácido α -hidroxil (Z es -CH₂-), un ácido β -hidroxil (Z es -(CH₂)₂-), ácido (R)-2-hidroxipropiónico o ácido láctico (Z es -CH(CH₃)-), ácido (R)-hidroxifenilacético o ácido mandélico (Z es -CH(fenilo)-), ácido salicílico (Z es -fenileno-), ácido 2,3-dihidroxisuccínico o ácido tartárico (Z es -CH[CH(OH)(COOH)]-), ácido cítrico (Z es -C[CH₂COOH]₂-), ácidos hidroxil-bis e hidroxil-tris, y otros similares.

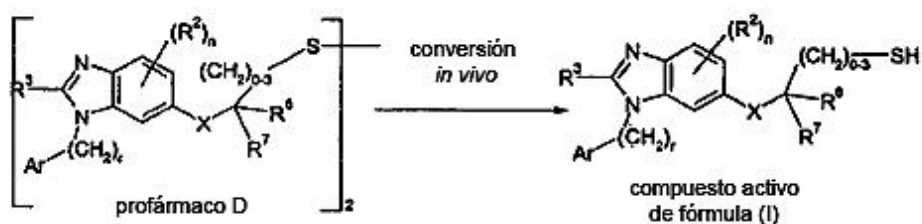


Todavía otro profármaco correspondiente (profármaco C) es una forma dimérica del profármaco A, que de esta manera contiene dos enlaces tioéster, pudiéndose cortar ambas *in vivo* para formar dos fracciones activas, conteniendo cada una las fracciones $-COOH$ (R^1) y alquilén- C_{0-3} -SH (R^5).

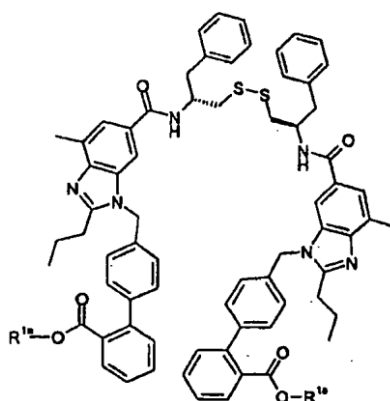


5

Otra realización de la invención proporciona un compuesto activo de fórmula I, en la que R^5 es alquilén- C_{0-3} -SH. Dicho compuesto puede generarse a partir de un profármaco (profármaco D), que es una forma dimérica del compuesto:

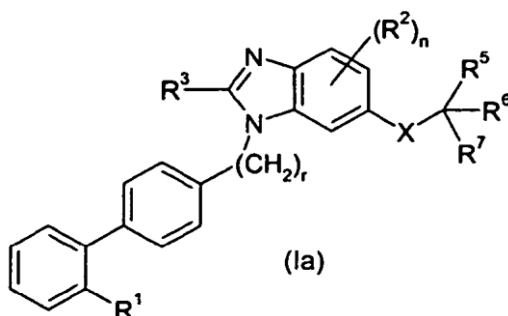


10 Entre los ejemplos de profármaco D se incluyen:

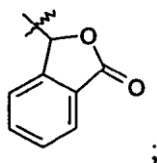


Para R^{1a} = t-butilo, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{78}H_{84}N_6O_6S_2$, 1.265,59; observado: 1.265,8. Para R^{1a} = H, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{70}H_{68}N_6O_6S_2$, 1.153,46; observado: 1.153,6.

- 5 En una realización particular, el compuesto de fórmula I es la especie ejemplificada en la fórmula Ia:

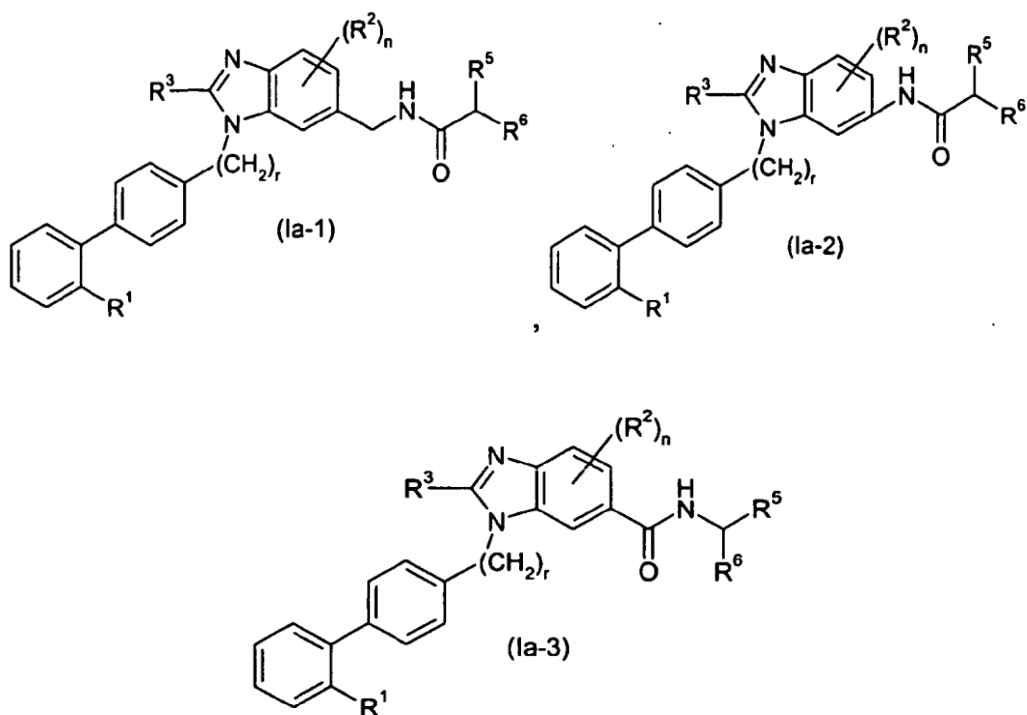


en la que r , n , X , R^{1-3} y R^{5-7} son los definidos para la fórmula I. En una realización particular de la especie de fórmula Ia: r es 1; R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ o tetrazol-5-ilo; R^{1a} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})\text{OC(O)}\text{R}^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina, o



R^{1aa} es $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} o $-\text{O}$ -cicloalquilo- C_{3-7} ; R^{1c} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} - O - R^{1ca} , alquilén- C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$ o alquilén- C_{0-4} -arilo; R^{1ca} es H, alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{1-6} - O -alquilo- C_{1-6} ; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-6} o conjuntamente como $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ó $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}[\text{C(O)CH}_3]\text{-(CH}_2)_2\text{-}$; R^{1d} es $-\text{C(O)R}^{1c}$ ó $-\text{C(O)NHR}^{1c}$; n es 0 or 1; R^2 es halo, alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{0-5} - OR^{2b} , en el que R^{2b} es H; R^3 es alquilo- C_{1-10} ó alquilén- C_{0-5} - O -alquilén- C_{0-5} - R^{3b} , en el que R^{3b} es alquilo- C_{1-6} ; R^5 es alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} , alquilén- C_{0-3} - $\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$ ó alquilén- C_{0-3} - $\text{NR}^{5b}\text{-C(O)R}^{5d}$; R^{5a} es H ó $-\text{C(O)-R}^{5aa}$, R^{5aa} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} -cicloalquilo- C_{3-7} , aminocicloalquilo- C_{4-7} , alquilén- C_{0-6} -arilo, alquilén- C_{0-6} -heteroarilo, alquilén- C_{0-6} -morfolina, alquilén- C_{0-6} -piperazín- CH_3 , alquilén- C_{0-6} -piperidina, alquilén- C_{0-6} -piperidín- CH_3 , $-\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{5ab})_2]\text{-aa}$, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén- C_{0-6} - $\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{5ab})_2]\text{-R}^{5ac}$, 2-pirrolidina, 2-tetrahidrofurano, alquilén- C_{0-6} - OR^{5ab} , alquilén- C_{1-2} - OC(O)- alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-4} - COOH ó arilén- COOH ; R^{5ab} es independientemente H ó alquilo- C_{1-6} ; R^{5ac} es H, alquilo- C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{-cicloalquilo-}\text{C}_{3-7}$ ó $-\text{COOH}$; R^{5b} es $-\text{OH}$; R^{5c} es H; R^{5d} es H o alquilo- C_{1-4} ; R^6 es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-3} -arilo, alquilén- C_{0-3} -heteroarilo o alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} y R^7 es H; cada alquilo en R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R^1 y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo- C_{1-6} , halo, $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} y $-\text{NH}_2$, en los que cada alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor.

Al seleccionar X de entre $-\text{CH}_2\text{-NHC(O)-}$, $-\text{NHC(O)-}$ y $-\text{C(O)NH-}$, los compuestos de fórmula Ia pueden ilustrarse como las fórmulas Ia-1, Ia-2 e Ia-3, respectivamente:

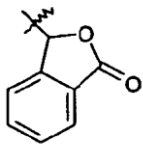


y

en las que r , n , R^{1-3} y R^{5-6} son los definidos para la fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En una realización particular de la especie de fórmula Ia-1 e Ia-b: r es 1; R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ o tetrazol-5-ilo, en el que R^{1a} es H o alquilo- C_{1-6} ; n es 1; R^2 es alquilo- C_{1-6} ; R^3 es alquilo- C_{1-10} ; R^5 es alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} , R^{5a} es H o $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, en el que R^{5aa} es alquilo- C_{1-6} ; R^6 es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-3} -arilo o alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} ; y R^7 es H.

En una realización particular de la especie de fórmula Ia-3: r es 1; R^1 es $-\text{COOR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ o tetrazol-5-ilo; R^{1a} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, $-\text{CH}(\text{alquil-}\text{C}_{1-4})\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina o



10

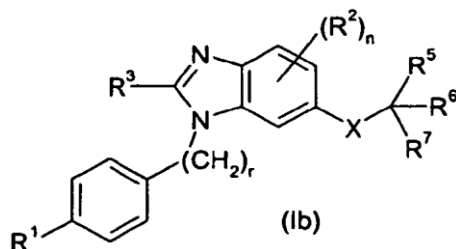
- 15 R^{1aa} es $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} ó $-\text{O}$ -cicloalquilo- C_{3-7} ; R^{1c} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} - $\text{O}-\text{R}^{1ca}$, alquilén- C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$ o alquilén- C_{0-4} -arilo; R^{1ca} es H, alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{1-6} - O -alquilo- C_{1-6} ; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-6} , o conjuntamente como $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ó $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$; R^{1d} es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1c}$ ó $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$; n es 0 ó 1; R^2 es halo, alquilo- C_{1-6} ó alquilén- C_{0-5} - OR^{2b} , en el que R^{2b} es H; R^3 es alquilo- C_{1-10} ó alquilén- C_{0-5} - O -alquilén- C_{0-5} - R^{3b} , en el que R^{3b} es alquilo- C_{1-6} ; R^5 es alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} , alquilén- C_{0-3} - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, ó alquilén- C_{0-3} - $\text{NR}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5d}$; R^{5a} es H ó $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$; R^{5aa} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} -cicloalquilo- C_{3-7} , -aminocicloalquilo- C_{4-7} , alquilén- C_{0-6} -arilo, alquilén- C_{0-6} -heteroarilo, alquilén- C_{0-6} -morfolina, alquilén- C_{0-6} -piperazín- CH_3 , alquilén- C_{0-6} -piperidina, alquilén- C_{0-6} -piperidín- CH_3 , $-\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{5ab})_2]-\text{aa}$, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén- C_{0-6} - $\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{5ab})_2]-\text{R}^{5ac}$, 2-pirrolidina, 2-tetrahidrofurano, alquilén- C_{0-6} - OR^{5ab} , alquilén- C_{1-2} - $\text{OC}(\text{O})$ -alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-4} - COOH o arilén- COOH ; R^{5ab} es independientemente H o alquilo- C_{1-6} ; R^{5ac} es H, alquilo- C_{1-6} , $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo- C_{3-7} o $-\text{COOH}$; R^{5b} es $-\text{OH}$; R^{5c} es H; R^{5d} es H o alquilo- C_{1-4} ; R^6 es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-3} -arilo, alquilén- C_{0-3} -heteroarilo o alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} ; y R^7 es H; cada alquilo en R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R^1 y R^{5-6} se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo- C_{1-6} , halo, $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} y $-\text{NH}_2$, en los que cada alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor.

25

En otra realización de la especie de fórmula Ia-3: r es 1; R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$; R^{1c} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} - $\text{O}-\text{R}^{1ca}$, alquilén- C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$ o alquilén- C_{0-4} -arilo; R^{1ca} es H, alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{1-6} - O -alquilo- C_{1-6} ; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-6} o conjuntamente como $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ó $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$; R^{1d} es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1c}$ ó $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$; n es 1; R^2 es alquilo- C_{1-6} ; R^3 es alquilo- C_{1-10} ; R^5 es alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} ó

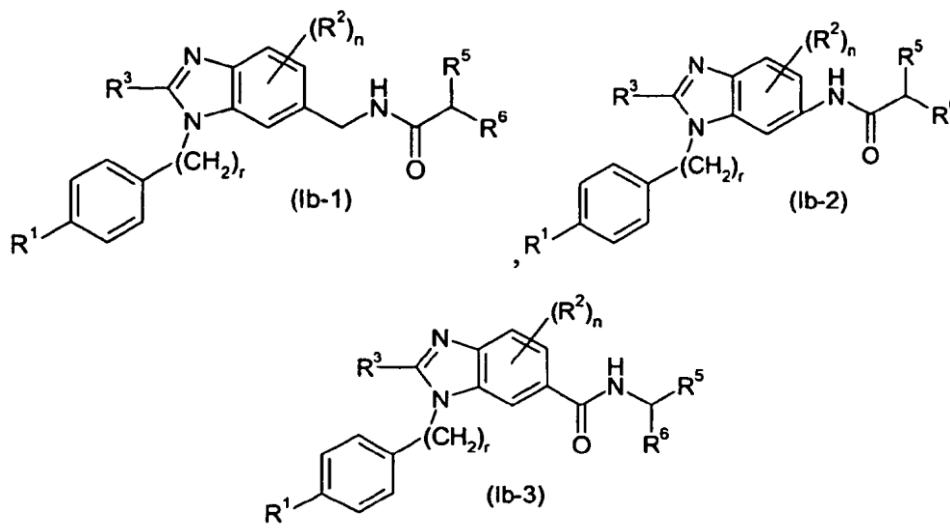
alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5d} es H; R⁶ es alquilo-C₁₋₆ ó alquilén-C₀₋₃-arilo; y R⁷ es H.

En una realización particular, el compuesto de fórmula I es la especie ejemplificada en la fórmula Ib:



- 5 En una realización particular de la especie de fórmula Ib: r es 1; R¹ es -COOR^{1a}, en el que R^{1a} es H o alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; X es -CH₂-NHC(O)-, -NHC(O)- ó -C(O)NH-; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c} ó alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H o alquilo-C₁₋₄; R⁶ es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo o alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; R⁷ es H; el alquilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 átomo de halo.

Al seleccionar X de entre -CH₂-NHC(O)-, -NHC(O)- y -C(O)NH-, los compuestos de fórmula Ib pueden ilustrarse como las fórmulas Ib-1, Ib-2 e Ib-3, respectivamente: y



- 15 en las que r, n, R¹⁻³ y R⁵⁻⁶ son los definidos para la fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

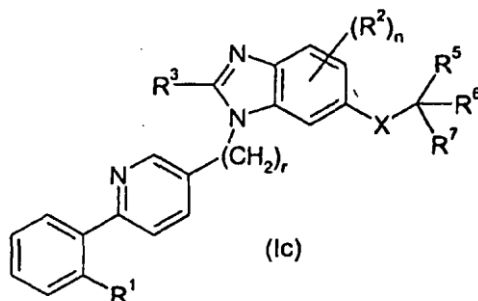
- En una realización particular de la especie de fórmula Ib-1: r es 1; R¹ es -COOR^{1a}, en el que R^{1a} es H o alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a} o alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}; R⁵ es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R⁶ es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo ó alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; R⁷ es H; el alquilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 átomo de halo.

- En una realización particular de la especie de fórmula Ib-2: r es 1; R¹ es -COOR^{1a}, en el que R^{1a} es H o alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c} ó alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H o alquilo-C₁₋₄; R⁶ es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo o alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; R⁷ es H; el alquilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 átomo de halo.

- En una realización particular de la especie de fórmula Ib-3: r es 1; R¹ es -COOR^{1a}, en el que R^{1a} es H o alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c} ó alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H o alquilo-C₁₋₄; R⁶ es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo o alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; R⁷ es H; el alquilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 átomo de halo.

$C(O)R^{5d}$; R^{5a} es H o $-C(O)-R^{5aa}$; R^5 es alquilo- C_{1-6} ; R^{5b} es $-OH$; R^{5c} es H; R^{5d} es H ó alquilo- C_{1-4} ; R^6 es alquilo- C_{1-6} o alquilén- C_{0-3} -arilo; y R^7 es H.

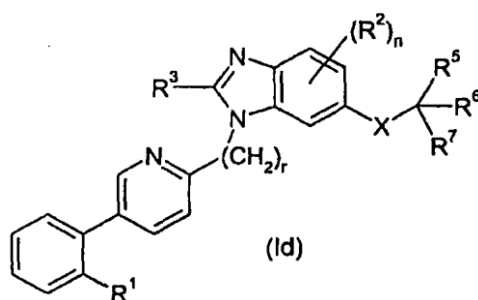
En una realización particular, el compuesto de fórmula I es la especie ejemplificada en la fórmula Ic:



- 5 En una realización particular de la especie de fórmula Ic: r es 1; R^1 es $-COOR^{1a}$ ó $-SO_2NHR^{1d}$; R^{1a} es H ó alquilo- C_{1-6} ; R^{1d} es $-C(O)R^{1c}$; R^{1c} es alquilo- C_{1-6} ; n es 1; R^2 es alquilo- C_{1-6} ; R^3 es alquilo- C_{1-10} ; X es $-C(O)NH-$; R^5 es alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} ; R^{5a} es H ó $-C(O)-R^{5aa}$; R^{5aa} es alquilo- C_{1-6} ; R^6 es alquilo- C_{1-6} ó alquilén- C_{0-3} -arilo; y R^7 es H.

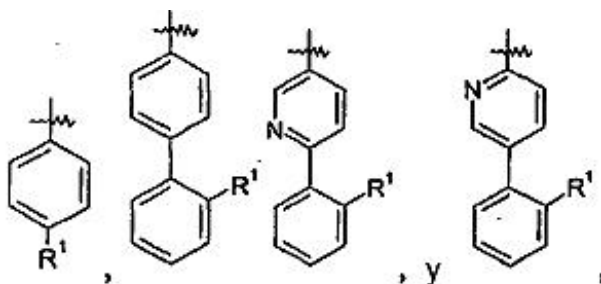
En una realización particular, el compuesto de fórmula I es la especie ejemplificada en la fórmula Id:

10



En una realización particular de la especie de fórmula Id: r es 1; R^1 es $-COOR^{1a}$, en la que R^{1a} es H o alquilo- C_{1-6} ; n es 1; R^2 es alquilo- C_{1-6} ; R^3 es alquilo- C_{1-10} ; X es $-C(O)NH-$; R^5 es alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} ; R^{5a} es H ó $-C(O)-R^{5aa}$; R^{5aa} es alquilo- C_{1-6} ; R^6 es alquilo- C_{1-6} ó alquilén- C_{0-3} -arilo; y R^7 es H.

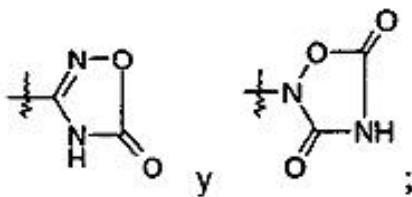
- 15 En una realización particular, r es 1, y Ar es un grupo seleccionado de entre:



en la que Ar se sustituye opcionalmente con un átomo de flúor o cloro.

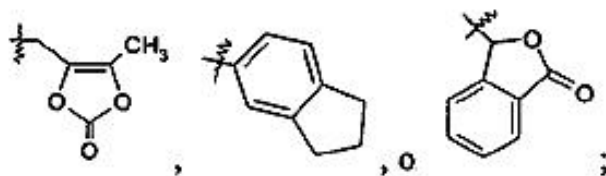
- 20 En una realización particular, r es 1, y n es 0, o n es 1 y R^2 se encuentra en la posición 4. En otro aspecto, dichas realizaciones presentan la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En otra realización particular, R^1 se selecciona de entre $-COOH$, $-NH-SO_2R^{1b}$, $-SO_2NHR^{1d}$, $-SO_2OH$, $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$, $-P(O)(OH)_2$, $-CN$, $-O-CH(R^{1e})-COOH$, tetrazol-5-ilo,



en los que R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} son tal como se ha definido para la fórmula I. En una realización particular, R^1 se selecciona de entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y tetrazol-5-ilo. En otra realización, R^1 se selecciona de entre $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ (por ejemplo $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-alquilo-C}_{1-6}$) y tetrazol-5-ilo. En otro aspecto, dichas realizaciones presentan la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En una realización particular, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, en el que R^{1a} es, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil-C}_{1-4})\text{OC(O)R}^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina,

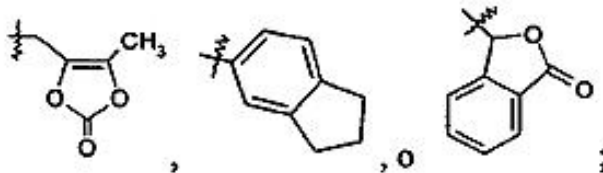


en los que R^{1aa} es tal como se ha definido para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos encuentran utilidad como profármacos o como intermediarios en los procedimientos sintéticos descritos en la presente memoria. En una realización particular, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es alquilo- C_{1-6} . En otro aspecto, dichas realizaciones presentan la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En una realización particular, R^1 se selecciona de entre $-\text{COOR}^{1a}$ y tetrazol-5-ilo, en el que R^{1a} es H o alquilo- C_{1-6} . En otro aspecto, dicha realización presenta la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En una realización, R^5 se selecciona de entre alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} , alquilén- C_{0-3} - $\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, alquilén- C_{0-3} - NR^{5b} - C(O)R^{5d} , $-\text{NH-alquilén-C}_{0-1}\text{-P(O)(OR}^{5e})_2$, alquilén- C_{0-3} - $\text{P(O)OR}^{5e}\text{R}^{5f}$, alquilén- C_{0-2} - CHR^{5g} - COOH y alquilén- C_{0-3} - C(O)NR^{5h} - CHR^{5i} - COOH ; en el que R^{5a} es H, R^{5b} es $-\text{OH}$, R^{5c} es H, R^{5d} es H, R^{5e} es H; y R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^{5i} son tal como se ha definido para la fórmula I. Más particularmente, en una realización, R^5 se selecciona de entre alquilén- C_{0-1} - SH , alquilén- C_{0-1} - C(O)-N(OH)H y alquilén- C_{0-3} - N(OH)-C(O)H . En otra realización, R^5 se selecciona de entre alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} y alquilén- C_{0-3} - $\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, en los que R^{5a} es H y R^{5b} es $-\text{OH}$. En una realización particular, R^{5c} es H. En otro aspecto, dichas realizaciones presentan la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En todavía otra realización, R^5 se selecciona de entre alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} , alquilén- C_{0-3} - $\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, alquilén- C_{0-3} - NR^{5b} - C(O)R^{5d} , $-\text{NH-alquilén-C}_{0-1}\text{-P(O)(OR}^{5e})_2$, alquilén- C_{0-3} - $\text{P(O)OR}^{5e}\text{R}^{5f}$ y alquilén- C_{0-3} - S-SR^{5j} ; en los que R^{5a} es $-\text{C(O)-R}^{5aa}$, R^{5b} es H, $-\text{OC(O)R}^{5ba}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{O-bencilo}$, piridilo o $-\text{OC(S)NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$, R^{5c} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-C(O)R}^{5ea}$,



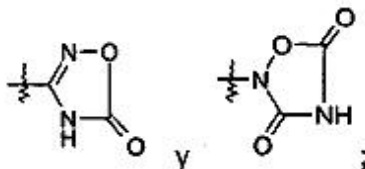
en los que R^{5aa} , R^{5ba} , R^{5bb} , R^{5bc} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5ea} , R^{5f} y R^{5j} son tal como se ha definido para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos encuentran utilidad particular como profármacos o como intermediarios en los procedimientos sintéticos descritos en la presente memoria. En otro aspecto, dichas realizaciones presentan la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En una realización particular, R^5 se selecciona de entre alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} y alquilén- C_{0-3} - $\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, en los que R^{5a} se selecciona de entre H y $-\text{C(O)-alquilo-C}_{1-6}$; R^{5b} se selecciona de entre H, $-\text{OH}$ y $-\text{OC(O)-alquilo-C}_{1-6}$; y R^{5c} se selecciona de entre H y alquilo- C_{1-6} . En otro aspecto, dicha realización presenta la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1,

Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En otra realización, R^1 se selecciona de entre $-\text{COOR}^{1a}$, en la que R^{1a} es H, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O-CH(R}^{1e})\text{-COOH}$, tetrazol-5-ilo,

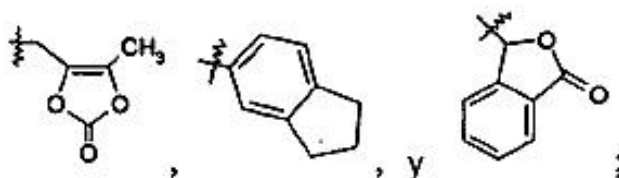
5



10

R^5 se selecciona de entre alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-SR}^{5a}$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-NR}^{5b}\text{-C(O)R}^{5d}$, $-\text{NH}$ -alquilén- $\text{C}_{0-1}\text{-P(O)(OR}^{5e})_2$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-P(O)OR}^{5e}\text{R}^{5f}$, alquilén- $\text{C}_{0-2}\text{-CHR}^{5g}\text{-COOH}$ y alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-C(O)NR}^{5h}\text{-CHR}^{5i}\text{-COOH}$; en el que R^{5a} es H, R^{5b} es $-\text{OH}$, R^{5c} es H, R^{5d} es H, R^{5e} es H; y R^{1b} , R^{1d} , R^{1e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5i} son tal como se ha definido para la fórmula I. En una realización particular, R^1 se selecciona de entre $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y tetrazol-5-ilo, y R^5 se selecciona de entre alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-SH}$ y alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-C(O)N(OH)H}$. En otro aspecto, dichas realizaciones presentan la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

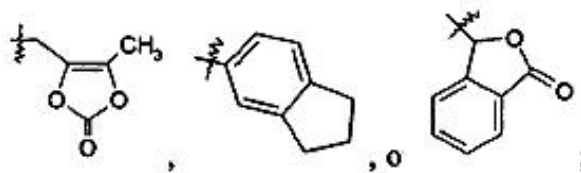
En otra realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, en el que R^{1a} se selecciona de entre alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil-}\text{C}_{1-4})\text{OC(O)R}^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina,



15

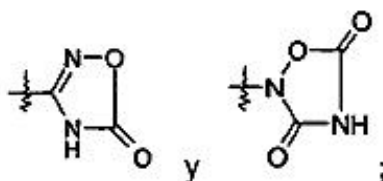
R^5 se selecciona de entre alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-SR}^{5a}$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-NR}^{5b}\text{-C(O)R}^{5d}$, $-\text{NH}$ -alquilén- $\text{C}_{0-1}\text{-P(O)(OR}^{5e})_2$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-P(O)OR}^{5e}\text{R}^{5f}$ y alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-S-SR}^{5j}$, en los que R^{5a} es $-\text{C(O)-R}^{5aa}$, R^{5b} es H, $-\text{OC(O)R}^{5ba}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{O-bencilo}$, piridilo o $-\text{OC(S)NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$, R^{5e} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-C(O)R}^{5ea}$,

20 cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-C(O)R}^{5ea}$,



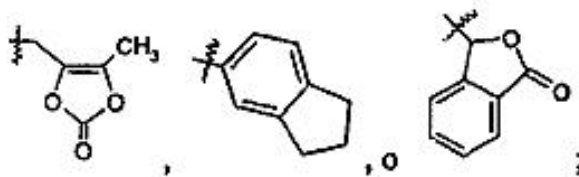
en los que R^{1aa} , R^{5aa} , R^{5ba} , R^{5bb} , R^{5bc} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5ea} , R^{5f} y R^{5j} son tal como se ha definido para la fórmula I. En otro aspecto, dicha realización presenta la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

25 En otra realización particular, R^1 se selecciona de entre $-\text{COOR}^{1a}$, en la que R^{1a} es H, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O-CH(R}^{1e})\text{-COOH}$, tetrazol-5-ilo,



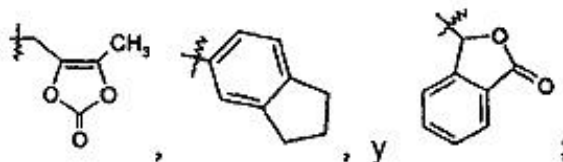
R^5 se selecciona de entre alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-SR}^{5a}$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, alquilén- $\text{C}_{0-3}\text{-NR}^{5b}\text{-C(O)R}^{5d}$, $-\text{NH}$ -alquilén-

$C_{0-1}-P(O)(OR^{5e})_2$, alquilén- $C_{0-3}-P(O)OR^{5e}R^{5f}$ y alquilén- $C_{0-3}-S-SR^{5j}$, en los que R^{5a} es $-C(O)-R^{5aa}$, R^{5b} es H, $-OC(O)R^{5ba}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, piridilo o $-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5e} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-CH(CH_3)-O-C(O)R^{5ea}$,



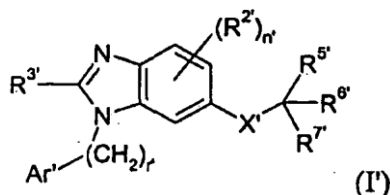
- 5 y en los que R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{5aa} , R^{5ba} , R^{5bb} , R^{5bc} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5ea} , R^{5f} y R^{5j} son tal como se ha definido para la fórmula I. En otro aspecto, dicha realización presenta la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

En otra realización, R^1 es $-COOR^{1a}$, en el que R^{1a} se selecciona de entre alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-CH(alquil-C_{1-4})OC(O)R^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina,

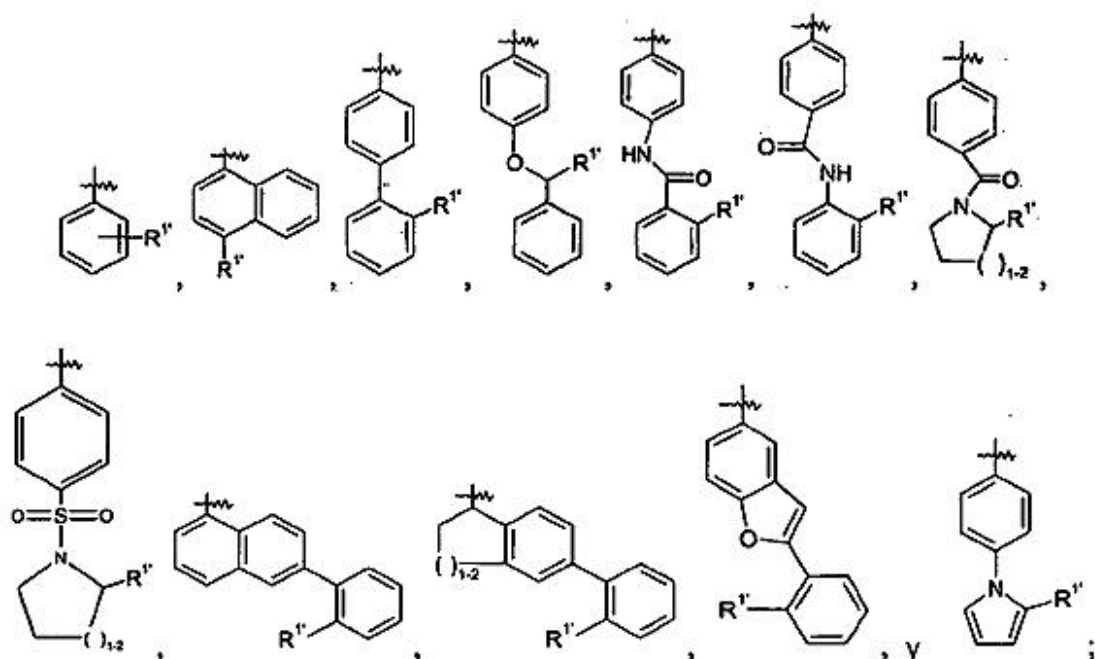


- 10 R^5 se selecciona de entre alquilén- $C_{0-3}-SR^{5a}$, alquilén- $C_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5c}$, alquilén- $C_{0-3}-NR^{5b}-C(O)R^{5d}$, NH-alquilén- $C_{0-1}-P(O)(OR^{5c})_2$, alquilén- $C_{0-3}-P(O)OR^{5e}R^{5f}$, alquilén- $C_{0-2}-CHR^{5g}-COOH$ y alquilén- $C_{0-3}-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$; R^{5a} es H; R^{5b} es $-OH$; R^{5c} es H; R^{5d} es H; R^{5e} es H; y R^{1aa} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^{5i} son tal como se ha definido para la fórmula I. En otro aspecto, dicha realización presenta la fórmula Ia, Ia-1, Ia-2, Ia-3, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ic ó Id.

- 15 Un grupo particular de compuestos de fórmula I son los dados a conocer en la solicitud provisional de patente US nº 60/933.207, presentada el 5 de junio de 2007. Este grupo incluye los compuestos de fórmula I':

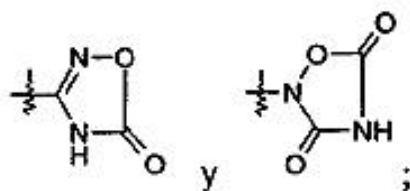


en las que: r' es 0, 1 ó 2; Ar' es un grupo seleccionado de entre:

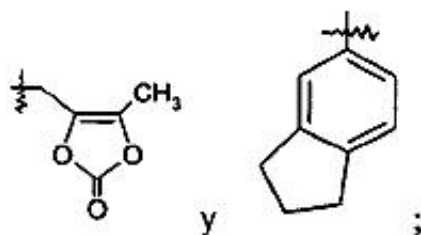


$R^{1'}$ se selecciona de entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{-alquilo-C}_{1-6}$, $-\text{NHSO}_2\text{arilo}$, $-\text{NHSO}_2\text{NHC(O)-alquilo-C}_{1-6}$, $-\text{NHSO}_2\text{NHC(O)-arilo}$, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-alquilo-C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-arilo}$, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)NH-alquilo-C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)NH-arilo}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-alquilo-C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{NH-arilo}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2\text{-alquilo-C}_{1-6}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2\text{-arilo}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)-COOH}$, $-\text{OCH(aril)-COOH}$, tetrazol-5-ilo,

5



en el que $R^{1a'}$ se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-6} , bencilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo, $-\text{CH(CH}_3\text{)OC(O)R}^{1b'}$,



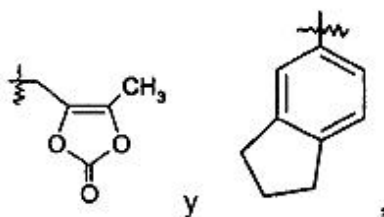
- 10 $R^{1b'}$ se selecciona de entre $-\text{O-alquil-C}_{1-6}$, $-\text{O-cicloalquilo}$, $-\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d'}$, $-\text{CH(NH}_2\text{)CH}_2\text{COOCH}_3$; y R^{1c} y $R^{1d'}$ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-6} y bencilo, o conjuntamente como $-(\text{CH}_2)_{3-6}$; n' es 0, 1, 2 ó 3; R^2 se selecciona de entre $-\text{CH}_2\text{OH}$, halo, $-\text{NO}_2$, alquilo- C_{1-6} , alquenilo- C_{2-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^{2a'}$, alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-OR}^{2b'}$, alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-NR}^{2c}\text{R}^{2d'}$, alquilén- C_{0-3} -arilo y alquilén- C_{0-3} -heteroarilo; en el que $R^{2a'}$ se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , alquilén- C_{0-3} -fenilo, $-\text{OR}^{2b'}$ y $-\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d'}$; $R^{2b'}$ se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} y alquilén- C_{0-1} -fenilo; y R^{2c} y $R^{2d'}$ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-4} y alquilén- C_{0-1} -fenilo; R^3 se selecciona de entre alquilo- C_{1-10} , alquenilo- C_{2-10} , alquinilo- C_{3-10} , alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquenilén- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquilén- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-NR}^{3a'}$ -alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-R}^{3b'}$, alquilén- $\text{C}_{0-5}\text{-O-alquilén-C}_{1-5}\text{-R}^{3b'}$, alquilén- $\text{C}_{1-5}\text{-S-alquilén-C}_{1-5}\text{-R}^{3b'}$, y alquilén- C_{0-3} -arilo; en los que $R^{3a'}$ se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} y alquilén- C_{0-1} -fenilo; y $R^{3b'}$ se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , alquenilo- C_{2-4} , alquinilo- C_{2-4} y fenilo;

20

X' es alquilen-C₁₋₁₂, en el que por lo menos una fracción -CH₂ en el alquilen se sustituye con una fracción -NR^{4a}-C(O)- ó -C(O)-NR^{4a}-, en las que R^{4a} se selecciona de entre H, -OH y alquilo-C₁₋₄; R⁵ⁱ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}, R^{5c}, alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}, -C(O)R^{5d}, alquilén-C₀₋₁-NHC(O)CH₂SH, -NH-alquilén-C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, alquilén-C₀₋₃-P(O)OR^{5e}, R^{5f}, alquilén-C₀₋₂-CHR^{5g}, -COOH y

- 5 alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5h}, -CHR⁵ⁱ, -COOH; en el que R^{5a} se selecciona de entre H, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, -C(O)-alquilén-C₀₋₆-

- cicloalquilo-C₃₋₇, -C(O)-alquilén-C₀₋₆-arilo, -C(O)-alquilén-C₀₋₆-heteroarilo, -C(O)-O-alquilo-C₁₋₆, -C(O)-O-alquilén-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilén-C₀₋₆-arilo y alquilén-C₁₋₂-OC(O)-O-alquilo-C₁₋₆; R^{5b} se selecciona de entre H, -OH, -OC(O)-alquilo-C₁₋₆, -CH₂COOH, -O-bencilo, piridilo, -OC(O)OCH₂-fenilo, -OC(O)CH₂O-fenilo, -OC(O)N(CH₃)₂ y -OC(S)N(CH₃)₂; R^{5c} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆ y -C(O)-R^{5c}, en el que R^{5c} se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, arilo y heteroarilo; R^{5d} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₄, alquilén-C₀₋₃-arilo, -NR^{5d}, R^{5d} y -O-alquilo-C₁₋₆, en el que R^{5d} y R^{5d} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₄; R^{5e} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, bencilo, alquilén-C₁₋₃-heteroarilo, cicloalquilo, -CH(CH₃)OC(O)R^{5e},



- 15 en los que R^{5e} se selecciona de entre -O-alquilo-C₁₋₆, -O-cicloalquilo, -NR^{5e}, R^{5e} y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃, y en los que R^{5e} y R^{5e} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo-C₁₋₆ y bencilo, o conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆; R^{5f} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₄, alquilén-C₀₋₃-arilo, alquilén-C₁₋₃-NR^{5f}, R^{5f} y alquilén-C₁₋₃-(aril)-alquilén-C₀₋₃-NR^{5f}, R^{5f}, en los que R^{5f} y R^{5f} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₄; R^{5g} se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo y -CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃; R^{5h} se selecciona de entre H y alquilo-C₁₋₄; y R⁵ⁱ se selecciona de entre H, alquilo-C₁₋₄ y alquilén-C₀₋₃-arilo; R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, alquilén-C₁₋₆-O-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo, alquilén-C₀₋₃-heteroarilo y alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇, y R⁷ es H o conjuntamente con R⁶ forma cicloalquilo-C₃₋₈, en los que: cada grupo -CH₂- en -(CH₂)_r- se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₄ y fluoro; cada átomo de carbono en la fracción alquilen en X' se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R^{4b}, y una fracción -CH₂ en X' puede sustituirse con cicloalquilen-C₄₋₈; en el que R^{4b} se selecciona de entre alquilén-C₀₋₅-COOH, alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₁-CONH₂, alquilén-C₁₋₂-OH, alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇ y bencilo; cada alquilo y cada arilo en R¹⁻³, R^{4a-4b}, y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar' y cada arilo en R¹⁻³, y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₄, alquino-C₂₋₄, -CN, halo, -O-alquilo-C₁₋₆, -S-alquilo-C₁₋₆, -S(O)-alquilo-C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo-C₁₋₄, fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo-C₁₋₆ y -N(alquilo-C₁₋₆)₂, en los que cada alquilo, alqueno y alquino se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, entre los compuestos particulares de fórmula I que resultan de interés se incluyen aquellos indicados en los Ejemplos, posteriormente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 DEFINICIONES

- En la descripción de los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos de la presente invención, los términos y expresiones siguientes presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario. Además, tal como se utilizan en la presente memoria, las formas del singular "un", "una" y "el" y "la" incluyen las formas plurales correspondientes, a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que presenta" pretenden ser inclusivas y se refieren a que pueden existir elementos adicionales diferentes de los elementos listados.

- La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no resulta biológicamente o de otro modo no deseable. Por ejemplo, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse en un paciente sin provocar efectos biológicos no deseables o interactuar de un modo perjudicial con otros componentes de la composición. Dichos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han cumplido los estándares requeridos de ensayo toxicológico y de fabricación, y entre ellos se incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la U.S. Food and Drug Administration.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o de un ácido, que resulta aceptable para la administración en un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo sales que presentan una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Sin embargo, se entiende que las sales cubiertas por la invención no es necesario que sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de compuestos intermediarios que no están destinados a la administración en un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, en el caso de que un compuesto de fórmula I contenga tanto una fracción básica, tal como una amina, piridina o imidazol, y una fracción ácida tal como un ácido carboxílico o tetrazol, pueden formarse zwitteriones y se encuentran incluidos dentro del término "sal" tal como se utiliza en la presente memoria. Entre las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales amónicas, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de cinc, y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo las aminas sustituidas, las aminas cíclicas, las aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-etilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Entre las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de los ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (hidrobrómico, hidroclicórico, hidrofluórico o hidroyódico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Entre las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables se incluyen los ácidos hidroxilo alifáticos (por ejemplo los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), los ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), los aminoácidos (por ejemplo los ácidos aspártico y glutámico), los ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo los ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), los ácidos hidroxilo aromáticos (por ejemplo los ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalén-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalén-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), glucurónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, los ácidos sulfónicos (por ejemplo los ácidos bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, naftalén-1,5-disulfónico, naftalén-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico), ácido xinafoico, y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "profármaco" pretende referirse a un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa en el cuerpo bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo mediante procesos metabólicos normales. El término también pretende incluir determinando derivados protegidos de compuestos de fórmula I que pueden prepararse previamente a una etapa final de desprotección. Dichos compuestos pueden no presentar actividad farmacológica sobre AT₁ y/o NEP, pero pueden administrarse oral o parenteralmente y después metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos sobre AT₁ y/o NEP. Los profármacos de los compuestos de fórmula I que presentan un grupo carboxilo, sulfhidrido o hidroxilo libre pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas por el experto en la materia. Estos derivados profármacos seguidamente se convierten mediante solvolisis o bajo condiciones fisiológicas en los compuestos carboxilo, sulfhidrido y/o hidroxilo libres. Entre los profármacos ejemplares se incluyen: ésteres, incluyendo ésteres de alquilo C₁₋₆ y ésteres de aril-alquilo-C₁₋₆, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, ésteres de nitro, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales, cetales y disulfuros. Por ejemplo, en el caso de que los compuestos de fórmula I presentan un sulfhidrido libre o un carboxilo libre, un profármaco puede ser un derivado éster de los mismos, por ejemplo un tioéster tal como -SC(O)CH₃ o un éster tal como -C(O)OCH₃.

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo una sal de fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una o más moléculas de un solvente. Dichos solvatos típicamente son sólidos cristalinos que presentan una proporción molar sustancialmente fija de soluto a solvente. Entre los solventes representativos se incluyen, a título de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento cuando se administra en un paciente que necesita tratamiento, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la hipertensión sería la cantidad de fármaco necesaria para reducir la presión sanguínea, o la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión sanguínea normal. Por otra parte, la expresión "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un receptor AT₁, una "cantidad efectiva" puede ser la cantidad necesaria para antagonizar el receptor.

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a tratar o al tratamiento de

- una enfermedad o de una condición médica (tal como la hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano), incluyendo: (a) prevenir la aparición de la enfermedad o condición médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente, (b) mejorar la enfermedad o condición médica, tal como mediante eliminación o provocando la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente, (c) suprimir la enfermedad o condición médica, tal como mediante el enlentecimiento o detención del desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente, o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente. Por ejemplo, la expresión "tratamiento de la hipertensión" incluiría la prevención de la aparición de la hipertensión, la mejora de la hipertensión, la supresión de la hipertensión y el alivio de los síntomas de la hipertensión (por ejemplo la reducción de la presión sanguínea). El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, tales como seres humanos, que requieren el tratamiento o la prevención de la enfermedad, o que actualmente están tratados para la prevención de una enfermedad o el tratamiento de una enfermedad o condición médica específica. El término "paciente" también incluye sujetos de ensayo en los que se están evaluando los compuestos de la invención o sujetos de ensayo utilizados en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.
- 15 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos alquilo típicamente contiene 1 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, alquilo-C₁₋₄, alquilo-C₁₋₆ y alquilo-C₁₋₁₀. Entre los grupos alquilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.
- 20 En el caso de que un número específico de átomos de carbono se refiere a un término particular utilizado en la presente memoria, el número de átomos de carbono se muestra después del término como subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo-C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono, y el término "cicloalquilo-C₃₋₆" se refiere a un grupo cicloalquilo que presenta entre 3 y 6 átomos de carbono, en los que los átomos de carbono se encuentran en cualquier configuración aceptable.
- 25 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos alquilenilo típicamente contienen 0 a 12 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, alquilenilo-C₀₋₁, alquilenilo-C₀₋₂, alquilenilo-C₀₋₃, alquilenilo-C₀₋₅, alquilenilo-C₀₋₆, alquilenilo-C₁₋₂ y alquilenilo-C₁₋₁₂. Entre los grupos alquilenilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propán-1,2-diilo, propán-1,3-diilo, bután-1,4-diilo, pentán-1,5-diilo y similares. Se entiende que, en el caso de que el término alquilenilo incluya cero carbonos, tal como alquilenilo-C₀₋₁ o alquilenilo-C₀₋₅, dichos términos pretenden incluir un enlace sencillo.
- 30 El término "alquiltio" se refiere a un grupo monovalente de fórmula -S-alquilo, en la que alquilo es tal como se define en la presente memoria. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos alquiltio típicamente contienen 1 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, -S-alquilo-C₁₋₄ y -S-alquilo-C₁₋₆. Entre los grupos alquiltio representativos se incluyen, a título de ejemplo, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, s-butiltio y t-butiltio.
- 35 El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que presenta un doble enlace carbono-carbono. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos alquenilo típicamente contienen 2 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, alquenilo-C₂₋₄ y alquenilo-C₂₋₁₀. Entre los grupos alquenilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares. El término "alquencileno" se refiere a un grupo alquenilo divalente e incluye grupos tales como alquencileno-C₂₋₃.
- 40 El término "alcoxi" se refiere a un grupo monovalente de fórmula -O-alquilo, en la que alquilo es tal como se define en la presente memoria. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos alcoxi típicamente contienen 1 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, -O-alquilo-C₁₋₄ y -O-alquilo-C₁₋₆. Entre los grupos alcoxi representativos se incluyen, a título de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, t-butoxi y similares.
- 45 El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que presenta un triple enlace carbono-carbono. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos alquinilo típicamente contienen 2 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, alquinilo-C₂₋₄ y alquinilo-C₃₋₁₀. Entre los grupos alquinilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares. El término "alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo divalente e incluye grupos tales como alquinileno-C₂₋₃.
- 50 Los residuos aminoácidos con frecuencia se designan como -C(O)-CHR-NH-, en la que la fracción R se denomina "cadena lateral de aminoácido". De esta manera, para el aminoácido valina, HO-C(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, la cadena lateral es -CH(CH₃)₂. La expresión "cadena lateral de aminoácido" pretende incluir cadenas laterales de los veinte aminoácidos naturales comunes: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina,
- 55

glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Resultan de particular interés las cadenas laterales de aminoácidos no polares tales como la isoleucina, la leucina y la valina.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que presenta un único anillo (por ejemplo fenilo) o anillos fusionados. Entre los sistemas de anillos fusionados se incluyen aquellos que son totalmente insaturados (por ejemplo naftaleno), así como aquellos que son parcialmente insaturados (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se indique lo contrario, dichos grupos arilo típicamente contienen 6 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, arilo-C₆₋₁₀. Entre los grupos arilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, fenilo y naftalén-1-ilo, naftalén-2-ilo y similares. El término "arileno" se refiere a un grupo arilo divalente tal como fenileno.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos cicloalquilo típicamente contienen 3 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, cicloalquilo-C₃₋₅, cicloalquilo-C₃₋₆ y cicloalquilo-C₃₋₇. Entre los grupos cicloalquilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "cicloalquileno" se refiere a un grupo arilo divalente, tal como cicloalquileno-C₄₋₈.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente que presenta un único anillo o dos anillos fusionados y que contiene en el anillo o anillos por lo menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3) seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos heteroarilo típicamente contienen 5 a 10 átomos anulares en total y entre ellos se incluyen, por ejemplo, heteroarilo-C₂₋₉. Entre los grupos heteroarilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, en los que el punto de unión se encuentra en cualquier átomo anular de carbono o nitrógeno disponible.

La expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a que el grupo en cuestión puede encontrarse no sustituido o puede encontrarse sustituido una o varias veces, tal como 1 a 3 veces ó 1 a 5 veces. Por ejemplo, un grupo alquilo que se encuentra "sustituido opcionalmente" con 1 a 5 átomos de flúor, puede encontrarse no sustituido, o puede contener 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor.

La expresión "derivados protegidos de los mismos" se refiere a un derivado del compuesto especificado en el que uno o más grupos funcionales del compuesto se encuentran protegidos o bloqueados frente a reacciones no deseadas, con un grupo protector o bloqueante. Entre los grupos funcionales que pueden protegerse se incluyen, a título de ejemplo, grupos carboxi, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Entre los grupos protectores representativos de los grupos carboxi se incluyen ésteres (tal como un éster de p-metoxibencilo), amidas e hidrazidas; para los grupos amino, carbamatos (tales como t-butoxicarbonilo) y amidas; para los grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para los grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para los grupos carbonilo, acetales y cetales, y similares. Dichos grupos protectores son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en, por ejemplo, T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas en la misma.

Todos los demás términos utilizados en la presente memoria se pretende que presenten su significado ordinario, tal como será entendido por el experto ordinario en la materia a la que se refieren.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando los métodos generales siguientes, los procedimientos descritos en los Ejemplos o mediante la utilización de otros métodos, reactivos y materias primas que son conocidos por el experto ordinario en la materia. Aunque los procedimientos siguientes pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que pueden prepararse de manera similar otras realizaciones de la invención utilizando métodos iguales o similares o mediante la utilización de otros métodos, reactivos y materias primas conocidos por el experto ordinario en la materia. También se apreciará que donde se indican las condiciones de procedimiento típicas o preferentes (por ejemplo temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de procedimiento, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones de reacción óptimas típicamente varían dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactivos, solventes y cantidades particulares utilizados, el experto ordinario en la materia podrá determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas utilizando procedimientos de optimización rutinarios.

Además, tal como resultará evidente para el experto en la materia, pueden resultar necesarios o deseables grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y la desprotección de dichos grupos funcionales son bien conocidos de la técnica.

- 5 Pueden utilizarse grupos protectores diferentes de los ilustrados en los procedimientos descritos en la presente memoria, si se desea. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, *supra*. Más específicamente, se utilizan las abreviaturas y reactivos siguientes en los esquemas presentados posteriormente:

10 P¹ representa un "grupo protector de amino", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino, seleccionado de entre t-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS) y t-butildimetilsililo (TBDMS). Se utilizan técnicas estándares de desprotección para eliminar el grupo P¹. Por ejemplo, la desprotección de los grupos N-BOC puede utilizar reactivos tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que el grupo Cbz puede eliminarse mediante la utilización de condiciones de
15 hidrogenación catalítica, tales como H₂ (101 kPa) (1 atm), Pd al 10%/C en un solvente alcohólico.

P₂ representa un "grupo protector de carboxi", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo carboxi, seleccionado de entre metilo, etilo, t-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM). Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares para
20 eliminar el grupo P₂, y pueden variar dependiendo de qué grupo se utilice. Por ejemplo, se utiliza NaOH comúnmente en el caso de que P² sea metilo, se utiliza comúnmente un ácido tal como TFA o HCl en el caso de que P² sea t-butilo, y también pueden utilizarse condiciones de hidrogenación catalítica, tal como H₂ (101 kPa) (1 atm) y Pd al 10%/C en un solvente alcohólico ("H₂/Pd/C") en el caso de que P² sea bencilo.

25 P³ representa un "grupo protector de tiol", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo tiol, seleccionado de entre éteres y ésteres tales como -C(O)CH₃. Pueden utilizarse técnicas y reactivos de desprotección estándares, tales como NaOH, alquilaminas primarias e hidrazina, para eliminar el grupo P³.

30 P⁴ representa un "grupo protector de tetrazol", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo tetrazol, seleccionado de entre tritilo y difenilmetilo. Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares, tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, para eliminar el grupo P⁴.

P₅ representa un "grupo protector de hidroxilo", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo, seleccionado de entre grupos alquilo tales como t-butilo, grupos sililo, incluyendo grupos trialkil-C₁₋₆-sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y terc-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo), incluyendo grupos alcanilo-C₁₋₆,
35 tales como formilo, acetilo y pivaloilo, y grupos acilo aromáticos, tales como benzoilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM). Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares para eliminar el grupo P⁵, y pueden variar dependiendo de qué grupo se utilice. Por ejemplo, se utiliza comúnmente H₂/Pd/C en el caso de que P⁵ sea bencilo, mientras que se utiliza comúnmente NaOH en el caso de que P⁵ sea un grupo acilo.
40

P⁶ representa un "grupo protector de sulfonamida", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo sulfonamida, seleccionado de entre los grupos t-butilo y acilo. Entre los grupos acilo ejemplares se incluyen los grupos acilo alifáticos inferiores, tales como formilo, acetilo, fenilacetilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo, y grupos acilo
45 aromáticos, tales como benzoilo y 4-acetoxibenzoilo. Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares para eliminar el grupo P⁶, y pueden variar dependiendo de qué grupo se utilice. Por ejemplo, se utiliza comúnmente HCl en el caso de que P⁶ sea t-butilo, mientras que se utiliza comúnmente NaOH en el caso de que P⁶ sea un grupo acilo.

50 P⁷ representa un "grupo protector de fosfato o grupo protector de fosfinato", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo fosfato o fosfinato, seleccionado de entre alquilo-C₁₋₄, arilo (por ejemplo fenilo) y arilos sustituidos (por ejemplo clorofenilo y metilfenilo). El grupo protegido puede estar representado por -P(O)(OR)₂, en el que R es un grupo tal como un alquilo-C₁₋₆ o fenilo. Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares, tales como TMS-I/2,6-lutidina (MeCN) y H₂/Pd/C para eliminar el grupo P⁷, tal como etilo y bencilo, respectivamente.

55 Además, se utiliza L para designar un "grupo saliente", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo o átomo funcional que puede ser desplazado por otro grupo o átomo funcional en una reacción de

sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A título de ejemplo, entre los grupos salientes representativos se incluyen los grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, triflato, tosilato, brosilato, nosilato y similares, y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

Entre las bases adecuadas para la utilización en dichos esquemas se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, carbonato potásico, carbonato de clacio, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), hidróxido sódico, hidróxido potásico, t-butoxido potásico e hidruros metálicos.

Entre los diluyentes o solventes adecuados para la utilización en dichos esquemas se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, se incluyen tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua y similares.

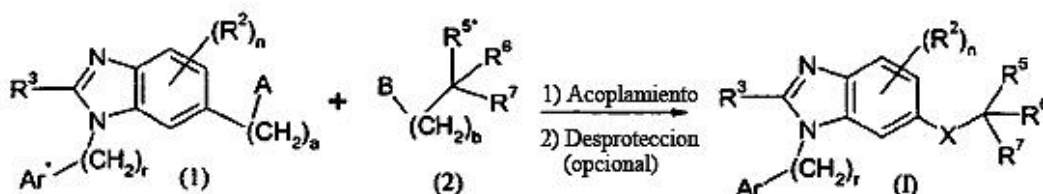
Entre los reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico/amina adecuados se incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI) y similares. Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en un diluyente inerte en presencia de una base, y se llevan a cabo bajo condiciones convencionales formadoras de amida.

Todas las reacciones típicamente se llevan a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de entre aproximadamente -78°C y 100°C, por ejemplo a temperatura ambiente. Puede llevarse a cabo un seguimiento de las reacciones mediante la utilización de cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y/o CL-EM hasta completarse. Las reacciones pueden completarse en minutos, o pueden tardar horas, típicamente entre 1 y 2 horas y hasta 48 horas. Tras completarse, la mezcla o producto de reacción resultante puede tratarse adicionalmente con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los procedimientos siguientes: concentración o división (por ejemplo entre EtOAc y agua o entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M), extracción (por ejemplo con EtOAc, CHCl₃, DCM, HCl), lavado (por ejemplo con solución acuosa saturada de NaCl, NaHCO₃ saturado, Na₂CO₃ (al 5%), CHCl₃ o NaOH 1 M), secado (por ejemplo sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄ o al vacío), filtración, cristalización (por ejemplo a partir de EtOAc y hexano) y/o concentrándolos (por ejemplo al vacío).

A título ilustrativo, pueden prepararse compuestos de fórmula I, así como sus sales, solvatos y profármacos, mediante uno o más de los procedimientos ejemplares siguientes.

Esquema I: reacción de acoplamiento peptídico y desprotección opcional

La fracción X contiene uno o más grupos amida, y por lo tanto los compuestos de la invención típicamente se forman mediante una reacción de acoplamiento bajo condiciones convencionales de formación de enlace amida, seguido de una etapa de desprotección en caso necesario. En el Esquema I, las fracciones A y B se acoplan formando X, y la suma de a y b se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0 y 11. De esta manera, una fracción comprende un grupo amina y una fracción comprende un grupo ácido carboxílico, es decir, A es -NH₂ y B es -COOH, o A es -COOH y B es -NH₂.



Esquema I

Por ejemplo, para sintetizar un compuesto de fórmula I, en la que X es -CONH-, A sería -COOH y B sería -NH₂. De manera similar, siendo A igual a -NH₂ y B igual a -COOH el acoplamiento formaría -NHCO- como la fracción X. A y B pueden modificarse fácilmente en el caso de que se desee un X más largo, contenga una parte alqueno o grupos amida adicionales. Por ejemplo, siendo A igual a -CH₂NH₂ y B igual a -COOH el acoplamiento formaría -CH₂NHCO- como la fracción X.

Se entiende que los átomos de carbono en los grupos -(CH₂)_a y -(CH₂)_b forman el conector "X". Por lo tanto, estos átomos de carbono pueden sustituirse con uno o más grupos R^{4b}. Además, puede sustituirse un grupo -CH₂- en el grupo -(CH₂)_a o en el grupo -(CH₂)_b con un grupo cicloalqueno-C₃₋₈-, -CR^{4d}=CH- o -CH=CR^{4d}-.

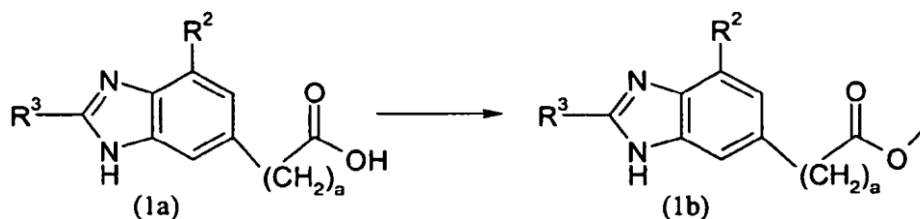
Ar* representa Ar-R^{1*}, en el que R^{1*} puede representar R¹ tal como se define en la presente memoria, o una forma protegida de R¹ (por ejemplo -tetrazol-5-il-P⁴ o -C(O)O-P², tal como -C(O)O-alquilo-C₁₋₆, o un precursor de R¹ (por ejemplo -CN que seguidamente se convierte en tetrazol, o nitro que seguidamente se convierte en amino, a partir del que se prepara el R¹ deseado). R^{5*} representa R⁵ tal como se define en la presente memoria, o una forma protegida de R⁵. Por lo tanto, en el caso de que R^{1*} represente R¹ y R^{5*} represente R⁵, la reacción se completa tras la etapa de acoplamiento.

Por otra parte, en el caso de que R^{1*} represente una forma protegida de R¹ y/o R^{5*} represente una forma protegida de R⁵, una etapa posterior global o secuencial de desprotección rendiría el compuesto no protegido. De manera similar, en el caso de que R^{1*} represente un precursor de R¹, una etapa de conversión posterior rendiría el compuesto deseado. Los reactivos y condiciones para la desprotección varían con la naturaleza de los grupos protectores en el compuesto. Entre las condiciones de desprotección típicas en el caso de que R^{5*} represente alquilén-C₀₋₃-S-P³, se incluyen el tratamiento del compuesto con NaOH en un solvente alcohólico a 0°C o a temperatura ambiente, rindiendo el compuesto no protegido. Entre las condiciones de desprotección típicas en el caso de que R^{1*} represente C(O)O-P², en la que P² se refiere a t-butilo, se incluyen el tratamiento del compuesto con TFA en DCM a temperatura ambiente, rindiendo el compuesto no protegido. De esta manera, un método para preparar compuestos de la invención implica acoplar los compuestos (1) y (2) con una etapa de desprotección opcional en el caso de que R^{1*} sea una forma protegida de R¹ y/o R^{5*} sea una forma protegida de R⁵, formando de esta manera un compuesto de fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Entre los ejemplos de compuesto (1) se incluyen: ácido 3-(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico y metil-éster de ácido 4-(6-aminometil-4-metil-2-propilbenzimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico. Entre los ejemplos de compuesto (2) se incluyen: ácido (R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbámico, ácido (R)-2-((R)-2-amino-3-fenilpropildisulfanil)-1-benciletilamina, ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico, ácido 2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico, ácido (S)-2-acetilsulfanil-metil-4-metilpentanoico y 1-metil-éster de ácido (R)-2-(2-benciloxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)succínico.

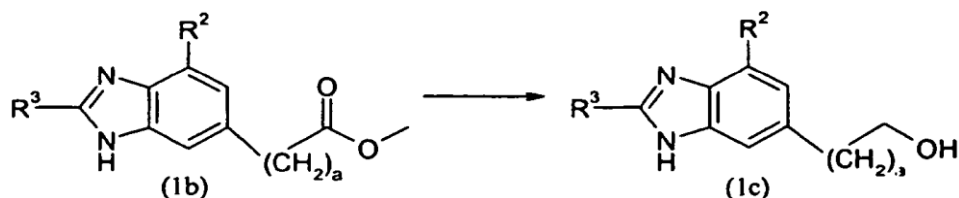
Compuesto (1)

Esterificación del ácido benzoimidazol-carboxílico



Se añadió una solución ácida (por ejemplo HCl:agua, 30:70) al compuesto (1a) disuelto en un solvente tal como metanol. La mezcla se sometió a reflujo hasta completarse la reacción (~12 a 36 horas), después se concentró bajo presión reducida o al vacío, proporcionando el compuesto (1b) en forma de un sólido. El material recuperado puede utilizarse sin procesamiento posterior. Alternativamente, el sólido puede disolverse en acetato de etilo, lavarse con NaHCO₃ saturado, secarse sobre MgSO₄ y concentrarse. Entre las soluciones ácidas utilizadas se incluyen ácido sulfúrico y una solución de cloruro de hidrógeno (HCl:H₂O, 30:70). Entre los ejemplos de compuesto (1a) se incluyen ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (R²=metilo, R³=propilo), que se encuentra disponible comercialmente, y que resulta particularmente adecuado para la utilización en la preparación de compuestos de la invención. Si se desea, pueden introducirse diferentes grupos R² y R³ en etapas posteriores. Entre los ejemplos de compuesto (1b) se incluyen metil-éster de ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico.

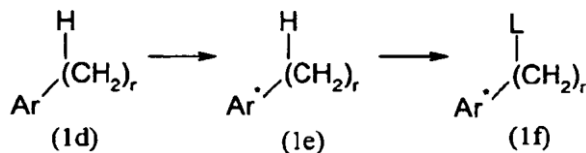
Conversión del éster de benzoimidazol en un alcohol



Se enfrió a 0°C LiAlH₄ en un solvente tal como THF y se agitó bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de compuesto (1b) en el mismo solvente y la mezcla se agitó a 0°C. Tras 1 hora, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta completarse (~12 horas). A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C. Se

añadió acetato de etilo para desactivar cualquier LiAlH_4 remanente. Seguidamente la reacción se desactivó con NH_4Cl saturado. La mezcla se lavó con acetato de etilo y se separaron las capas. A continuación, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El sólido recuperado se sometió a cromatografía flash para producir el compuesto (1c). Entre los ejemplos de compuesto (1c) se incluyen (7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-il)metanol.

5 Preparación de compuesto arilo

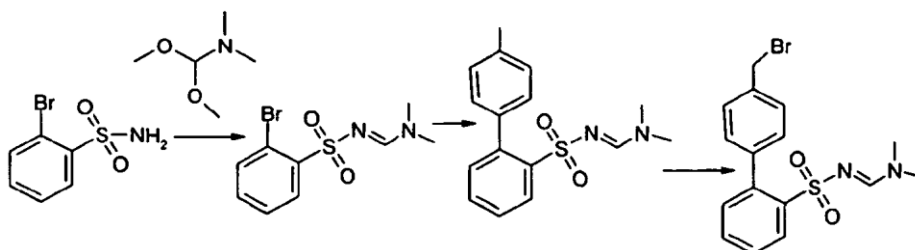


El compuesto (1d) puede prepararse utilizando métodos sintéticos publicados en la literatura, por ejemplo Duncia *et al.*, J. Org. Chem. 56: 2395-400, 1991, y referencias citadas en la misma. Alternativamente, el material de partida en una forma protegida (1e) puede encontrarse disponible comercialmente. Utilizando una materia primera no protegida (1d) disponible comercialmente, en primer lugar se protege el grupo R^1 para formar el intermediario protegido (1e), añadiendo después el grupo saliente (L) para formar el compuesto (1f), por ejemplo mediante una reacción de halogenación. Por ejemplo, una reacción de bromación de un grupo metilo de N-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol se describe en Chao *et al.*, J. Chinese Chem. Soc. 52:539-544, 2005. Además, en el caso de que Ar^* presente un grupo $-\text{CN}$, posteriormente puede convertirse en el grupo tetrazolilo deseado, que puede protegerse. La conversión del grupo nitrilo se consigue fácilmente mediante la reacción con una azida adecuada, tal como azida sódica, azida de trialquil-estaño (particularmente azida de tributil-estaño) o azida de triaril-estaño. El compuesto (1f) en el que de que Ar presente una de las fórmulas restantes se sintetiza fácilmente utilizando técnicas similares u otros métodos que son bien conocidos de la técnica.

Entre los métodos ejemplares de preparación del compuesto (1f) se incluye lo siguiente. Se agitó una solución del material de partida (1d) y cloruro de tionilo a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró al vacío, proporcionando un sólido, que se disolvió en un solvente, tal como THF, y se enfrió a 0°C . A continuación, se añadió t-butoxido potásico. Tras completarse la reacción, la mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto (1e). Alternativamente, se añadió HCl a una solución del material de partida (1d) y un solvente tal como metanol. La mezcla se calentó bajo reflujo y se agitó hasta completar la reacción (~48 horas), después se enfrió y se concentró. El material recuperado se secó al vacío, obteniendo el compuesto (1e). Se disolvió intermediario (1e), peróxido de benzoilo y N-bromosuccinimida en CCl_4 o benceno, y se calentó bajo reflujo. La mezcla se agitó hasta completarse, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se cristalizó a partir de éter dietílico y hexano o se sometió a cromatografía flash, proporcionando el compuesto (1f).

Entre los ejemplos de compuesto (1d) se incluyen: ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico, ácido 2,3-difluoro-4-metilbenzoico y ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico. Entre los ejemplos de compuesto (1e) se incluyen N-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol. Entre los ejemplos de compuesto (1f) se incluyen: t-butil-éster de ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico, metil-éster de ácido 4-bromometil-2-fluorobenzoico, 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol, metil-éster de ácido 4-bromometilbenzoico, metil-éster de ácido 4-bromometil-2,3-difluorobenzoico, t-butilamida de ácido 4'-formil-bifenil-2-sulfónico, t-butil-éster de ácido 4'-amino-metilbifenil-2-carboxílico y t-butil-éster de ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

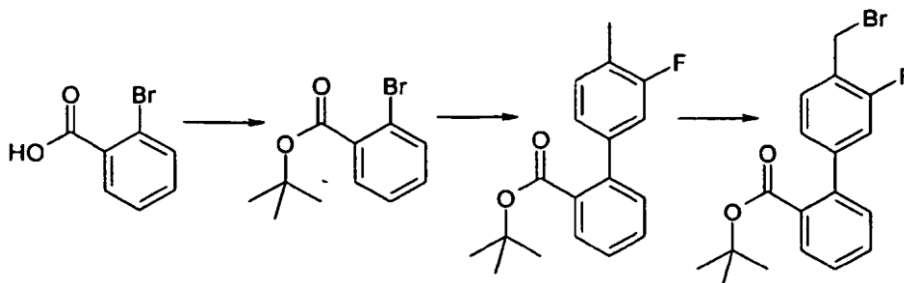
El compuesto (1f) en el que R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ puede sintetizarse de la manera siguiente:



El material de partida, la 2-bromobencén-1-sulfonamida, se encuentra disponible comercialmente. La reacción de la 2-bromobencén-1-sulfonamida en un solvente tal como DMF, con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, seguido de la adición de hidrogenosulfato sódico en agua, rinde 2-bromo-N-[1-dimetilaminomet-(E)-ilidén]bencenosulfonamida. Este compuesto se hizo reaccionar con ácido 4-metilfenilborónico, rindiendo 1-dimetilaminomet-(E)-ilidén-amida de

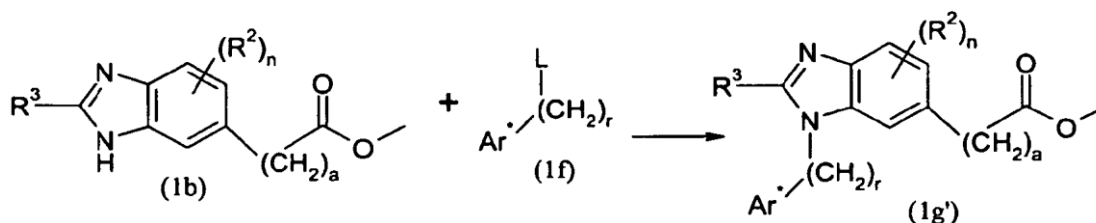
ácido 4'-metilbifenil-2-sulfónico, después se añadió la fracción $-(CH_2)_r-L^1$, por ejemplo mediante una reacción de halogenación, para formar el compuesto (1f).

El compuesto (1f) en el que la fracción Ar se ha sustituido puede sintetizarse de la manera siguiente:

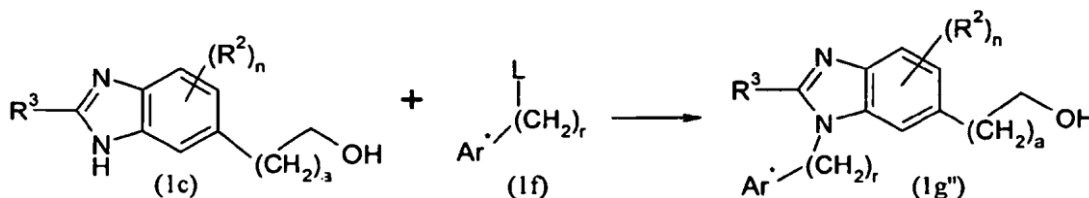


- 5 El material de partida, el ácido 2-bromobenzoico, se encuentra disponible comercialmente. La reacción de ácido 2-bromobenzoico en un solvente adecuado, con alcohol t-butílico, DCC y DMAP, rinde t-butil-éster de ácido 2-bromobenzoico. Este compuesto se hizo reaccionar con ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico, rindiendo t-butil-éster de ácido 3'-fluoro-4'-metilbifenil-2-carboxílico. A continuación, la fracción $-(CH_2)_r-L^1$ se añadió para formar el compuesto (1f), por ejemplo mediante una reacción de halogenación.

10 Procedimiento de alquilación

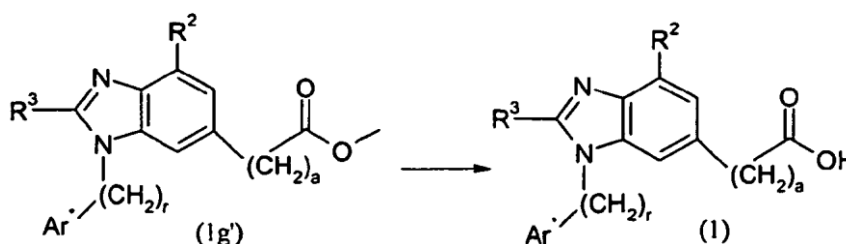


o



- 15 Se formó el compuesto (1f) mediante la reacción de alquilación siguiente. Una solución de compuesto (1b) en un solvente tal como DMF se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (al 60% en peso en aceite mineral), seguido de la adición de compuesto (1f). La mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se agitó hasta completarse la reacción (máximo de 12 horas). A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío, y el residuo resultante se dividió entre solución acuosa saturada de NaCl o LiCl y acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad, rindiendo el compuesto (1g).

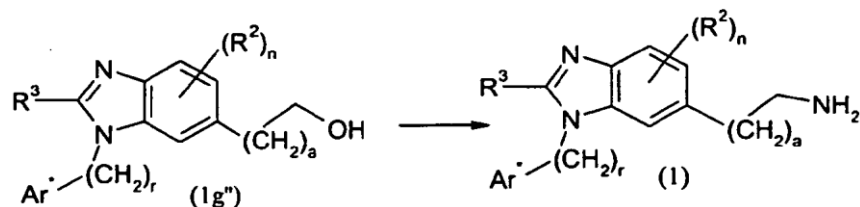
20 Procedimiento de hidrólisis (grupo A de extremo ácido carboxílico)



Se agruparon compuesto (1g') y un solvente tal como THF con NaOH 1 M en agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción (~12 horas). A continuación, la mezcla se acidificó a pH 4, por ejemplo con HCl 1 M. Se extrajo la solución con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida,

proporcionando el compuesto (1). Entre los ejemplos de compuesto (1g') se incluyen metil-éster de ácido 3-(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico.

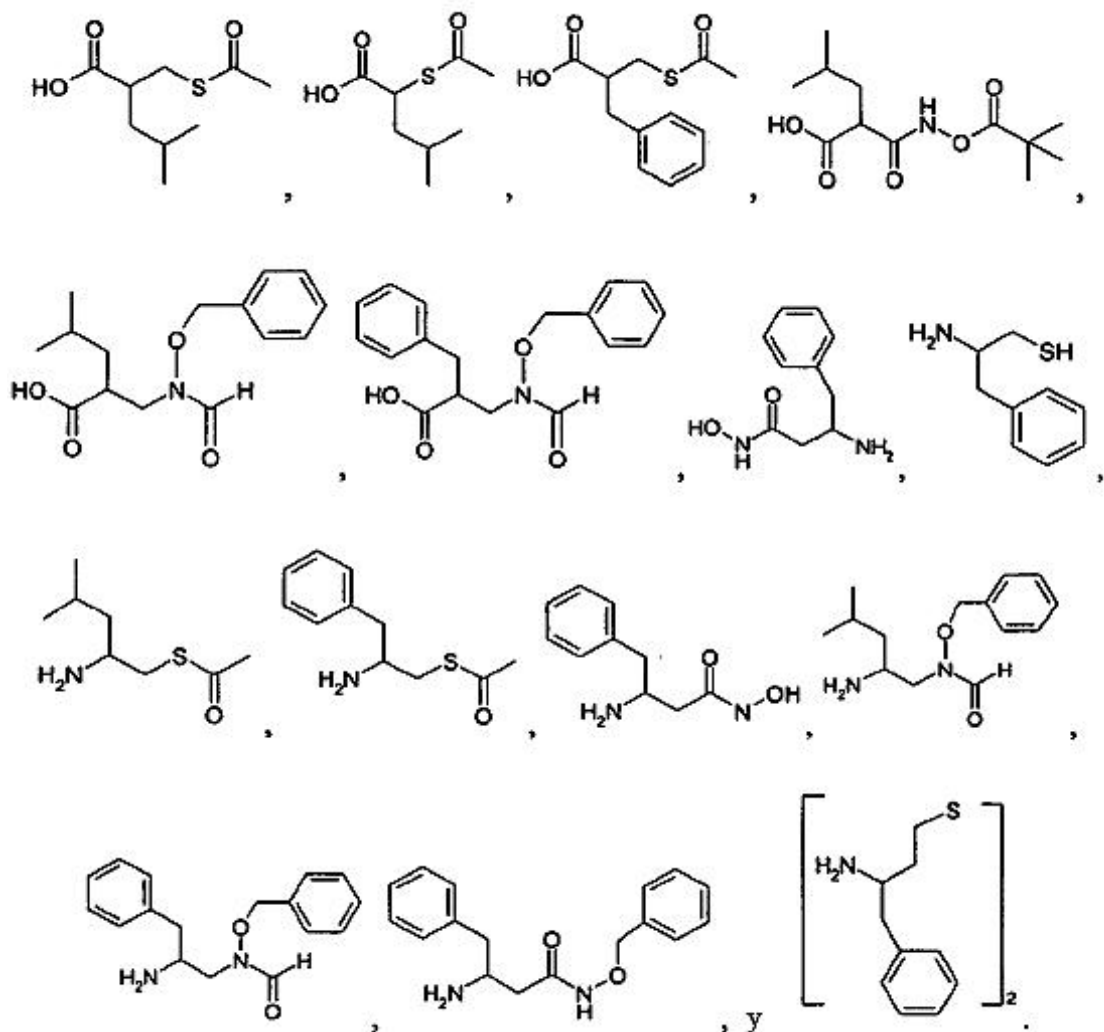
Conversión de alcohol a amina (grupo A aminoterminal)



- 5 Se combinó el compuesto (1g'') con un solvente tal como DCM, una base tal como DIPEA y 4-dimetilaminopiridina. Se añadió cloruro de metanosulfonilo a 0°C y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Tras completar la reacción (~3 horas), se concentró la mezcla y el material se redisolvió en solvente. Se añadió azida sódica y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora, enfriando después hasta la temperatura ambiente. La solución se dividió entre acetato de etilo y LiCl al 10% (acuoso). Se concentró la capa orgánica y se sometió a cromatografía flash.
- 10 Se disolvió el producto en un solvente tal como THF. Se añadió trifenilfosfina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla se calentó a 60°C. Tras completar la reacción (~3 horas), la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se disolvió el concentrado en acetato de etilo y se lavó en HCl 1 N. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, después se basificó hasta pH~10, por ejemplo con NaOH 6 N. La solución se saturó con NaCl, se extrajo con un solvente tal como DCM y se secó sobre MgSO₄.
- 15 A continuación, se concentró la capa orgánica, proporcionando el compuesto (1). Entre los ejemplos de compuesto (1g''') se incluyen metil-éster de ácido 2-fluoro-4-(6-hidroximetil-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil)benzoico.

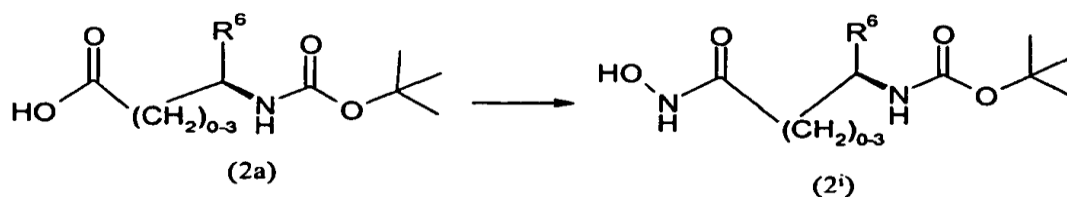
Compuesto (2)

- 20 El compuesto (2) puede sintetizarse fácilmente mediante las técnicas siguientes descritas en la literatura, por ejemplo Neustadt *et al.*, J. Med. Chem. 37:2461-2476, 1994, y Moree *et al.*, J. Org. Chem. 60: 5157-69, 1995, así como mediante la utilización de los procedimientos ejemplares descritos posteriormente. Entre los ejemplos de compuesto (2), ilustrados sin quiralidad, se incluyen:



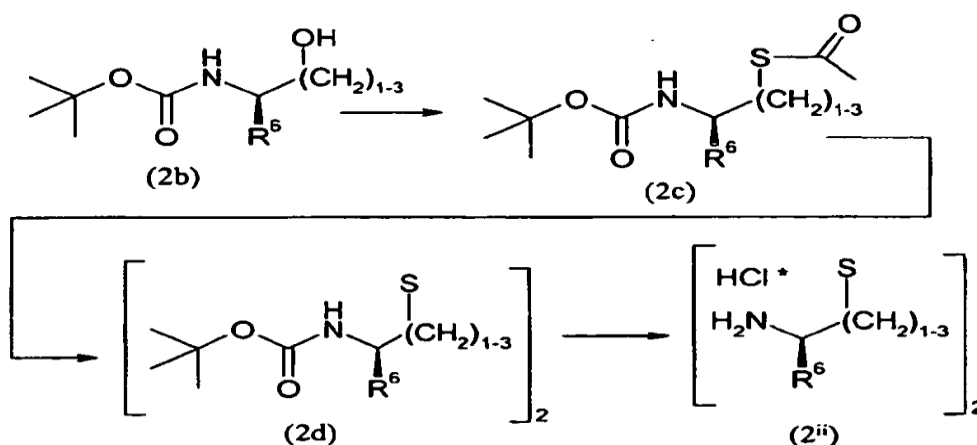
Debido a que el compuesto (2) presenta un centro quiral, puede resultar deseable sintetizar un estereoisómero particular y se proporcionan los ejemplos siguientes.

Preparación de compuesto hidroxamato de amino quiral (2ⁱ)



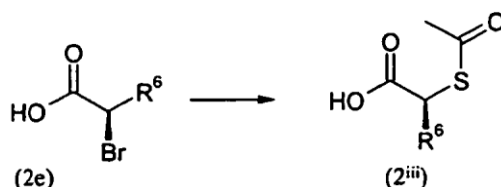
Se añaden una base tal como DIPEA y un agente de acoplamiento tal como EDC a una solución de compuesto (2a) en DMF que contiene HOBT e hidrocloreuro de hidroxilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción (~12 horas), y después se concentró al vacío. El material resultante se distribuyó entre THF al 5% en acetato de etilo y ácido fosfórico 1 M. Se recogió la capa orgánica y se lavó con una base, tal como NaOH 1 M. A continuación, se acidificó la capa acuosa alcalina, por ejemplo con ácido fosfórico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporó la capa orgánica y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionando el compuesto (2ⁱ). Entre los ejemplos de compuesto (2a) se incluyen ácido (R)-3-t-butoxicarbonilamino-4-fenilbutírico.

Preparación de compuesto de dímero aminosulfhidrido quiral (2ⁱⁱ)



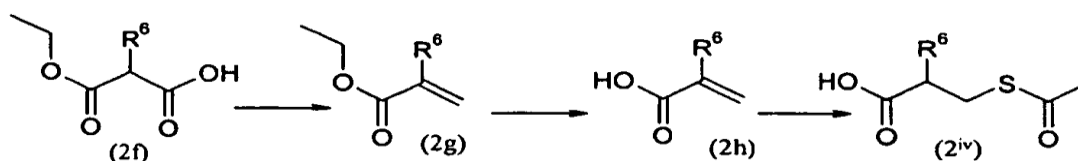
Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de trietilfosfina en un solvente tal como THF y se enfrió en un baño de hielo. La solución se agitó y se añadieron el compuesto (2b) y ácido tioacético. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción (~12 horas). Se reextrajo la mezcla, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada fría de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el filtrado se evaporó a sequedad. El material resultante se sometió a cromatografía flash para producir el compuesto (2c). Se disolvió el compuesto (2c) en solvente, seguido de la adición de una base tal como LiOH 1 M. Se burbujó aire por la solución durante 1 hora, seguido de la adición de solvente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción (~24 horas). A continuación, la solución se acidificó a pH~5, por ejemplo con ácido acético. Se filtró el precipitado y se enjuagó con agua desionizada, produciendo el compuesto dimérico (2d). Se suspendió el sólido en MeCN y después se concentró bajo presión reducida. El material recuperado se disolvió en HCl 4 M en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción (~2 horas). A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se trituró con acetato de etilo. Se filtró el producto, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío, proporcionando el compuesto (2ⁱⁱ). Entre los ejemplos de compuesto (2b) se incluyen t-butil-éster de ácido (R)-1-bencil-2-hidroxi-etil-carbámico.

Preparación de compuesto quiral ácido sulfanílico (2ⁱⁱⁱ)



Se formó compuesto (2e) mediante disolución de un compuesto tal como D-leucina (para R⁶=isobutilo, por ejemplo) en HBr 3 M (acuoso) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de nitrito sódico en agua y la mezcla se agitó a 0°C hasta completarse la reacción (~2,5 horas). A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto (2e). Se agrupó el compuesto (2e) con tioacetato potásico o tioacetato sódico y DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción (~1 hora). Se añadió agua. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto (2ⁱⁱ). El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Entre los ejemplos de compuesto (2e) se incluyen ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico. Entre los ejemplos de compuesto (2ⁱⁱ) se incluyen ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico.

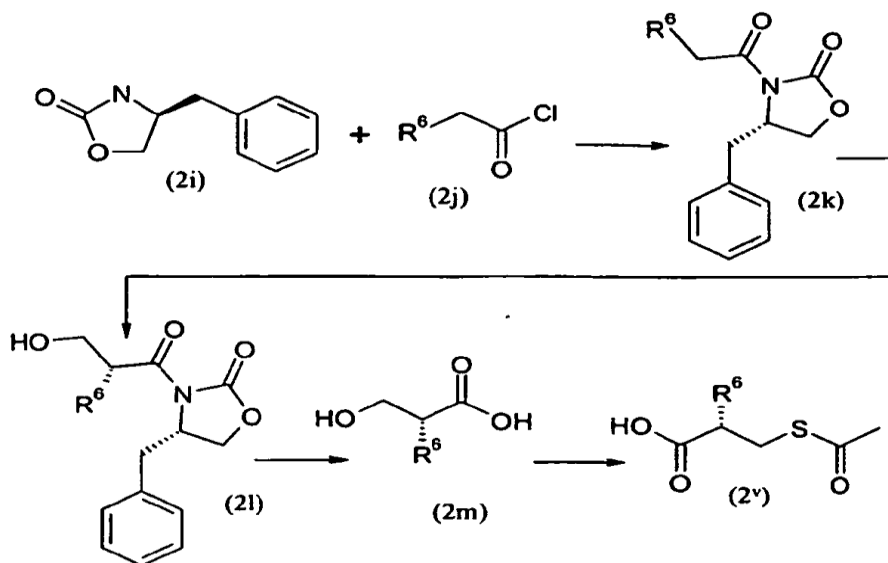
Preparación de compuesto ácido sulfanílico (2^{iv})



Se mezcló el compuesto (2f) con dietilamina y se enfrió en un baño de hielo. A continuación, se añadió solución acuosa de formaldehído (al 37%) y la mezcla se agitó a 0°C durante aproximadamente 2 horas, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se extrajo con éter, se lavó, se secó y

se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto (2g). A continuación, el compuesto (2g) se disolvió en 1,4-dioxano y se añadió una solución 1 M de NaOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción (aproximadamente 2 días). Se eliminó el solvente orgánico al vacío y el residuo acuoso se enjuagó con EtOAc y se acidificó hasta aproximadamente pH 1 con HCl concentrado. El producto se extrajo con EtOAc, se secó y se evaporó a sequedad, rindiendo el compuesto (2h). Se agrupó el compuesto (2h) con ácido tiolacético (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C hasta completarse la reacción (aproximadamente 2 horas), después se concentró a sequedad, rindiendo el compuesto (2^v), que se disolvió en tolueno y se concentró para eliminar cualquier residuo de ácido tiolacético. Entre los ejemplos de compuesto (2f) se incluyen monoetil-éster de ácido 2-bencilmalónico (R⁶=bencilo) y monoetil-éster de ácido 2-isobutilmalónico (R⁶=isobutilo).

10 Preparación de compuesto quiral ácido sulfanílico (2^v)

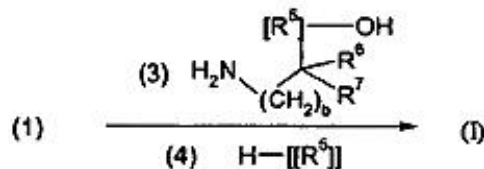


El compuesto (2i), la (S)-4-bencil-2-oxazolidinona, se encuentra disponible comercialmente. El compuesto (2j) típicamente también se encuentra disponible comercialmente o puede sintetizarse fácilmente. Por ejemplo, se disuelve R⁶-CH₂-COOH (por ejemplo ácido isocaproico o ácido 3-fenilpropiónico) en cloruro de metileno y cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción (por ejemplo durante la noche) y después se concentró, proporcionando (2j). Entre los ejemplos de compuesto (2j) se incluyen cloruro de 4-metilpentanoilo y cloruro de 3-fenilpropionilo.

Se disolvió el compuesto (2i) en un solvente adecuado y se enfrió (-78°C) bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butil-litio en hexanos y se agitó, seguido de la adición de (2j) gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C, después se calentó a 0°C. Se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo, se lavó, se secó, se filtró y se concentró, proporcionando (2k). Se disolvió el compuesto (2k) en DCM y se agitó a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió tetracloruro de titanio 1 M, seguido de 1,3,5-trioxano, todos en solventes apropiados. Se añadió un segundo equivalente de tetracloruro de titanio 1 M y la mezcla se agitó a 0°C hasta completar la reacción. A continuación, la reacción se desactivó con cloruro amónico saturado. Se añadieron solventes apropiados, se extrajo la fase acuosa y se agruparon las capas orgánicas, se secaron, se filtraron y se concentraron, proporcionando (2l), que seguidamente puede purificarse mediante cromatografía de gel de sílice o utilizarse en la etapa siguiente sin purificación adicional. El compuesto (2l) se disolvió en un solvente, al que se añadió peróxido de hidrógeno 9 M en agua, seguido de la adición gota a gota de monohidrato de hidróxido de litio 1,5 M en agua. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó. Opcionalmente puede añadirse hidróxido potásico y la mezcla calentarse a 60°C, enfriando después a la temperatura ambiente. A lo anterior se añadió una solución acuosa de sulfito sódico, seguido de agua y cloroformo. Se extrajo la capa acuosa, se acidificó y se extrajo nuevamente. La capa orgánica se lavó, se secó, se filtró y se sometió a evaporación giratoria, proporcionando (2m). Se disolvió trifetilfosfina en un solvente apropiado y se enfrió a 0°C (baño de hielo). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó la mezcla. Se añadió gota a gota a la mezcla compuesto (2m) y ácido tioacético, disuelto en un solvente apropiado. Tras la adición, la mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción (aproximadamente 3,5 horas), se concentró y después se dividió. Se extrajo la capa orgánica y los extractos acuosos agrupados se lavaron, se acidificaron y se extrajeron. La capa orgánica se lavó nuevamente, se secó, se filtró y se sometió a evaporación giratoria, proporcionando (2^v). Entre los ejemplos de compuesto (2^v) se incluyen ácido (S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico.

Esquema II: reacción de acoplamiento de péptidos

5 representan partes de la fracción R⁵. Por ejemplo, en el caso de R⁵ sea -CH₂C(O)N(OH)H, [R⁵] sería -CH₂C(O)- y
 [[R⁵]] sería -N(OH)H.

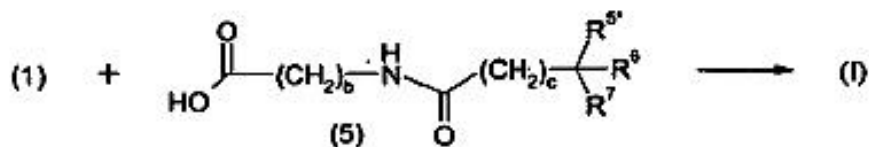


Esquema II

Los compuestos (3) y (4) se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas de la técnica. Entre los ejemplos de compuesto (3) se incluyen ácido 3-amino-4-(3-clorofenil)butírico. Entre los ejemplos de compuesto (4) se incluyen H_2NOH , H_2NO -bencilo y H_2NO -t-butilo.

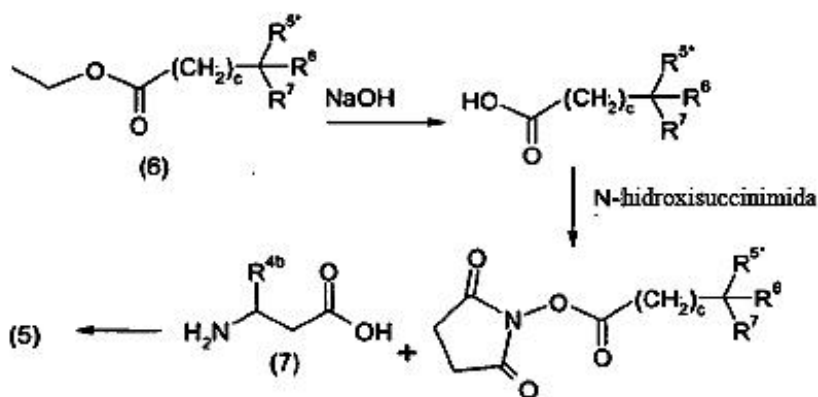
Esquema III: Reacción de acoplamiento de péptidos

15 condiciones convencionales de formación de enlace amida. Esta síntesis resulta particularmente útil para preparar compuestos de fórmula I, en la que más de una fracción -CH₂ en el alquileo se sustituye con -NR^{4a}-C(O)- ó -C(O)-NR^{4a}. En los compuestos ilustrados posteriormente, b es típicamente por lo menos 1 y la suma de a, b y c se encuentra comprendida en el intervalo de entre 1 y 10.



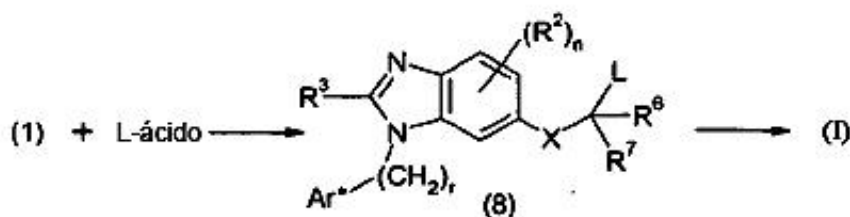
Esquema III

20 El compuesto (5) se forma mediante conversión del compuesto éster (6) en el ácido con una base, convirtiendo el ácido en el éster de dioxopirrolidinilo con N-hidroxisuccinimida, convirtiendo después el éster de dioxopirrolidinilo con compuesto (7) para formar el compuesto (5). El compuesto (5) puede presentar uno o más sustituyentes R^{4b} en los átomos de carbono en las partes $-(CH_2)_b$ y/o $-(CH_2)_c$.



El compuesto (6) puede sintetizarse fácilmente siguiendo las técnicas descritas en la literatura, por ejemplo Fournie-Zaluski *et al.*, J. Med. Chem. 28(9):1158-1169, 1985. Entre los ejemplos de compuesto (6)¹ se incluyen etil-éster de ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico. El compuesto (7) se encuentra disponible comercialmente o puede sintetizarse fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas de la técnica. Este reactivo resulta particularmente útil en el caso de que un átomo de carbono en la fracción alqueno en X se sustituya con un grupo R^{4b}. Por ejemplo, 1-metil-éster de ácido 2-aminosuccínico es un ejemplo de compuesto (7) que resulta útil para preparar compuestos en los que R^{4b} es -COOH, en el que la fracción R^{4b} se encuentra en una forma protegida, -C(O)OCH₃.

Esquema IV: Reacción en dos etapas

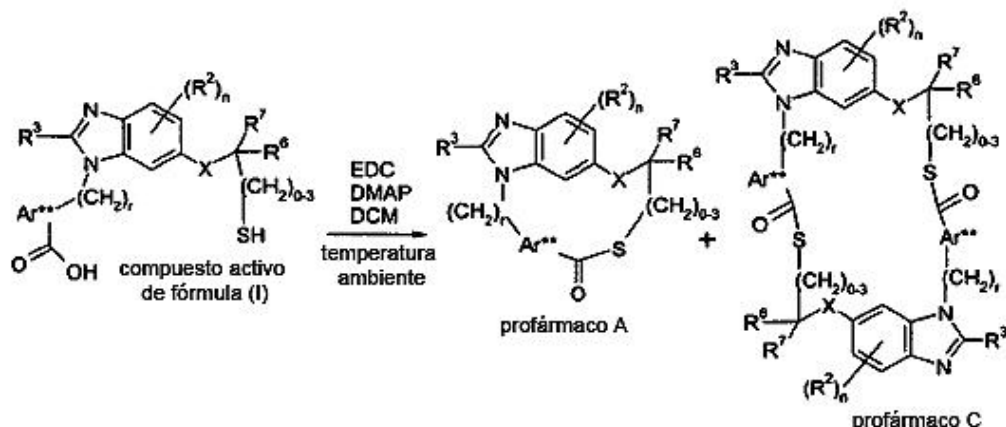


Esquema IV

También pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante un método de dos etapas, en el que la primera etapa implica la adición de un ácido alcanoico sustituido con halógeno ("L-ácido"), tal como ácido α-bromoisocaproico a compuesto (1), proporcionando el Intermediario (8), en el que Lis es un grupo saliente tal como bromo. A continuación, el Intermediario (8) se hace reaccionar con un reactivo nucleofílico que contiene tiol o azufre, el cual contiene el grupo R5* deseado, por ejemplo tioacetato o tiurea de potasio.

Esquema V: síntesis de profármacos

Los profármacos pueden sintetizarse fácilmente utilizando las técnicas descritas anteriormente. Además, pueden formarse profármacos mediante modificación adicional de compuestos activos de fórmula I, en la que Ar^{**}-COOH representa Ar-R¹ y R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SH, tal como se muestra a continuación:

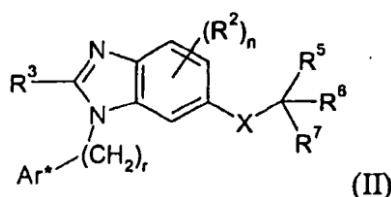


De esta manera, pueden sintetizarse fácilmente tanto profármaco A como profármaco C a partir del compuesto activo correspondiente.

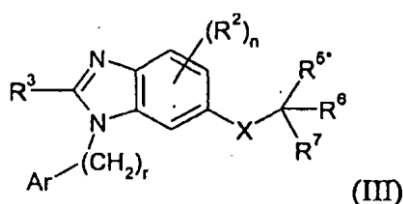
Si se desea, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I mediante la puesta en contacto de la forma de ácido o base libre de un compuesto de fórmula I con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

Determinados intermediarios indicados en la presente memoria se cree que son nuevos y, por consiguiente, dichos compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención, incluyendo, por ejemplo, los compuestos

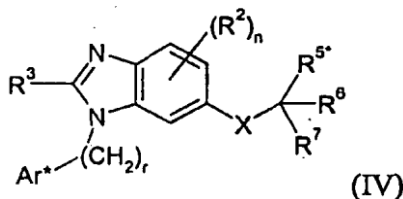
de fórmulas II, III y IV, y las sales de los mismos:



- 5 en la que Ar* es Ar-R¹*; Ar, r, n y R²·³, X y R⁵·⁷ son tal como se ha definido para la fórmula I, y R¹* es -C(O)O-P², -SO₂O-P⁵, -SO₂NHP⁶, -P(O)(O-P⁷)₂, -OCH(CH₃)-C(O)O-P², -OCH(aryl)-C(O)O-P² o tetrazol-5-il-P⁴, en los que P² es un grupo protector de carboxi, tal como se ha definido anteriormente, P⁴ es un grupo protector de tetrazol, tal como se ha definido anteriormente, P⁵ es un grupo protector de hidroxilo, tal como se ha definido anteriormente, P⁶ es un grupo protector de sulfonamida, tal como se ha definido anteriormente, y P⁷ es un grupo protector de fosfato o un grupo protector de fosfinato, tal como se ha definido anteriormente,

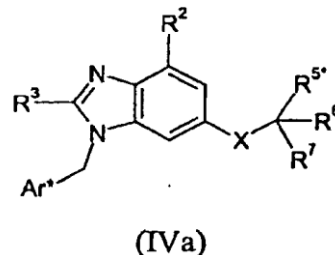
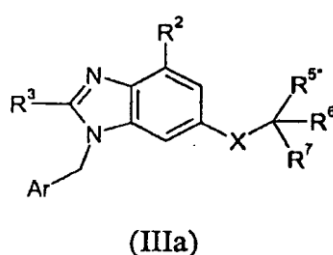
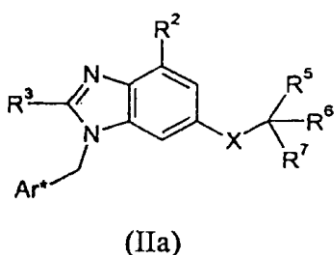


- 10 en los que Ar, r, n, R²·³, X y R⁶ son tal como se ha definido para la fórmula I; R⁵* se selecciona de entre alquilén-C₀·₃-S-P³, alquilén-C₀·₃-C(O)NH(O-P⁵), alquilén-C₀·₃-N(O-P⁵)-C(O)R⁵ᵈ, alquilén-C₀·₁-NHC(O)CH₂S-P³, -NH-alquilén-C₀·₁-P(O)(O-P⁷)₂, alquilén-C₀·₃-P(O)(O-P⁷)-R⁵ᶠ, alquilén-C₀·₂-CHR⁵ᵍ-C(O)O-P² y alquilén-C₀·₃-C(O)NR⁵ʰ-CHR⁵ᵇ-C(O)O-P², y R⁵ᵈ son tal como se ha definido para la fórmula I, en los que P² es un grupo protector de carboxi, P³ es un grupo protector de tiol, P⁵ es un grupo protector de hidroxilo y P⁷ es un grupo protector de fosfato o un grupo protector de fosfinato, todos tal como se ha definido anteriormente,
- 15



- 20 en los que Ar* es Ar-R¹*; Ar, r, n, R²·³, X y R⁶·⁷ son tal como se ha definido para la fórmula I; R¹* es -C(O)O-P², -SO₂O-P⁵, -SO₂NH-P⁶, -P(O)(O-P⁷)₂, -OCH(CH₃)-C(O)O-P², -OCH(aryl)-C(O)O-P² o tetrazol-5-il-P⁴; R⁵* es alquilén-C₀·₃-S-P³, alquilén-C₀·₃-C(O)NH(O-P⁵), alquilén-C₀·₃-N(O-P⁵)-C(O)R⁵ᵈ, alquilén-C₀·₁-NHC(O)CH₂S-P³, -NH-alquilén-C₀·₁-P(O)(O-P⁷)₂, alquilén-C₀·₃-P(O)(O-P⁷)-R⁵ᶠ, alquilén-C₀·₂-CHR⁵ᵍ-C(O)O-P² o alquilén-C₀·₃-C(O)NR⁵ʰ-CHR⁵ᵇ-C(O)O-P²; y R⁵ᵈ son tal como se ha definido para la fórmula I, en los que P² es un grupo protector de carboxi, P³ es un grupo protector de tiol, P⁴ es un grupo protector de tetrazol, P⁵ es un grupo protector de hidroxilo, P⁶ es un grupo protector de sulfonamida y P⁷ es un grupo protector de fosfato o un grupo protector de fosfinato, todos tal como se ha definido anteriormente, De esta manera, otro método para preparar compuestos de la invención implica desproteger un compuesto de fórmula II, III o IV.
- 25

En una realización, r y n son ambos 1, y los intermediarios son compuestos de fórmulas IIa, IIIa e IVa, y sales de los mismos:



en los que Ar*, Ar, R²⁻³, X, R^{5*}, R⁵⁻⁷ son tal como se ha definido anteriormente.

En los Ejemplos, descritos posteriormente, se proporcionan detalles adicionales sobre las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermediarios de los mismos.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención presentan actividad antagonista de receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT₁). En una realización, los compuestos de la invención son selectivos para la inhibición de los receptores AT₁ respecto a los receptores AT₂. Los compuestos de la invención también presentan actividad de inhibición de neprilisina (NEP), es decir, los compuestos son capaces de inhibir la actividad de enzima-sustrato. En otra realización, el compuesto no muestra actividad inhibidora significativa en el enzima conversor de la angiotensina. Los compuestos de fórmula I pueden ser inherentemente activos, o pueden presentar la actividad esperada después de metabolizados.

Una medida de la afinidad de un compuesto para el receptor AT₁ es la constante de inhibición (K_i) para la unión al receptor AT₁. El valor de pK_i es el logaritmo negativo de base 10 de la K_i. Una medida de la capacidad de un compuesto de inhibir la actividad de NEP es la concentración inhibidora (IC₅₀), que es la concentración de compuesto que resulta en la inhibición semimáxima de la conversión de sustrato por parte del enzima NEP. El valor de pIC₅₀ es el logaritmo negativo de base 10 de la IC₅₀. Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que presentan tanto actividad antagonista de receptores AT₁ como actividad inhibidora del enzima NEP resultan de particular interés, incluyendo aquellos que muestran una pK_i de los receptores AT₁ superior o igual a aproximadamente 5,0, y que muestran una pIC₅₀ para NEP superior o igual a aproximadamente 5,0.

En una realización, los compuestos de interés presentan una pK_i de los receptores AT₁ ≥ aproximadamente 6,0, un pK_i de los receptores AT₁ ≥ aproximadamente 7,0 ó un pK_i de los receptores AT₁ ≥ aproximadamente 8,0. Entre los compuestos de interés también se incluyen aquellos que presentan un pIC₅₀ para la NEP ≥ aproximadamente 6,0 ó un pIC₅₀ para NEP ≥ aproximadamente 6,0. En otra realización, los compuestos de interés presentan un pK_i de los receptores AT₁ comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 8,0 y 10,0 y un pIC₅₀ para NEP comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 7,0 y 10,0.

En otra realización, los compuestos de interés presentan un pK_i para la unión a un receptor AT₁ superior o igual a aproximadamente 7,5 y un pIC₅₀ del enzima NEP superior o igual a aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés presentan un pK_i superior o igual a aproximadamente 8, y un pIC₅₀ superior o igual a aproximadamente 8,0.

Se indica que en algunos casos los compuestos de la invención, aunque todavía presentan una doble actividad, pueden presentar una actividad antagonista débil de los receptores AT₁ o una actividad débil de inhibición de NEP. En dichos casos, el experto en la materia reconocerá que estos compuestos todavía resultan útiles como principalmente un inhibidor de NEP o un antagonista de receptores AT₁, respectivamente, o que resultan útiles como herramientas de investigación.

Los ensayos ejemplares para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la actividad de unión a receptores AT₁ y/o inhibidora de NEP, se describen en los Ejemplos y entre ellos se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, ensayos que miden la unión a AT₁ y AT₂ (descrita en el Ensayo 1) y la inhibición de NEP (descrita en el Ensayo 2). Entre los ensayos secundarios útiles se incluyen los 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.*, JPET 315:1306-1313, 2005). Un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibidoras *in vivo* para la ACE, AT₁ y NEP en ratas anestesiadas se describe en el Ensayo 3 (ver también Seymour *et al.*, Hypertension 7 (supl. I):I-35-I-42, 1985, y en Wigle *et al.*, Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528, 1992), en donde se mide la inhibición de AT₁ como el porcentaje de inhibición de la respuesta vasopresora de la angiotensina I, y la inhibición de la NEP se mide como el incremento de la producción del guanosín-3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) urinario. Entre los ensayos *in vivo* útiles se incluyen el modelo de rata espontáneamente hipertensiva (SHR) consciente, que es un modelo de hipertensión dependiente de la renina que resulta útil para medir el bloqueo de los receptores AT₁ (descrito en el Ensayo 4, ver también Intengan *et al.*, Circulation 100(22):2267-2275, 1999, y Badyal *et al.*, Indian Journal of Pharmacology 35:349-362, 2003), y el modelo de rata consciente sal de acetato de desoxicorticosterona (sal DOCA), que es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que resulta útil para medir la actividad de la NEP (descrito en el Ensayo 5; ver también Trapani *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, 1989; Intengan *et al.*, Hypertension 34(4):907-913, 1999; y Badyal *et al.*, supra, 2003). Tanto el modelo SHR como el de sal DOCA resultan útiles para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo de reducir la presión sanguínea. El modelo de sal DOCA también resulta útil para medir la capacidad de un compuesto de ensayo de evitar o retrasar un incremento de la presión sanguínea. Se espera que los compuestos de la invención antagonicen los receptores AT₁

y/o inhiban el enzima NEP en cualquiera de los ensayos listados anteriormente, o en ensayos de una naturaleza similar. De esta manera, los ensayos anteriormente indicados resultan útiles para determinar la utilidad terapéutica de compuestos de la invención, por ejemplo su utilidad como agentes antihipertensivos. Pueden demostrarse otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención utilizando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por el experto en la materia.

Se espera que los compuestos de la invención resulten útiles para el tratamiento y/o prevención de condiciones médicas sensibles al antagonismo de los receptores AT₁ y/o a la inhibición de NEP. De esta manera, se espera que los pacientes que sufren una enfermedad o trastorno que se trata antagonizando los receptores AT₁ y/o mediante la inhibición del enzima NEP, pueda ser tratado mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Por ejemplo, mediante el antagonismo de los receptores AT₁ y, de esta manera, interfiriendo con la acción de la angiotensina II sobre sus receptores, se espera que estos compuestos resulten útiles para prevenir el incremento de la presión sanguínea producido por la angiotensina II, un potente vasopresor. Además, mediante la inhibición de NEP, también se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de péptidos endógenos que resultan metabolizados por NEP, tales como los péptidos natriuréticos, la bombesina, las bradiquininas, la calcitonina, las endotelinas, las encefalinas, la neurotensina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. Por ejemplo, potenciando los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles para tratar el glaucoma. También se espera que los compuestos presenten otras acciones fisiológicas, por ejemplo sobre los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

Se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en el tratamiento y/o prevención de condiciones médicas tales como las enfermedades cardiovasculares y renales. Entre las enfermedades cardiovasculares de particular interés se incluyen la insuficiencia cardíaca, tal como la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca aguda, la insuficiencia cardíaca crónica y la insuficiencia cardíaca descompensada aguda y crónica. Entre las enfermedades renales de particular interés se incluyen la nefropatía diabética y la enfermedad renal crónica. Un uso particular es en un método de tratamiento de la hipertensión, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad que resulta suficiente para reducir la presión sanguínea del paciente. En una realización, el compuesto se administra como forma de dosificación oral.

Otro uso es en un método de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad que resulta suficiente para reducir la presión sanguínea y/o para mejorar las funciones renales. En una realización, el compuesto se administra como forma de dosificación intravenosa. En caso de que se utilice en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como diuréticos, péptidos natriuréticos y antagonistas de receptores de la adenosina.

También se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en terapia preventiva, por ejemplo en la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca tras el infarto de miocardio, en la prevención de laestenosis arterial tras angioplastia, en la prevención del engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos tras operaciones vasculares, en la prevención de la aterosclerosis y en la prevención de la angiopatía diabética.

Además, como inhibidores de la NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la encefalinasa, que inhibirá la degradación de las encefalinas endógenas. De esta manera, dichos compuestos también resultarán útiles como analgésicos. Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, también se espera que los compuestos de la invención resulten útiles como agentes antitusivos y agentes antidiarreicos (por ejemplo para el tratamiento de la diarrea acuosa), así como en el tratamiento de trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, trastornos reproductores (por ejemplo infertilidad masculina y femenina, síndrome del ovario poliquístico, fracaso de la implantación) y disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo la disfunción eréctil masculina y el trastorno de la excitación sexual femenina. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, que con frecuencia se define como la dificultad o incapacidad de un paciente femenino de encontrar satisfacción en la expresión sexual. Lo anterior cubre una diversidad de diferentes trastornos sexuales femeninos, incluyendo, a título ilustrativo y no limitativo, el trastorno del deseo sexual hipoactivo, el trastorno de la excitación sexual, el trastorno orgásmico y trastornos de dolor sexual. Al utilizarlos para tratar dichos trastornos, especialmente la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de los agentes secundarios siguientes: inhibidores de PDE5, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas de receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos.

La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día puede predeterminarse o puede determinarse en un paciente individual considerando numerosos factores, incluyendo la naturaleza y severidad de la condición del paciente, la condición bajo tratamiento, la edad, el peso y el estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicología del compuesto y

cualesquiera agentes secundarios que se administren, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o condición médica (tal como la hipertensión) puede iniciarse con una dosis predeterminada o con una dosis determinada por el médico responsable, y continuará durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Típicamente se llevará a cabo un seguimiento de los pacientes sometidos a dicho tratamiento para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, durante el tratamiento de la hipertensión pueden utilizarse mediciones de la presión sanguínea para determinar la efectividad del tratamiento. Son bien conocidos otros indicadores similares para otras enfermedades y condiciones mencionadas en la presente memoria, y se encuentran fácilmente disponibles para el médico responsable. El seguimiento continuo por el médico garantizará que se administra la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier tiempo dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Lo anterior resulta de particular valor en el caso de que también se administren agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración de la terapia también pueden requerir ajustes. De esta manera, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación pueden ajustarse durante el curso de la terapia de manera que se administre la cantidad mínima de agente activo que muestre la efectividad deseada y, además, de manera que se continúe la administración sólo el tiempo necesario para tratar con éxito la enfermedad o condición médica.

Debido a que los compuestos de la invención presentan actividad antagonista de receptores AT_1 y/o actividad de inhibición del enzima NEP, dichos compuestos también resultan útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicas que presentan receptores AT_1 ó un enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades en las que los receptores AT_1 ó el enzima NEP desempeña un papel. En dichos estudios puede utilizarse cualquier sistema o muestra biológico adecuado que presente receptores AT_1 y/o un enzima NEP, los cuales pueden llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*. Entre los sistemas o muestras biológicas representativos adecuados para dichos estudios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo los mamíferos de particular interés. En una realización particular de la invención, se antagoniza un receptor AT_1 mediante la administración una cantidad antagonista de AT_1 de un compuesto de la invención. En otra realización particular, la actividad del enzima NEP en un mamífero se inhibe mediante la administración de una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como herramientas de investigación llevando a cabo ensayos biológicos con dichos compuestos.

Al utilizarlos como una herramienta de investigación, un sistema o muestra biológico que comprenda un receptor AT_1 y/o un enzima NEP típicamente se pone en contacto con una cantidad antagonista de receptor AT_1 o inhibidora del enzima NEP de un compuesto de la invención. Tras exponer el sistema o muestra biológico al compuesto, se determinan los efectos del antagonismo del receptor AT_1 y/o de inhibición del enzima NEP, utilizando procedimientos y equipos convencionales, tal como mediante la medición de la unión de receptores en un ensayo de unión o mediante medición de los cambios mediados por ligandos en un ensayo funcional. La exposición comprende poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto en un mamífero, por ejemplo mediante la administración i.p., i.v. o s.c., etc. Esta etapa de determinación puede incluir la medición de una respuesta, es decir, un análisis cuantitativo, o puede comprender una observación, es decir, un análisis cualitativo. La medición de una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre el sistema o muestra biológico utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos de unión de ligandos radioactivos y la medición de los cambios mediados por los ligandos en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad antagonista de receptores AT_1 y/o inhibidora del enzima NEP. Típicamente, la etapa de determinación implica determinar los efectos mediados por ligandos de los receptores AT_1 y/o la determinación de los efectos de la inhibición del enzima NEP.

Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y de esta manera también resultan útiles en ensayos de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos con actividad antagonista de receptores AT_1 y/o actividad inhibidora de NEP. De esta manera, se utiliza un compuesto de la invención como estándar en un ensayo que permite la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con compuestos de la invención con el fin de identificar aquellos compuestos de ensayo que presentan una actividad aproximadamente igual o superior, en caso de existir alguno. Por ejemplo, los datos de K_i (determinados, por ejemplo, con un ensayo de unión) para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de K_i de un compuesto de la invención, con el fin de identificar aquellos compuestos de ensayo que presentan las propiedades deseadas, por ejemplo compuestos de ensayo que presentan un valor de K_i aproximadamente igual o superior al de un compuesto de la invención, en caso de existir alguno. Este aspecto de la invención incluye, a modo de realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) como el análisis de datos de ensayo para identificar los compuestos de ensayo de interés. De esta manera, puede evaluarse un compuesto de ensayo en un ensayo biológico mediante un método que comprende las etapas siguientes: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo con el fin de proporcionar un primer valor de ensayo, (b) llevar a cabo el ensayo biológico con

un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o concurrentemente con la etapa (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Entre los ensayos biológicos ejemplares se incluyen un ensayo de unión de receptores AT₁ y un ensayo de inhibición del enzima NEP.

5 COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención típicamente se administran en un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse en el paciente mediante cualquier vía aceptable de administración, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, por inhalación, tópico (incluyendo transdérmico), ocular y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, en múltiples dosis al día (por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día), en una única dosis diaria o en una única dosis semanal. Se entenderá que puede utilizarse en las composiciones farmacéuticas comentadas en la presente memoria cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que resulte adecuada para el modo particular de administración.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea. Al comentar las composiciones, la expresión "compuesto de la invención" también denominarse en la presente memoria "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tal como el portador. De esta manera, se entiende que la expresión "agente activo" incluye compuestos de fórmula I, así como sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Sin embargo, el experto en la materia reconocerá que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como en composiciones en masa, o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como en dosis unitarias individuales diseñadas para la administración múltiple para alcanzar una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, la composición contiene entre aproximadamente 0,01% y 95% en peso de agente activo, incluyendo entre aproximadamente 0,01% y 30% en peso, tal como entre aproximadamente 0,01% y 10% en peso, dependiendo la cantidad exacta de la formulación misma, de la vía de administración, de la frecuencia de dosificación, y otros. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral puede contener, por ejemplo, entre aproximadamente 5% y 70% en peso, o entre aproximadamente 10% y 60% en peso de agente activo.

Puede utilizarse cualquier portador o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un portador o excipiente particular, o de combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se utilice para tratar un paciente particular o el tipo de condiciones médica o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo particular de administración se encuentra perfectamente comprendido dentro de los conocimientos del experto en la técnica farmacéutica. Además, los portadores o excipientes utilizados en dichas composiciones se encuentran disponibles comercialmente. A título de ilustración adicional, las técnicas convencionales de formulación se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland, 2000; y en H.C. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland, 1999.

Entre los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tamponadoras de fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos, y otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención típicamente se preparan mediante la mezcla u homogeneización intensa e íntima de una sal de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. A continuación, la mezcla uniformemente mezclada resultante puede conformarse o cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, inhaladores, cartuchos, dispensadores y similares utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En aquellas formulaciones en las que el compuesto de la invención contenga un grupo tiol, puede darse una consideración adicional a la minimización o eliminación de la oxidación del tiol para formar un disulfuro. En las formulaciones sólidas, lo anterior puede llevarse a cabo reduciendo el tiempo de secado, reduciendo el contenido de humedad de la formulación, e incluyendo materiales tales como el ácido ascórbico, el ascorbato sódico, el sulfito sódico y el bisulfito sódico, así como materiales tales como una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina. En las formulaciones líquidas, puede mejorarse la estabilidad del tiol mediante la adición de aminoácidos, antioxidantes o una combinación de edetato disódico y ácido ascórbico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas resultan adecuadas para la administración oral. Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones de aceite-en-agua o de agua-en-aceite; elixires o jarabes, y similares, conteniendo cada uno, una cantidad predeterminada del agente activo.

En el caso de que estén destinadas a la administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, tabletas, píldoras y similares), la composición típicamente comprenderá el agente activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólida también pueden comprender: rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; ligantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes, y agentes tamponadores.

También pueden encontrarse presentes en las composiciones farmacéuticas, agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Entre los agentes de recubrimiento para tabletas, cápsulas, píldoras y similares se incluyen aquellos utilizados para los recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, y similares. Entre los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables se incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, α -tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina-tetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo utilizando, a título de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente pueden contener agentes opacificadores y pueden formularse de manera que liberen únicamente o preferentemente el ingrediente activo en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente de manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse se incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede encontrarse en forma microencapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente indicados.

Entre las formas líquidas de dosificación adecuadas para la administración oral se incluyen, a título ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas líquidas de dosificación típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo los aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

En caso de que se destinen a la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden empaquetarse en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que resulta adecuada para dosificar en un paciente, es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada del agente activo para producir el efecto terapéutico deseado, sola o en combinación

con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras y similares.

En otra realización, las composiciones de la administración resultan adecuadas para la administración por inhalación y típicamente se encuentran en forma de un aerosol o de unos polvos. Dichas composiciones generalmente se administran utilizando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador, polvos secos o un inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire a alta velocidad que provoca que la composición se pulverice en forma de una niebla que resulta transportada al interior del tracto respiratorio del paciente. Una formulación de nebulizador ejemplar comprende el agente activo disuelto en un portador para formar una solución, o micronizarse y combinarse con un portador para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Dichos inhaladores de polvos secos administran el agente activo en forma de polvos de flujo libre que se dispersan en el flujo de aire de un paciente durante la inspiración. Una formulación de polvos secos ejemplar comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-coglicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medida descargan una cantidad medida del agente activo utilizando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida ejemplar comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Entre los componentes opcionales de dichas formulaciones se incluyen cosolventes tales como etanol o pentano, y surfactantes tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y laurilsulfato sódico. Dichas composiciones se preparan típicamente mediante la adición de hidrofluoroalcano frío o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (en caso de hallarse presente) y el surfactante (en caso de hallarse presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y después se combina con el propelente. Alternativamente, puede prepararse una formulación en suspensión mediante secado por pulverización de un recubrimiento de surfactante sobre partículas micronizadas del agente activo. A continuación, la formulación se carga en un frasco de aerosol, que forma una parte del dispositivo inhalador.

También pueden administrarse compuestos de la invención parenteralmente (por ejemplo mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo se proporciona en una solución, suspensión o emulsión estéril. Entre los solventes ejemplares para preparar dichas formulaciones se incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más antioxidantes, solubilizadores, estabilizadores, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Los surfactantes, agentes estabilizadores adicionales o agentes de ajuste del pH (ácidos, bases o tampones) y antioxidantes resultan particularmente útiles para proporcionar estabilidad a la formulación, por ejemplo para minimizar o evitar la hidrólisis de enlaces éster y amida, o la dimerización de tioles que pueden encontrarse presentes en el compuesto. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante la utilización de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, la filtración, la irradiación o el calor. En una realización particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como el portador farmacéuticamente aceptable. Entre dichas ciclodextrinas adecuadas se incluyen las moléculas cíclicas que contiene seis o más unidades α -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4 mediante un enlace, tal como en amilasa, β -ciclodextrina o cicloheptaamilosa. Entre las ciclodextrinas ejemplares se incluyen los derivados de ciclodextrina, tales como las ciclodextrinas hidroxipropilo y sulfobutiléter, tales como la hidroxipropil- β -ciclodextrina y la sulfobutil-éter de β -ciclodextrina. Entre los tampones ejemplares para dichas formulaciones se incluyen los tampones basados en ácido carboxílico, tales como las soluciones tampón de citrato, lactato y maleato.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse transdérmicamente utilizando sistemas y excipientes de administración transdérmica conocidos. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede mezclarse con intensificadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcán-2-onas y similares, e incorporarse en un parche o sistema de administración similar. Pueden utilizarse excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en dichas composiciones transdérmicas, si se desea.

Si se desea, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otro u otros agentes terapéuticos. De esta manera, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se coadministran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominados "agente o agentes secundarios") seleccionados de entre el grupo de los diuréticos, bloqueantes de receptores β_1 -adrenérgicos, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas de receptores AT_1 , inhibidores de la neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antilipídicos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas de receptores de la endotelina, inhibidores del enzima conversor de la endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/de la neprilisina, y combinaciones de los mismos. Dichos agentes terapéuticos son bien conocidos de la técnica y se proporcionan ejemplos posteriormente. Mediante la combinación de un compuesto de la invención con un agente

secundario, puede conseguirse una triple terapia: actividad de antagonista de receptores AT_1 , actividad de inhibición de NEP y actividad asociada al agente secundario (por ejemplo un bloqueante de receptores β_1 -adrenérgicos) utilizando únicamente dos componentes activos. Debido a que las composiciones que contienen dos componentes activos típicamente resultan más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, dichas composiciones de dos componentes proporcionan una ventaja significativa respecto a las composiciones que contienen tres componentes activos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. También pueden incluirse tercer, cuarto, etc. agentes activos en la composición. En la terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad administrada típicamente en monoterapia.

Los compuestos de la invención pueden mezclarse físicamente con el agente activo secundario para formar una composición que contenga ambos agentes, o cada agente puede encontrarse presente en composiciones separadas y diferentes que se administran en el paciente simultáneamente o en tiempos separados. Por ejemplo, puede combinarse un compuesto de la invención con un segundo agente activo utilizando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. En dicha realización, los componentes de la composición típicamente se mezclan o se homogeneizan creando una mezcla física. A continuación, esta mezcla física se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva utilizando cualquiera de las vías indicadas en la presente memoria.

Alternativamente, los agentes activos pueden quedar separados y diferenciados antes de la administración en el paciente. En dicha realización, los agentes no se mezclan físicamente entre sí antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en tiempos separados en forma de composiciones separadas. Dichas composiciones pueden empaquetarse separadamente o pueden empaquetarse juntas en un kit. En el caso de que se administren en tiempos separados, el agente secundario típicamente se administra 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, desde concurrentemente con la administración del compuesto de la invención hasta aproximadamente 24 horas después de la dosis. Lo anterior también se denomina administración secuencial. De esta manera, un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral simultánea o secuencialmente con otro agente activo utilizando dos tabletas, con una tableta para cada agente activo, en donde secuencial puede referirse a la administración inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en cierto tiempo predeterminado posterior (por ejemplo una hora después o tres horas después). Alternativamente, la combinación puede administrarse por vías de administración diferentes, es decir, una oralmente y la otra mediante inhalación.

En una realización, el 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 indicados en la presente memoria, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación conjuntamente comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes activos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición médica en un paciente.

El agente o agentes secundarios, en caso de incluirse, se encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva de manera que típicamente se administran en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso al coadministrarse con un compuesto de la invención. El agente secundario puede encontrarse en forma de una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable, y similar. El agente secundario también puede encontrarse en forma de profármaco, por ejemplo un compuesto que presente un grupo ácido carboxílico que ha sido esterificado. De esta manera, los agentes secundarios listados posteriormente pretenden incluir la totalidad de dichas formas, y se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse utilizando procedimientos y reactivos convencionales.

En una realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un diurético. Entre los ejemplos de diuréticos representativos se incluyen, aunque sin limitación: inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos del asa, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambúrido, azosernida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxolamida, furosemida, mefrusido, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos no sulfonamida, tales como ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético, tales como ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos, tales como manitol; diuréticos ahorradores de potasio, que incluyen antagonistas de aldosterona, tales como espironolactona, e inhibidores de los canales del Na^+ , tales como amilorido y triamtereno; tiazida y diuréticos de tipo tiazida, tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida,

ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida y triclormetiazida, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el diurético se selecciona de entre amilorido, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno y combinaciones de los mismos. El diurético puede administrarse en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 5 y 50 mg al día, más típicamente 6 a 25 mg al día, siendo dosis comunes, 6,25 mg, 12,5 mg ó 25 mg al día.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un bloqueante de receptores β_1 -adrenérgicos. Entre los bloqueantes de receptores β_1 -adrenérgicos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol (por ejemplo, succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol), moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueante de receptores β_1 -adrenérgicos se selecciona de entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol y combinaciones de los mismos.

En una realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un bloqueante de canales de calcio. Entre los bloqueantes de canales de calcio representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, amlodipina, anipamil, aranipina, barnidipina, bencyclane, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinnarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenone, felodipina, fendilina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradil, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenylamina, riosidina, semotiadil, terodilina, tiapamil, verapamil, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueante de los canales de calcio se selecciona de entre amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamil, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ACE). Entre los inhibidores de la ACE representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, accupril, 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 los mismos. En una realización particular, el inhibidor de la ACE se selecciona de entre: benazepril, enalapril, lisinopril, ramipril, y combinaciones de los mismos.

En una realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un antagonista de receptores AT_1 , también conocidos como bloqueantes de receptores de la angiotensina II de tipo 1 (ARB). Entre los ARB representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, abitesartán, benzylosartán, candesartán, candesartán cilexetil, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, fonsartán, forasartán, glycylosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximil, milfasartán, olmesartán, opomisartán, prazosartán, ripsartán, saprisartán, saralasin, sarmesin, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona de entre candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, irbesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, y combinaciones de los mismos. Entre las sales ejemplares se incluyen mesilato de eprosartán, sal potásica de losartán y olmesartán medoxomil. Típicamente, el ARB se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 4 y 600 mg por dosis, siendo dosis diarias ejemplares las comprendidas en el intervalo de entre 20 y 320 mg al día.

En otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor de la neprilisina (NEP). Entre los ejemplos de inhibidores de NEP representativos se incluyen, aunque sin limitación: candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (bencil-éster de (+)-N-[2 (R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfono-metil-amino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (bencil-éster de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecán-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoylciclohexil)propiónico indicados en la solicitud de patente WO n° 2006/027680, de Hepworth *et al.*, (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hydroxycarbamoyl)-propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidon; retrotiorfano; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); 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 profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletíl]-L-fenilalanil]- β -alanina); sialorfin; SCH-42495 (etil-éster de N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)-propionil]-L-metionina); espinorfin; 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]heptanoico); tiorfano y su profármaco racecadotril; UK-

69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexanecarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-[1-[3-(4-chlorofenil)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-metilpentanoico y etil-éster de ácido 5 bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (solicitud de patente WO n° 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-[1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentán-1-carbonilamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-acético] descrito en la solicitud de patente WO n° 2007/106708, de Khder *et al.* (Novartis AG), y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona de entre candoxatril, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidón, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tirofano, y combinaciones de los mismos. El inhibidor de NEP se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 20 y 800 mg al día, siendo dosis diarias típicas las comprendidas en el intervalo de entre 50 y 700 mg al día, más comúnmente de entre 100 y 600 ó de entre 100 y 300 mg al día.

En todavía otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). Entre los NSAID representativos se incluyen, aunque sin limitación: acemetacina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofen, amfenac, amiprilosa, amoxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilon, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclozónico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizola, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, mioprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxyphenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofen, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el NSAID se selecciona de entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y combinaciones de los mismos.

En todavía otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un agente antilipídico. Entre los agentes antilipídicos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y combinaciones de los mismos.

En todavía otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un agente antidiabético. Entre los agentes antidiabéticos representativos se incluyen, aunque sin limitación: fármacos inyectables tales como insulina y derivados de la insulina; fármacos oralmente efectivos, incluyendo biguanidas tales como metformina, antagonistas del glucagón, inhibidores de la α -glucosidasa, tales como la acarbosa y el miglitol; meglitinídeos tales como repaglinida, oxadiazolidina-dionas; sulfonilureas tales como clorpropamida, glimpirido, glipizida, glibúrido y tolazamida; tiazolidindionas tales como pioglitazona y rosiglitazona, y combinaciones de los mismos.

En una realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un agente antitrombótico. Entre los agentes antitrombóticos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, la aspirina, los agentes antiplaquetarios, la heparina y las combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de renina, entre los ejemplos de los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aliskiren, enalkiren, remikiren, y combinaciones de los mismos. En otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un antagonista de receptor de endotelina; entre los ejemplos representativos de los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bosentán, darusentán, tezoseptán y las combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina, entre los ejemplos de los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fosforamidón, CGS 26303 y las combinaciones de los mismos. En todavía otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un antagonista de aldosterona; entre los ejemplos representativos de los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, espironolactona y las combinaciones de los mismos.

Los agentes terapéuticos combinados también pueden resultar útiles en una terapia de combinación adicional con compuestos de la invención. Por ejemplo, puede utilizarse con los compuestos de la invención una combinación del inhibidor de la ACE enalapril (en la forma de sal maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializa bajo la marca Vaseretic®, o una combinación del bloqueante de canales de calcio amlodipina (en la forma de sal besilato) y el ARB olmesartán (en la forma de profármaco medoxomilo), o una combinación de bloqueante de canales de calcio y una estatina. Los agentes de doble acción también pueden resultar útiles en una terapia de combinación con compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden incluirse inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/de la neprilisina (ACE/NEP), tales como: 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]benzazepina-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto parental; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3(S)-[3-fenil-2(S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-

benzazepín-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)-sul-fanilpentanamido]-ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3R, 6S, 9aR)-6-[3 (S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepín-3-carboxílico); gempatrilat; MDL101264 (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]benzazepín-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepín-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2 (S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)thiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(methanesulfonyl)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de la ACE/NEP se selecciona de entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat y las combinaciones de los mismos.

Otros agentes terapéuticos tales como los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos y los antagonistas de receptores de la vasopresina también pueden resultar útiles en la terapia de combinación. Entre los agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos ejemplares se incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina. Entre los antagonistas ejemplares de receptores de la vasopresina se incluyen el tolvaptán.

Las formulaciones siguientes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Cápsulas de gelatina dura ejemplares para la administración oral

Se mezclaron uniformemente un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada mediante pulverización y 10 g de estearato de magnesio. A continuación, la composición resultante se cargó en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición en cada cápsula). Alternativamente, se mezcla uniformemente un compuesto de la invención (20 mg) con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). A continuación, la mezcla se pasa a través de un tamiz US de malla nº 45 y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición en cada cápsula).

Formulación de cápsula de gelatina ejemplar para la administración oral

Se mezcló uniformemente un compuesto de la invención (100 mg) con monooleato de polioxietilén-sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). A continuación, la mezcla se cargó en cápsulas de gelatina (300 mg de composición en cada cápsula).

Alternativamente, se mezcla uniformemente un compuesto de la invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103, 260 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). A continuación, la mezcla se carga en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, blanca, opaca) (300 mg de composición en cada cápsula).

Formulación ejemplar de tableta para la administración oral

Se pasaron un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) por un tamiz US del nº 20 y se mezclaron uniformemente. Los gránulos producidos de esta manera se secaron a una temperatura de entre 50°C y 60°C y se pasaron por un tamiz US del nº 16. Se mezcló una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de una solución al 10% en agua estéril) con carboximetil-almidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), y seguidamente esta mezcla se pasó por un tamiz US del nº 16. A continuación, se añadieron a los gránulos el carboximetil-almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco. Tras mezclar, la mezcla se comprimió en una tableteadora, proporcionando una tableta que pesaba 100 mg.

Alternativamente, se mezcla uniformemente un compuesto de la invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). A continuación, la mezcla se comprime para formar tabletas (665 mg de composición en cada tableta).

Alternativamente, se mezcla uniformemente un compuesto de la invención (400 mg) con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). A continuación, la mezcla se comprime para formar tabletas unirraturadas (600 mg de composición en cada tableta).

Alternativamente, se mezcla uniformemente un compuesto de la invención (100 mg) con almidón de maíz (100 mg) y una solución acuosa de gelatina (20 mg). Se seca la mezcla y se muele hasta formar unos polvos finos. Se mezclan celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) con la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar tabletas (100 mg de agente activo en cada tableta).

Formulación ejemplar de suspensión para la administración oral

Los ingredientes se mezclaron para formar una suspensión que contenía 100 mg de agente activo por cada 10 ml de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabén	0,15 g
Propilparabén	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum [®] K (aluminosilicato de magnesio)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Formulación líquida ejemplar para la administración oral

5 Una formulación líquida adecuada es una formulación con un tampón basado en ácido carboxílico, tal como las soluciones tampón de citrato, lactato y maleato. Por ejemplo, se mezcla uniformemente un compuesto de la invención (que puede premezclarse con DMSO) con un tampón de citrato amónico 100 mM y se ajusta el pH a 5, o se mezcla uniformemente con una solución de ácido cítrico 100 mM y se ajusta el pH a 2. Dichas soluciones también pueden incluir un excipiente solubilizador, tal como una ciclodextrina, por ejemplo la solución puede incluir hidroxipropil-β-ciclodextrina al 10% en peso.

10 Entre otras formulaciones adecuadas se incluyen una solución de NaHCO₃ al 5%, con o sin ciclodextrina.

Formulación inyectable ejemplar para la administración mediante inyección

15 Se mezcló uniformemente un compuesto de la invención (0,2 g) con solución de tampón acetato sódico 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajustó a 4 utilizando solución acuosa de ácido hidrolórico 0,5 N o hidróxido sódico acuosa 0,5 N, según resultase necesario, y después se añadió suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros), proporcionando una solución estéril adecuada para la administración mediante inyección.

Composiciones ejemplares para la administración mediante inhalación

20 Se micronizó un compuesto de la invención (0,2 mg) y después se mezcló uniformemente con lactosa (25 mg). Esta mezcla homogeneizada seguidamente se carga en un cartucho de inhalación con gelatina. El contenido del cartucho se administra utilizando un inhalador de polvos secos, por ejemplo.

25 Alternativamente, se dispersa un compuesto micronizado de la invención (10 g) en una solución preparada mediante disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca mediante pulverización y después se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que presentan un diámetro medio inferior a aproximadamente 1,5 μm. A continuación, la composición micronizada se carga en cartuchos de inhalador de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente entre 10 mg y aproximadamente 500 mg del compuesto de la invención en cada dosis en el caso de que se administre con el inhalador.

30 Alternativamente, se disuelve un compuesto de la invención (25 mg) en solución salina isotónica tamponada con citrato (pH 5) (125 ml). La mezcla se agita y se sonica hasta la disolución del compuesto. Se comprueba el pH de la solución y se ajusta, en caso necesario, a pH 5 mediante la adición lenta de hidróxido sódico acuoso 1 N. La solución se administra utilizando un dispositivo nebulizador que proporciona entre aproximadamente 10 mg y

aproximadamente 500 mg del compuesto de la invención en cada dosis.

Ejemplos

5 Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan con el fin de ilustrar realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, estas realizaciones específicas no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Las abreviaturas siguientes presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario, y cualesquiera otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria y no definidas presentan su significado estándar:

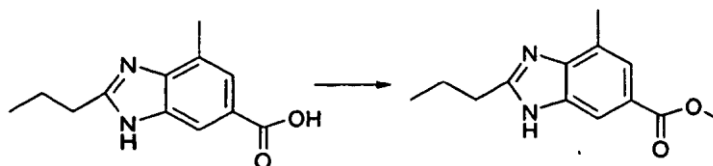
ACE	Enzima conversor de la angiotensina
APP	Aminopeptidasa P
AT ₁	Angiotensina II tipo 1 (receptor)
AT ₂	Angiotensina II tipo 2 (receptor)
BSA	albúmina de suero bovino
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dnp	2,4-dinitrofenilo
DOCA	Acetato de desoxicorticosterona
EDC	Hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
EGTA	Ácido etilenglicol bis(β-aminoetil-éter)-N,N,N',N'-tetraacético
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
iPrOH	Alcohol isopropílico
Mca	(7-metoxicoumarín-4-il)acilo
MeOH	metanol
NBS	N-bromosuccinimida
NEP	Neprilisina (EC 3.4.24.11)
PBS	solución salina tamponada con fosfato
SHR	rata espontáneamente hipertensa
ATF	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Tris	tris(hidroximetil)aminometano
Tween-20	Monolaurato de polietilenglicol-sorbitán

Cualesquiera otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria pero no definidas presentan su significado estándar generalmente aceptado. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materias primas y solventes, se obtuvieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën y similares) y se utilizaron sin purificación adicional.

Preparación 1

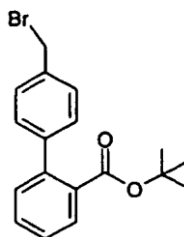
Metil-éster de ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico



- 10 Se disolvió ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (30,0 g, 137 mmoles) en MeOH (550 ml) y se añadió a un matraz de fondo redondo, seguido de la adición de 20 ml de una solución de cloruro de hidrógeno (30:70, HCl conc.: agua). La mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas y después se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (31,8 g, 137 mmoles). EM m/z: $[M + H^+]$ calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_2$, 233,12; observado: 233,2.

Preparación 2

- 15 t-Butil-éster de ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico

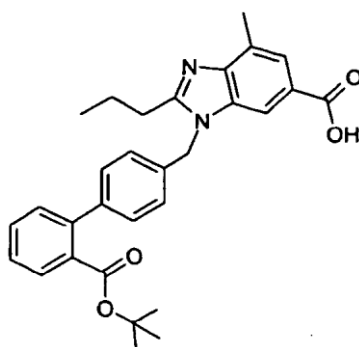


- 20 Se agitó a temperatura ambiente una solución de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico (48,7 g, 230 mmoles) y cloruro de tionilo (150 ml). Tras 5,5 horas, la mezcla se concentró al vacío. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo mediante codestilación con tolueno, proporcionando un sólido amarillo (52,6 g). A continuación, el sólido se disolvió en THF (500 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió en partes t-butoxido de potasio (15,0 g, 0,13 moles), seguido de la adición de una solución 1 M de t-butoxido de potasio en THF (250 ml). Se añadió t-butoxido de potasio sólido adicional (21,4 g, 100 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, proporcionando t-butl-éster de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico (62,3 g) en forma de un aceite amarillo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

- 30 Este aceite (62 g, 230 mmoles), peróxido de benzoilo (3,9 g, 16,0 mmoles) y NBS (41,2 g, 230 mmoles) se mezclaron con benceno (800 ml) y se calentaron bajo reflujo. Tras 4,5 horas, se añadió peróxido de benzoilo (1 g), seguido de NBS (16 g, 66,0 mmoles) 30 minutos después. La mezcla se agitó durante un total de 6 horas, después se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se cristalizó a partir de éter dietílico y hexano a 4°C durante la noche, proporcionando el compuesto del título (40,7 g) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN 1H (DMSO) δ (ppm) 1,1 (s, 9H), 4,6 (s, 2H), 7,1-7,6 (m, 8H).

Preparación 3

Ácido 3-(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico

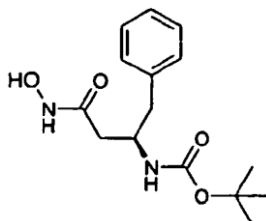


Metil-éster de ácido 3-(2'-t-butoxycarbonilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (3a): Una solución de metil-éster de ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10,0 g, 43 mmoles, preparada tal como se describe en la Preparación 1) en DMF (300 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente hidruro sódico (4,5 g, al 60% en peso en aceite mineral) durante 5 minutos. A continuación, se añadió t-butil-éster de ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (15,7 g, 45,2 mmoles, obtenido de una fuente comercial o preparado tal como se describe en Preparación 2). La mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se agitó a 75°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío, y el residuo resultante se dividió entre solución acuosa saturada de NaCl y EtOAc (1:1, 400 ml). Se recogió la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad, rindiendo el Intermediario (3a) en forma de un aceite amarillo pálido (16,0 g, 32,1 mmoles). EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₄N₂O₄, 499,25; observado: 499,5.

Se añadieron intermediario (3a) (9,0 g, 18,1 mmoles) y THF (100 ml) a un matraz de fondo redondo. Se añadió NaOH 1 M en agua (90 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl 1 M. A continuación, la solución se extrajo tres veces con EtOAc, y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título crudo en forma de un sólido amarillo. EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₃₀H₃₂N₂O₄, 485,24; observado: 485,4.

Preparación 4

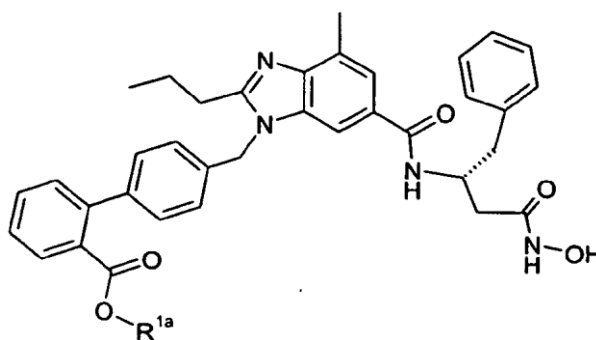
t-Butil-éster de ácido ((R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletil)carbámico



Se añadieron DIPEA (32,7 ml, 188 mmoles) y EDC (15,4 g, 80,5 mmoles) a una solución de ácido (R)-3-t-butoxycarbonilamino-4-fenilbutírico (15,0 g, 53,7 mmoles), HOBT (7,3 g, 53,7 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (7,5 g, 107 mmoles) en DMF (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y después se concentró al vacío, rindiendo un aceite amarillo pálido. El aceite se distribuyó entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M. Se recogió la capa orgánica y se lavó con NaOH 1 M. A continuación, se acidificó la capa acuosa alcalina, por ejemplo con ácido fosfórico 1 M, y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la capa orgánica y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0% a 100% en hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,0 g, 3,4 mmoles). EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₁₅H₂₂N₂O₄, 295,16; observado: 295,2.

EJEMPLO 1

t-Butil-éster de ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (1a: R^{1a}=t-butilo) y ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (1b: R^{1a}=H)



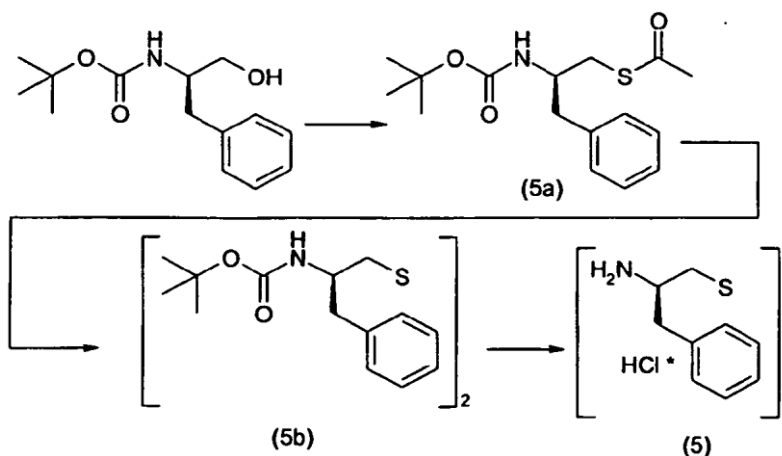
A una solución de t-butil-éster de ácido (R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)carbámico (2,8 g, 9,5 mmoles, preparada tal como se describe en Preparación 4) se añadió cloruro de metileno (20 ml) y TFA (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se disolvieron los sólidos en DMF (60 ml), seguido de la adición de ácido 3-(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (2,6 g, 5,4 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 3), HOBt (1,3 g, 10 mmoles), EDC (1,8 g, 10 mmoles) y DIPEA (3,9 ml, 22,4 mmoles). La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con ácido fosfórico 1 M, y después con una solución saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (agua:acetonitrilo 1:1 con TFA al 0,1%), obteniendo el compuesto (1a) en forma de la sal de TFA (282 mg, 364 mmoles). EM m/z: $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{44}N_4O_5$, 661,33; observado: 661,4.

Se disolvió el compuesto (1a) (282 mg, 364 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml). Se añadió TFA (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo 1:1 con TFA al 0,1%), obteniendo el compuesto (1b) en forma de la sal de TFA (190 mg, 265 mmoles). EM m/z: $[M + H^+]$ calculado para $C_{36}H_{36}N_4O_5$, 605,27; observado: 605,6.

RMN 1H (400 Mz, CD_3OD) δ (ppm) 1,04 (t, 3H, $J = 5$ Hz), 1,35 (m, 2H), 1,80 (q, 2H, $J = 5$ Hz), 2,43 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,94 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 3,19 (m, 1H), 5,76 (m, 2H), 7,11 (m, 2H, $J = 5$ Hz), 7,22 (m, 5H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,69 s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,87 (s, 1H).

Preparación 5

(R)-2-((R)-2-Amino-3-fenilpropildisulfanil)-1-benciletilamina.2[HCl]



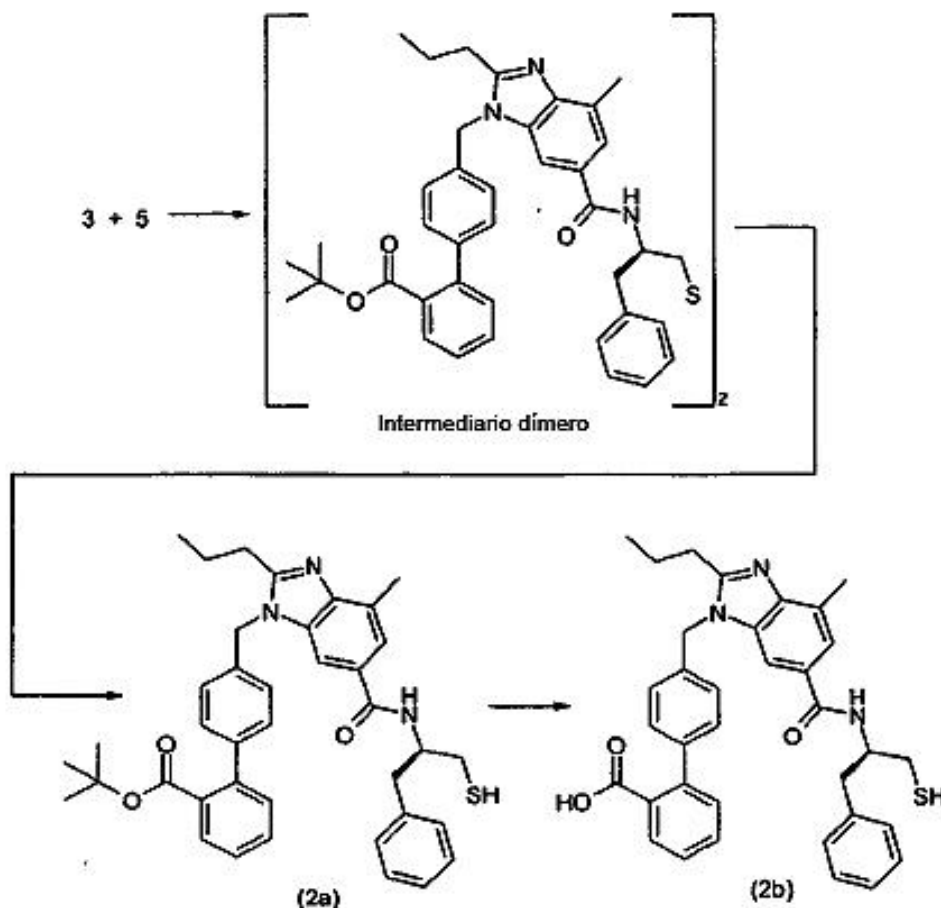
Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (23,5 ml, 119 mmoles) a una solución de trifetilfosfina (31,3 g, 119 mmoles) en THF (600 ml) y se enfrió en un baño de hielo. La solución se agitó durante 30 minutos y se formó un sólido blanco. Se añadieron t-butilo de ácido ((R)-1-bencil-2-hidroxi-etil)carbámico (20,0 g, 80 mmoles) y ácido tioacético (8,5 ml, 120 mmoles). La mezcla final se agitó a 0°C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se reextrajo la mezcla y se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con una solución

saturada fría de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el filtrado se evaporó a sequedad, rindiendo un aceite marrón pálido. El material se sometió a cromatografía flash EtOAc:Hex 30%-80%, recuperando el Intermediario (5a) en forma de un aceite marrón.

- 5 Se disolvió el Intermediario (5a) en 200 ml de THF, seguido de la adición de hidróxido de litio 1 M en agua (398 ml). Se burbujeó vigorosamente aire por la solución durante 1 hora, seguido de la adición de 100 ml de THF. A continuación, se eliminó el flujo de aire y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente la solución se acidificó a pH ~5 con ácido acético y se eliminó el THF al vacío. Se filtró el precipitado y se enjuagó con 50 ml de agua desionizada, produciendo el dímero (Intermediario 5b). Se transfirió el sólido a un matraz de fondo redondo, se suspendió en 100 ml de MeCN y después se concentró bajo presión reducida para eliminar el exceso de agua. El Intermediario 5b recuperado se disolvió en 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el material se trituró con EtOAc. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con 60 ml de EtOAc, y se secó al vacío, rindiendo 8,5 g del compuesto del título. EM m/z: $[\text{M} + \text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}_2$ 333,1; observado: 333,4. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 2,7 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

15 EJEMPLO 2

t-Butil-éster de ácido 4-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (2a) y ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (2b)

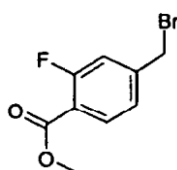


- 20 Se disolvió ácido 3-(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (727 mg, 1,5 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 3) en 30 ml de DMF. Se añadió HATU (570 mg, 1,5 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió (R)-2-((R)-2-amino-3-fenilpropildisulfanil)-1-benciletilamina-2[HCl] (304 mg, 0,75 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 5), seguido de la adición de DIPEA (522 ml, 3,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se

calentó a 45°C. Tras 2 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre 100 ml de EtOAc y 60 ml de LiCl al 10% (acuoso). A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material recuperado (1,2 g, 950 mmoles, intermediario dímero) se disolvió en THF (30 ml, 0,4 moles). Se añadió una solución de hidrocloreto de tris(2-carboxietil)fosfina (1,4 g, 4,8 mmoles) en agua (5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se desactivó con 1 ml de ácido acético y se diluyó con 50 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Las capas se separaron y se extrajo la capa orgánica con NaCl acuoso saturado. Se eliminó el EtOAc al vacío, recuperando Compuesto (2a) en forma de un aceite, que se disolvió inmediatamente en 30 ml de TFA al 30%: DCM y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando Compuesto (2b) en forma de unos polvos blancos (365 mg). EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₃₅H₃₅N₃O₃S, 578,24; observado: 578,5. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 1,0 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 5H), 3,9 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,8 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (s, 1H).

Preparación 6

Metil-éster de ácido 4-bromometil-2-fluorobenzoico

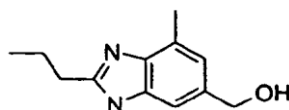


Se disolvió metil-éster de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (6a): ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (30,0 g, 195 mmoles) en MeOH (600 ml, 10 moles) y se añadió HCl 12 M (3,2 ml, 39 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo y se agitó durante 48 horas, y después se enfrió y se concentró. El material recuperado se secó al vacío durante 24 horas para obtener el Intermediario (6a) en forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

Se disolvieron el Intermediario (6a) (32 g, 188 mmoles), NBS (33,5 g, 188 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,46 g, 1,9 mmoles) en benceno (550 ml, 6,2 moles) y se calentaron bajo reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía flash, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23,6g). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,9 (s, 3H), 4,4 (s, 2H), 7,1-7,4 (m, 2H), 7,8 (t, 1H).

Preparación 7

(7-Metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-il)metanol

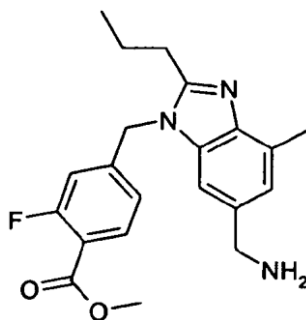


Metil-éster de ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (7a): Se añadió ácido sulfúrico (12 ml, 0,22 moles) a ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (30 g, 136 mmoles) disuelto en MeOH (670 ml, 16 moles). La mezcla se sometió a reflujo durante 36 horas y se concentró al vacío. El material recuperado se disolvió en 500 ml de EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando el Intermediario (7a) en forma de un sólido marrón (29,1 g). EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂, 233,1; observado: 233,2.

Se añadió LiAlH₄ 1 M en THF (380 ml, 380 mmoles) a un matraz de fondo redondo que se había secado en el horno y se enfrió bajo nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C y se agitó bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de Intermediario (7a) (29,2 g, 125 mmoles) en THF (100 ml) mediante un embudo de adición y la mezcla se agitó a 0°C. Tras 1 hora, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente EtOAc (50 ml) para desactivar el LiAlH₄ remanente. Seguidamente la reacción se desactivó con 7 ml de NH₄Cl saturado. La mezcla se lavó con EtOAc (400 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, recuperando un sólido marrón que se sometió a cromatografía flash en MeOH al 5%:EtOAc, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca (18,4 g). RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 1,1 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (s, 1H).

Preparación 8

Metil-éster de ácido 4-(6-aminometil-4-metil-2-propilbenzimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico



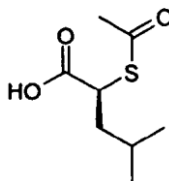
Se disolvió metil-éster de ácido 2-fluoro-4-(6-hidroximetil-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil)benzoico (8a): (7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-il)metanol (3 g, 15 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 7) en 20 ml de DMF seco. La solución se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (598 mg, 15 mmoles, al 60% en peso en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió metil-éster de ácido 4-bromometil-2-fluorobenzoico (3,7 g, 15 mmoles, preparado tal como se describe en la Preparación 3) en 50 ml de DMF y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La solución se dividió entre EtOAc (300 ml) y 150 ml de LiCl al 10% (acuoso). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía flash, produciendo el Intermediario (8a) en forma de un aceite transparente (2,4 g). EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₂₁H₂₃FN₂O₃, 371,7; observado: 371,0.

Se añadió metil-éster de ácido 4-(6-azidometil-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico (8b): Intermediario (8a) (2,4 g, 6,5 mmoles) a 125 ml de DCM seguido de DIPEA (4,6 ml, 26,1 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 653 mmoles). A continuación, se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 13,1 mmoles) a 0°C y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Tras 3 horas, la mezcla se concentró y el material se redisolvió en 40 ml de DMF. Se añadió azida sódica (467 mg, 7,2 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La solución se dividió entre EtOAc (100 ml) y 50 ml de LiCl al 10% (acuoso). La capa orgánica se concentró y se sometió a cromatografía flash EtOAc:hexanos 20%-70%, rindiendo el Intermediario (8b) en forma de un aceite amarillo (2,1 g). EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₂₁H₂₂FN₅O₂, 396,2; observado: 396,0.

Se disolvió el Intermediario (8b) (1,9 g, 4,9 mmoles) en THF (24 ml). Se añadió trifetilfosfina (1,7 g, 6,3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (175 ml, 9,7 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C. Tras 3 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El concentrado se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó dos veces en 30 ml de HCl 1 N. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 ml), después se basificó hasta pH=10 con NaOH 6 N. La solución se saturó con NaCl, se extrajo cuatro veces con 50 ml de DCM y se secó sobre MgSO₄. A continuación, la capa orgánica se concentró, proporcionando el compuesto del título (1,8 g), que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,9 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,8 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,9 (s, 3H), 5,6 (s, 2H), 6,9 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,8 (t, 1H).

Preparación 9

Ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico



Se disolvió ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico (9a): D-leucina (9,9 g, 75,2 mmoles) en HBr 3 M en agua (120 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de nitrito sódico (8,3 g, 120 mmoles) en agua (20 ml, 100 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 horas, se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando 12,6 g (86%) de Intermediario (9a) en forma de un aceite amarillo pálido. Este aceite se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO) 4,31 (t, 1H), 1,75 (2H, m), 1,65 (t, 1H), 0,82 (6H, dd).

Se añadieron Intermediario (9a) (12,5 g, 64,1 mmoles), tioacetato de potasio (11,0 g, 96,1 mmoles) y DMF (100 ml, 1,0 mol) a un matraz de fondo redondo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaCl, se

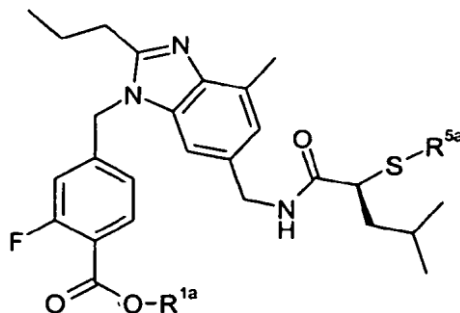
secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc: hexanos 0%-40% con ácido acético al 5%), rindiendo el compuesto del título (6,8 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO) 3,96 (1H, t), 2,45 (3H, s), 1,70 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,42 (1H, m), 0,84 (6H, dd).

5

EJEMPLO 3

Metil-éster de ácido 4-{6-[[[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]-2-fluorobenzoico (3a, $\text{R}^{1a}=\text{CH}_3$; $\text{R}^{5a}=\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) y ácido 2-fluoro-4-{6-[[[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]benzoico (3b, $\text{R}^{1a}=\text{R}^{5a}=\text{H}$)



10

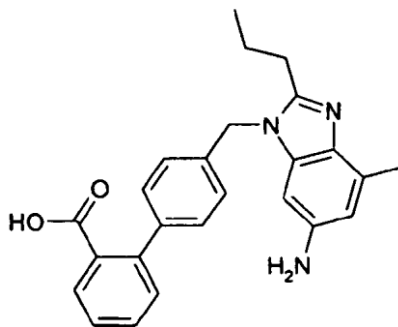
Se disolvió ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (19,0 mg, 0,10 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 9) en DMF (1,0 ml), seguido de la adición de EDC (19,1 mg, 100 mmoles) y HOBt (13,5 mg, 0,1 mmoles). La solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió metil-éster de ácido 4-(6-aminometil-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico (36,9 mg, 0,1 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 8) en DMF (0,5 ml), seguido de la adición de DIPEA (17,4 ml, 0,1 mmoles) y la mezcla se agitó durante 20 horas, rindiendo el Compuesto (3a). La mezcla se concentró bajo presión reducida y después se redisolvió en MeOH (1 ml). Se añadió NaOH 3 N (750 ml, 23 mmoles), bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A continuación, la mezcla se acidificó con HCl 6 N (0,5 ml, 30 mmoles), se concentró bajo presión reducida y después se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el Compuesto (3b) en forma de un sólido blanco (0,03 g, 50%). EM m/z: $[\text{M} + \text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$, 486,2; observado: 486,2.

15

20

Preparación 10

Ácido 4'-(6-amino-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico



Se añadió t-butil-éster de ácido 4'-(6-azidocarbonil-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (10a): DIPEA (0,43 ml, 25 mmoles) y azida difenilfosfónica (489 ml, 2,3 mmoles) a una solución de ácido 3-(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,0 g, 2,1 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 3) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se evaporó a sequedad, rindiendo el Intermediario (10a) crudo. EM m/z: $[\text{M} + \text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$, 510,2; observado: 510,6.

25

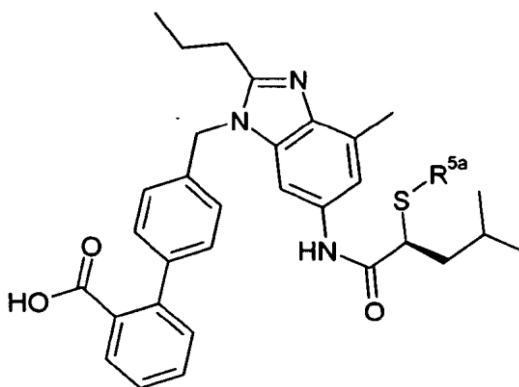
30

Se suspendió t-butil-éster de ácido 4'-(6-amino-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (10b): Intermediario (10a) crudo en tolueno (300 ml) y se calentó a 80°C durante la noche. El reactivo se concentró al vacío, se disolvió en solución acuosa al 20% de THF (100 ml) y se concentró nuevamente al vacío, rindiendo el intermediario (10b) en forma de un aceite. EM m/z: $[\text{M} + \text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$, 456,2; observado: 456,2.

Se suspendió el Intermediario (10b) en HCl concentrado y se calentó a 100°C durante 3 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título. EM m/z: $[M + 14]^+$ calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_2$, 400,2; observado: 400,4.

EJEMPLO 4

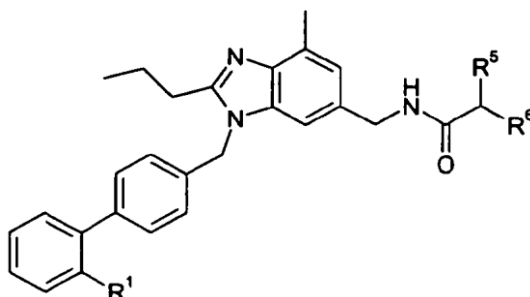
- 5 Ácido 4'-[6-((S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (4a, $R^{5a} = -C(O)CH_3$) y ácido 4'-[6-((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (4b, $R^{5a} = H$)



- 10 Se disolvió ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (15,2 mg, 0,80 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 9) en DMF (1,0 ml). Se añadió HATU (30,4 mg, 80 mmoles), seguido de DIPEA (14 ml, 80 mmoles) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió metil-éster de ácido 4-(6-aminometil-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoico (32 mg, 0,1 mmoles, preparado tal como se describe en Preparación 10) en DMF (0,5 ml), seguido de la adición de DIPEA (17,4 ml, 0,1 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas, rindiendo el Compuesto (4a). La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (1 ml). La mezcla se sometió a una atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de NaOH 3 N (0,75 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas.
- 15 La solución se acidificó con 0,50 ml de HCl 6 N y se concentró bajo presión reducida. El residuo recuperado se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el Compuesto (4b) (7,4 mg). EM m/z: $[M + H]^+$ calculado para $C_{31}H_{35}N_3O_3S$, 530,24; observado: 530,2.

EJEMPLO 5

- 20 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 5-1 a 5-31, que presentan las fórmulas siguientes:



Ej.	R^1	R^5	R^6
5-1	tetrazol-5-yl	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
5-2	$-COOH$	$-SH$	$-(CH_2)_2CH_3$
5-3	$-COOH$	$-SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
5-4	$-C(O)OC(CH_3)_3$	$-SC(O)CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$

5-5	-C(O)OC(CH ₃) ₃	-SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
5-6	tetrazol-5-yl	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
5-7	tetrazol-5-yl	-CH ₂ SH	-CH ₂ -naftalén-1-ilo
5-8	-COOH	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₃ CH ₃
5-9	-COOH	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
5-10	-COOH	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
5-11	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclopentilo
5-12	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclohexilo
5-13	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -naftalén-1-ilo
5-14	-COOH	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
5-15	-COOH	-CH ₂ SH	bencilo
5-16	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclopropilo
5-17	-COOH	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
5-18	-COOH	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
5-19	-COOH	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
5-20	-COOH	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
5-21	-COOH	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
5-22	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5-23	-COOH	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
5-24	-COOH	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5-25	-COOH	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5-26	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5-27	tetrazol-5-ilo	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5-28	tetrazol-5-ilo	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
5-29	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5-30	tetrazol-5-ilo	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5-31	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

(5-1) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-ilmetil} amida de ácido 2-mercaptometil-4-metilpentanoico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₃H₃₉N₇O₃S, 582,29; observado: 582,4,

5 (5-2) ácido 4'-{6-[(2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₅N₃O₃S, 530,24; observado: 530,4,

(5-3) ácido 4'-{6-[(2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₃O₃S, 544,26; observado: 544,4,

- (5-4) t-butil-éster de ácido 4'-{6-[(2-acetilsulfanilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{37}H_{45}N_3O_4S$, 628,31; observado: 628,4,
- (5-5) t-butil-éster de ácido 4'-{6-[(2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}biphe-nil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{38}H_{47}N_3O_4S$, 642,33; observado: 642,4,
- 5 (5-6) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-ilmetil} amida de ácido 2-mercaptometil-3-metilpentanoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_7OS$, 582,29; observado: 582,4,
- (5-7) 2-mercaptometil-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il-metil}-3-naftalén-1-ilpropionamida, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{39}N_7OS$, 666,29; observado: 666,4,
- 10 (5-8) ácido 4'-{6-[(2-mercaptometil-hexanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_3S$, 558,27; observado: 558,2,
- (5-9) ácido 4'-{6-[(2-mercaptometil-5-metil-hexanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{34}H_{41}N_3O_3S$, 572,29; observado: 572,2,
- (5-10) ácido 4'-{6-[(2-mercaptometil-3-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_3S$, 558,27; observado: 558,2,
- 15 (5-11) ácido 4'-{6-[(3-ciclopentil-2-mercaptometil-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{41}N_3O_3S$, 584,29; observado: 584,2,
- (5-12) ácido 4'-{6-[(3-ciclohexil-2-mercaptometil-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil} bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{36}H_{43}N_3O_3S$, 598,30; observado: 598,4,
- (5-13) ácido 4'-{6-[(2-mercaptometil-3-naftalén-1-il-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-il-metil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{39}N_3O_3S$, 642,27; observado: 642,2,
- 20 (5-14) ácido 4'-{6-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_3S$, 558,27; observado: 558,2,
- (5-15) ácido 4'-{6-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{36}H_{37}N_3O_3S$, 592,26; observado: 592,2,
- 25 (5-16) ácido 4'-{6-[(3-ciclopropil-2-mercaptometil-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilme-thil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{37}N_3O_3S$, 556,26; observado: 556,2,
- (5-17) ácido 4'-{6-[(*R*)-2-mercaptometil-3-metil-butirilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil} bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{37}N_3O_3S$, 544,26; observado: 544,2,
- (5-18) ácido 4'-{6-[(*S*)-2-mercaptometil-3-metil-butirilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{37}N_3O_3S$, 544,26; observado: 544,2,
- 30 (5-19) ácido 4'-{6-[(*S*)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{31}H_{35}N_3O_3S$, 530,24; observado: 530,2,
- (5-20) ácido 4'-{6-[(*R*)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{31}H_{35}N_3O_3S$, 530,24; observado: 530,2,
- 35 (5-21) ácido 4'-{6-[(*S*)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_3S$, 558,27; observado: 558,2,
- (5-22) ácido 4'-{6-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil} bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_3S$, 558,27; observado: 558,2,
- (5-23) ácido 4'-{6-[(*R*)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_3S$, 558,27; observado: 558,2,
- 40 (5-24) ácido 4'-{6-[(*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bi-fenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{37}N_3O_3S$, 544,26; observado: 544,2,
- (5-25) ácido 4'-{6-[(*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}biphe-nil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{302}H_{37}N_3O_3S$, 544,26; observado: 544,2,

(5-26) ácido 4'-[6-[[*(R)*-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil] bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₃H₃₉N₃O₃S, 558,27; observado: 558,2,

(5-27) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-ilmetil}amida de ácido (S)-2-mercapto-4-metilpentanoico, EM *m/z*: [M+H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₇OS, 568,28; observado: 568,2,

5 (5-28) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-ilmetil} amida de ácido (S)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{33}H_{39}N_7OS$, 582,29; observado: 582,2,

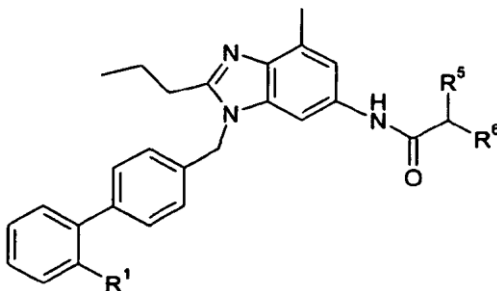
(5-29) {7-metil-2-propil-3-[2-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilme-tiil]-3H-benzoimidazol-5-ilmetil} amida de ácido (S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoic, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{39}N_7OS$, 582,29; observado: 582,2,

10 (5-30) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-ilmetil}amida de ácido (*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₇OS, 568,28; observado: 568,2,

(5-31) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilme-ti]l}-3H-benzoimidazol-5-ilmetil} amida de ácido (*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₃H₃₉N₇OS, 582,29; observado: 582,4.

EJEMPLO 6

15 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 6-1 a 6-21, que presentan las fórmulas siguientes:



Ej.	R ¹	R ⁵	R ⁶
6-1	-COOH	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
6-2	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
6-3	-COOH	-CH ₂ SH	bencilo
6-4	-COOH	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
6-5	-COOH	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
6-6	-COOH	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
6-7	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclopropilo
6-8	-COOH	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
6-9	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
6-10	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	bencilo
6-11	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
6-12	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
6-13	tetrazol-5-ilo	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

6-14	tetrazol-5-ilo	-SH	bencilo
6-15	tetrazol-5-ilo	-SH	-CH ₂ -ciclopropilo
6-16	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclopropilo
6-17	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
6-18	tetrazol-5-ilo	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
6-19	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
6-20	tetrazol-5-ilo	-SH	-CH ₂ Ch(C/3) ₂
6-21	tetrazol-5-ilo	-SH	bencilo

(6-1) ácido 4'-[6-((*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetilbifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₅N₃O₃S, 530,24; observado: 530,2,

5 (6-2) ácido 4'-[6-((*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₃O₃S, 544,26; observado: 544,2,

(6-3) ácido 4'-[6-((*S*)-2-bencil-3-mercaptopropionilamino)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₅H₃₅N₃O₃S, 578,24; observado: 578,4,

(6-4) ácido 4'-[6-((*S*)-2-mercaptopentanoilamino)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₀H₃₃N₃O₃S, 516,22; observado: 516,4,

10 (6-5) ácido 4'-[6-((*R*)-2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₅N₃O₃S, 530,24; observado: 530,4,

(6-6) ácido 4'-[6-((*S*)-2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₅N₃O₃S, 530,24; observado: 530,4,

15 (6-7) ácido 4'-[6-((*R*)-2-cyclopropilmetil-3-mercaptopropionilamino)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bi-fenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₅N₃O₃S, 542,24; observado: 542,6,

(6-8) ácido 4'-[6-((*R*)-2-mercaptopentanoilamino)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₄₁N₃O₃S, 548,29; observado: 548,2,

(6-9) ácido 4'-[6-((*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]biphe-nil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₃O₃S, 544,26; observado: 544,6,

20 (6-10) (S)-2-bencil-3-mercapto-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}propionamida, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₅H₃₅N₇O₃S, 602,26; observado: 602,6,

(6-11) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilme-thil]-3H-benzoimidazol-5-il}amida de ácido (S)-2-mercaptometil-4-metil-pentanoico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₇O₃S, 568,28; observado: 568,2,

25 (6-12) (*R*)-2-mercaptometil-3-metil-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}butiramida, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₅N₇O₃S, 554,26; observado: 554,2,

(6-13) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}amida de ácido (S)-2-mercapto-4-metilpentanoico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₅N₇O₃S, 554,26; observado: 554,2,

(6-14) (S)-2-mercapto-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}-fenilpropionamida, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₄H₃₃N₇O₃S, 588,25; observado: 588,2,

30 (6-15) (S)-3-cyclopropil-2-mercapto-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}propionamida, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₃N₇O₃S, 552,25; observado: 552,2,

(6-16) (*R*)-2-cyclopropilmetil-3-mercapto-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}propionamida, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₅N₇O₃S, 566,26; observado: 566,2,

(6-17) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilme-thil]-3H-benzoimidazol-5-il}amida de ácido (*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{37}N_7OS$, 568,28; observado: 568,2,

(6-18) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}amida de ácido (*S*)-2-mercaptopentanoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{30}H_{33}N_7OS$, 540,25; observado: 540,2,

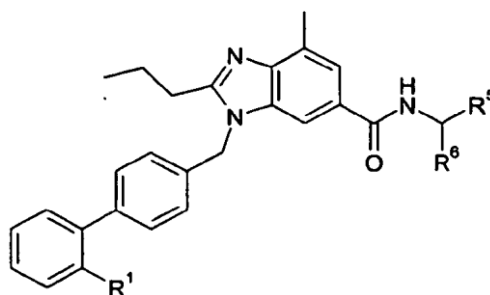
5 (6-19) (*S*)-2-mercaptometil-3-metil-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}butiramida, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{31}H_{35}N_7OS$, 554,26; observado: 554,2,

(6-20) {7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}amida de ácido (*R*)-2-mercaptopentanoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{31}H_{35}N_7OS$, 554,26; observado: 554,2,

10 (6-21) (*R*)-2-mercapto-N-{7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-il}-3-fenilpropionamida, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{34}H_{33}N_7OS$, 588,25; observado: 588,2,

EJEMPLO 7

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 7-1 a 7-138, que presentan las fórmulas siguientes:



15

Ej.	R ¹	R ⁵	R ⁶
7-1	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ -C(O)N(OH)H	bencilo
7-2	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SC(O)CH ₃	bencilo
7-3	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-4	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₃	bencilo
7-5	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ N(OH)C(O)H	bencilo
Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
7-6	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ N(OH)C(O)CH ₃	bencilo
7-7	-COOH	-CH ₂ N(OH)C(O)H	bencilo
7-8	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-9	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-10	-C(O)OC(CH ₃) ₃	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
7-11	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-12	-COOH	-CH ₂ N(OH)C(O)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-13	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ N(OH)C(O)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-14	-C(O)OCH ₃	-CH ₂ SH	bencilo

7-15	-COOH	-CH ₂ SC(O)-fenilo	bencilo
7-16	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH ₂ CH ₃	bencilo
7-17	-COOH	-CH ₂ -SC(O)-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	bencilo
7-18	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH(CH ₃) ₂	bencilo
7-19	-COOH	-CH ₂ -SC(O)-CH ₂ -ciclopentilo	bencilo
7-20	-COOH	-CH ₂ SC(O)-ciclohexilo	bencilo
7-21	-COOH	-CH ₂ SC(O)-ciclopentilo	bencilo
7-22	-COOH	-CH ₂ SC(O)-C(CH ₃) ₃	bencilo
7-23	-C(O)OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
7-24	-C(O)O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
7-25	-C(O)O-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ SH	bencilo
7-26	-C(O)O-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
7-27	-C(O)O-3-chlorobencilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-28	-C(O)O-4-methylbencilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-29	-C(O)O-2,6-difluorobencilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-30	-C(O)O-3-methoxybencilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-31	-C(O)O-bencilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-32	-C(O)O-3-fluorobencilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-33	-C(O)O-4-chlorobencilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-34	-C(O)O-CH(CH ₃)-OC(O)O-ciclohexilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-35	-C(O)O-CH(CH ₃)-OC(O)O-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ SH	bencilo
7-36	-COOH	-CH ₂ -SC(O)OCH ₂ CH ₃	bencilo
7-37	-C(O)O-CH(CH ₃)-OC(O)O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
7-38		-CH ₂ SH	bencilo

Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
7-39	-COOH	-CH ₂ -SC(O)CH(NH ₂)CH(CH ₃) ₂	bencilo
7-40	-COOH	-CH ₂ SC(O)-2-pirrolidina	bencilo
7-41	-COOH	-CH ₂ SH	4-fluorobencilo
7-42	-COOH	-CH ₂ SH	4-chlorobencilo
7-43	-COOH	-CH ₂ SH	3-fluorobencilo
7-44	-COOH	-CH ₂ SH	4-methylbencilo
7-45	-COOH	-CH ₂ SH	4-bromobencilo

7-46	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -tiofén-2-ilo
7-47	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclohexilo
7-48	-COOH	-CH ₂ SH	2-fluorobencilo
7-49	-COOH	-CH ₂ SC(O)-2-piridina	bencilo
7-50	-COOH	-CH ₂ SC(O)-4-piridina	bencilo
7-51	-COOH	-CH ₂ SC(O)-3-piridina	bencilo
7-52	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₂ -morfolín-4-ilo	bencilo
7-53	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₂ -4-metilopiperazín-1-ilo	bencilo
7-54	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₂ -morfolín-4-ilo	bencilo
7-55	-C(O)O(CH ₂) ₃ -morfolín-4-ilo	-CH ₂ SH	bencilo
7-56	-COOH	-CH ₂ SH	3-clorobencilo
7-57	-COOH	-CH ₂ SH	3,5-difluorobencilo
7-58	-COOH	-CH ₂ SH	2,4-diclorobencilo
7-59	-COOH	-CH ₂ SH	2-clorobencilo
7-60	-COOH	-CH ₂ SH	2-trifluoro-metilbencilo
7-61	-C(O)O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-62	-COOH	-CH ₂ SC(O)-2-piridina	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-63	-COOH	-CH ₂ SC(O)-4-piridina	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-64	-COOH	-CH ₂ SC(O)-3-piridina	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-65	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₂ -morfolín-4-ilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-66	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₂ -4-metilpiperazín-1-ilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-67	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₃ -morfolín-4-ilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-68	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₂ -morfolín-4-ilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-69	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₂ -OC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-70	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-71	-COOH	-CH ₂ SC(O)-bencilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-72	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-73	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-74	-COOH	-CH ₂ SC(O)-ciclopentilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
7-75	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₂ -ciclopentilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

ES 2 401 677 T3

7-76	-COOH	-CH ₂ SC(O)-ciclohexilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-77	-COOH	-CH ₂ SC(O)C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-78	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-bencilo	bencilo
7-79	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	bencilo
7-80	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	bencilo
7-81	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ SCH ₃	bencilo
7-82	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH(OH)(CH ₃)	bencilo
7-83	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-4-hydroxybencilo	bencilo
7-84	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-C(CH ₃) ₃	bencilo
7-85	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ CH ₃	bencilo
7-86	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ CH ₃	bencilo
7-87	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-(CH ₂) ₃ CH ₃	bencilo
7-88	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ -ciclohexilo	bencilo
7-89	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ -ciclobutilo	bencilo
7-90	-COOH		bencilo
7-91	-COOH		bencilo
7-92	-COOH		bencilo
7-93	-COOH	-CH ₂ SC(O)-2-aminofenilo	bencilo
7-94	-COOH	-CH ₂ SC(O)-3-aminofenilo	bencilo
7-95	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-bencilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-96	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-97	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-98	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-99	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-4-hidroxibencilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-100	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-101	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-102	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ -ciclohexilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-103	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH ₂ -ciclobutilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
7-104	-COOH		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-105	-COOH		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-106	-COOH		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

7-107	-COOH	-CH ₂ SC(O)-tetrahidrofuran-2-ilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-108	-COOH	-CH ₂ SC(O)-2-aminofenilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-109	-COOH	-CH ₂ SC(O)-3-aminofenilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-110	-COOH	-CH ₂ SC(O)-4-aminofenilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-111	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-112	-COOH	-CH ₂ SC(O)-2-pirrolidina	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-113	-COOH	-CH ₂ SH	2-fluorobencilo
7-114	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	bencilo
7-115	-COOH	-CH ₂ SC(O)-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	bencilo
7-116	-COOH	-CH ₂ SC(O)-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	bencilo
7-117	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH ₂ -2-metilopiperidin-1-ilo	bencilo
7-118	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH ₂ -3-metilopiperidin-1-ilo	bencilo
7-119	-COOH	-CH ₂ SC(O)-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-120	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH ₂ -2-piperidin-1-ilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-121	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₂ COOH	bencilo
7-122	-COOH	-CH ₂ SC(O)-4-carboxifenilo	bencilo
7-123	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH(NH ₂)(CH ₂) ₂ COOH	bencilo
7-124	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH ₂ CH(NH ₂)COOH	bencilo
7-125	-COOH	-CH ₂ SC(O)-3-carboxifenilo	bencilo
7-126	-COOH	-CH ₂ SC(O)(CH ₂) ₂ COOH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-127	-COOH	-CH ₂ SC(O)-3-carboxifenilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-128	-COOH	-CH ₂ SC(O)-4-carboxifenilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-129	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ COOH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-130	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-131	-COOH	-CH ₂ -N(OH)C(O)H	3-fluorobencilo
7-132	-COOH	-CH ₂ -N(OH)C(O)H	2-fluorobencilo

Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
7-133	-COOH	-CH ₂ -N(OH)C(O)H	4-metilobencilo
7-134	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH(NH ₂)-CH ₂ COOH	bencilo
7-135	-COOH	-CH ₂ SC(O)-(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)-COOH	bencilo
7-136	-COOH	-CH ₂ SC(O)-(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)-COOH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7-137	-COOH	-CH ₂ SC(O)-CH(NH ₂)-CH ₂ COOH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

7-138	-COOH	-CH ₂ SC(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
-------	-------	--	--

- (7-1) ((*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoetil)amida de ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₆N₈O₃, 629,29; observado: 629,6,
- 5 (7-2) S-[(*R*)-2-({7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carbonil}amino)-3-fenilpropil] éster de ácido tioacético, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₇H₃₇N₇O₂S, 644,27; observado: 644,3,
- (7-3) ((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetil)amida de ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₅H₃₅N₇OS, 602,26; observado: 602,6,
- (7-4) ácido 4'-[6-((*R*)-2-acetilsulfanil-1-benciletilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₇H₃₇N₃O₄S, 620,25; observado: 620,8,
- 10 (7-5) [(*R*)-1-bencil-2-(formilhidroxiamino)etil]amida de ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₆N₈O₃, 629,29; observado: 629,6,
- (7-6) [(*R*)-2-(acetilhidroxiamino)-1-benciletil]amida de ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₇H₃₈N₈O₃, 643,31; observado: 643,5,
- 15 (7-7) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-(formilhidroxiamino)etilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₆N₄O₅, 605,27; observado: 605,6,
- (7-8) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metil-butil)-amida de ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₇OS, 568,28; observado: 568,6,
- (7-9) ((*S*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₇OS, 568,28; observado: 568,6,
- 20 (7-10) t-butil éster de ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoil-etilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₄N₄O₅, 661,33; observado: 661,4,
- (7-11) ácido 4'-[6-((*R*)-1-mercaptometil-3-metil-butilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₇N₃O₃S, 544,26; observado: 544,4,
- 25 (7-12) ácido {(*R*)-1-[(formilhidroxiamino)metil]-3-metil-butilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₃H₃₈N₄O₅, 571,28; observado: 571,6,
- (7-13) {(*R*)-1-[(formilhidroxiamino)metil]-3-metilbutil}amida de ácido 7-metil-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₃H₃₈N₈O₃, 595,31; observado: 595,5,
- (7-14) metil-éster de ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₇N₃O₃S, 592,26; observado: 592,8,
- 30 (7-15) ácido 4'-[6-((*R*)-2-benzoilsulfanil-1-benciletilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₂H₃₉N₃O₄S, 682,27; observado: 682,2,
- (7-16) ácido 4-[6-((*R*)-1-bencil-2-propionilsulfanil-etilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₈H₃₉N₃O₄S, 634,27; observado: 634,2,
- 35 (7-17) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-(3-metil-butirilsulfanil)etilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₃N₃O₄S, 662,30; observado: 662,2,
- (7-18) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-isobutirilsulfaniletalcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₁N₃O₄S, 648,28; observado: 648,2,
- (7-19) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-(2-cyclopentilacetilsulfanil)etilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₂H₄₅N₃O₄S, 688,31; observado: 688,2,
- 40 (7-20) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-cyclohexanocarbonilsulfaniletalcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₂H₄₅N₃O₄S, 688,31; observado: 688,2,
- (7-21) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-cyclopentanecarbonilsulfaniletalcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₃N₃O₄S, 674,30; observado: 674,2,

- (7-22) ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-(2,2-dimetilpropionilsulfanil)etil-carbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{43}N_3O_4S$, 662,30; observado: 662,2,
- (7-23) etil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-Bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{37}H_{39}N_3O_3S$, 606,27; observado: 606,6,
- 5 (7-24) propil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-Bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{38}H_{41}N_3O_3S$, 620,29; observado: 620,2,
- (7-25) isobutil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-Bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{43}N_3O_3S$, 634,30; observado: 634,2,
- 10 (7-26) butil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{43}N_3O_3S$, 634,30; observado: 634,2,
- (7-27) clorobencil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{42}H_{40}ClN_3O_3S$, 702,25; observado: 702,2,
- (7-28) metilbencil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{43}N_3O_3S$, 682,30; observado: 682,2,
- 15 (7-29) 2,6-difluorobencil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{42}H_{39}F_2N_3O_3S$, 704,27; observado: 704,2,
- (7-30) 3-metoxibencil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{43}N_3O_4S$, 698,30; observado: 698,2,
- 20 (7-31) bencil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{42}H_{41}N_3O_3S$, 668,29; observado: 668,2,
- (7-32) fluorobencil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{42}H_{40}FN_3O_3S$, 686,28; observado: 686,2,
- (7-33) 4-clorobencil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{42}H_{40}ClN_3O_3S$, 702,25; observado: 702,4,
- 25 (7-34) 1-cyclohexiloxycarboniloxietil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{44}H_{49}N_3O_6S$, 748,33; observado: 748,0,
- (7-35) 1-isopropoxycarboniloxietil éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{41}H_{45}N_3O_6S$, 708,30 ; observado: 708,4,
- 30 (7-36) ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-ethoxycarbonilsulfanileticarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{38}H_{39}N_3O_5S$, 650,26; observado: 650,2,
- (7-37) 1-etoxycarboniloxietil-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{43}N_3O_6S$, 694,29; observado: 694,0,
- 35 (7-38) 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofurán-1-il-éster de ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{39}N_3O_5S$, 710,26; observado: 710,8,
- (7-39) ácido 4'-[6-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metilbutirilsulfanil)-1-bencil-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{44}N_4O_4S$, 677,31; observado: 677,4,
- 40 (7-40) ácido 4'-[6-[(R)-1-bencil-2-((S)-pyrrolidine-2-carbonilsulfanil)etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{42}N_4O_4S$, 675,29; observado: 675,6,
- (7-41) ácido 4'-[6-[(R)-2-(4-fluorofenil)-1-mercaptometileticarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}FN_3O_3S$, 596,23; observado: 596,4,
- 45 (7-42) ácido 4'-[6-[(R)-2-(4-chlorofenil)-1-mercaptometileticarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,3,

- (7-43) ácido 4'-[6-[(*R*)-2-(3-fluorofenil)-1-mercaptometiletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}FN_3O_3S$, 596,23; observado: 596,4,
- (7-44) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-mercaptometil-2-*p*-toliletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{36}H_{37}N_3O_3S$, 592,26; observado: 592,5,
- 5 (7-45) ácido 4'-[6-[(*R*)-2-(4-bromofenil)-1-mercaptometiletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}BrN_3O_3S$, 656,15; observado: 658,3 (efecto isotópico +2 debido al bromuro),
- (7-46) ácido 4'-[6-[(*R*)-2-mercapto-1-tiofén-2-ilmetiletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{33}H_{33}N_3O_3S_2$, 584,20; observado: 584,0,
- 10 (7-47) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-cyclohexilmetil-2-mercaptoetilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{41}N_3O_3S$, 584,29; observado: 584,4,
- (7-48) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-(2-fluorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}FN_3O_3S$, 596,23; observado: 596,6,
- (7-49) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-bencil-2-(piridín-2-carbonilsulfanil)etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{41}H_{38}N_4O_4S$, 683,26; observado: 683,2,
- 15 (7-50) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-bencil-2-(piridín-4-carbonilsulfanil)etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{41}H_{38}N_4O_4S$, 683,26; observado: 683,2,
- (7-51) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-bencil-2-(piridín-3-carbonilsulfanil)etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{41}H_{38}N_4O_4S$, 683,26; observado: 683,2,
- 20 (7-52) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-bencil-2-(3-morfolín-4-ilpropionil-sulfanil)etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{42}H_{46}N_4O_5S$, 719,32; observado: 719,2,
- (7-53) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-bencil-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propionil-sulfanil]etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{49}N_5O_4S$, 732,35; observado: 732,4,
- 25 (7-54) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-bencil-2-(2-morfolín-4-ilacetilsulfanil)etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{41}H_{44}N_4O_5S$, 705,30; observado: 705,2,
- (7-55) 3-morfolín-4-il-propil-éster de ácido 4'-[6-[(*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{42}H_{48}N_4O_4S$, 705,34; observado: 705,8,
- 30 (7-56) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-(3-clorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,4,
- (7-57) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{33}F_2N_3O_3S$, 614,22; observado: 614,4,
- (7-58) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-(2,4-dichlorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{33}Cl_2N_3O_3S$, 646,16; observado: 646,4,
- 35 (7-59) ácido 4'-[6-[(*R*)-1-(2-chlorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,2,
- (7-60) ácido 4'-[6-[(*R*)-2-mercapto-1-(2-trifluorometilbencil)etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{36}H_{34}F_3N_3O_3S$, 646,23; observado: 646,6,
- 40 (7-61) propil-éster de ácido 4'-[6-[(*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{43}N_3O_3S$, 586,30; observado: 586,2,
- (7-62) ácido 4'-[4-metil-6-[(*R*)-3-metil-1-(piridín-2-carbonilsulfanilmetil)butilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{38}H_{40}N_4O_4S$, 649,28; observado: 649,2,
- (7-63) ácido 4'-[4-metil-6-[(*R*)-3-metil-1-(piridín-4-carbonilsulfanilmetil)butilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{38}H_{40}N_4O_4S$, 649,28; observado: 649,2,
- 45

- (7-64) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-(piridín-3-carbonilsulfanilmetil)butilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₈H₄₀N₄O₄S, 649,28; observado: 649,2,
- (7-65) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-(3-morfolín-4-il-propionilsulfanilmetil)-butilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₈N₄O₅S, 685,33; observado: 685,4,
- 5 (7-66) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propionilsulfanil-metil]-butilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₀H₅₁N₅O₄S, 698,37; observado: 698,4,
- (7-67) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-(4-morfolín-4-il-butirilsulfanilmetil)-butilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₀H₅₀N₄O₅S, 699,35; observado: 699,4,
- 10 (7-68) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-(2-morfolín-4-il-acetilsulfanilmetil)-butilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₈H₄₆N₄O₅S, 671,32; observado: 671,2,
- (7-69) ácido 4'-{6-[(R)-1-(2-acetoxi-acetilsulfanilmetil)-3-metil-butilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₆H₄₁N₃O₆S, 644,27; observado: 644,2,
- (7-70) ácido 4'-{6-[(R)-1-acetilsulfanilmetil-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₄H₃₉N₃O₄S, 586,27; observado: 586,2,
- 15 (7-71) ácido 4'-{6-[(R)-1-benzoilsulfanilmetil-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₁N₃O₄S, 648,28; observado: 648,2,
- (7-72) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-propionilsulfanilmetilbutilcarbamoil]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₅H₄₁N₃O₄S, 600,28; observado: 600,2,
- 20 (7-73) ácido 4'-{6-[(R)-1-butirilsulfanilmetil-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₆H₄₃N₃O₄S, 614,30; observado: 614,2,
- (7-74) ácido 4'-{6-[(R)-1-cyclopentanecarbonilsulfanilmetil-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₈H₄₅N₃O₄S, 640,31; observado: 640,2,
- (7-75) ácido 4'-{6-[(R)-1-(2-cyclopentilacetilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₇N₃O₄S, 654,33; observado: 654,4,
- 25 (7-76) ácido 4'-{6-[(R)-1-cyclohexanecarbonilsulfanilmetil-3-metil-butilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₇N₃O₄S, 654,33; observado: 654,2,
- (7-77) ácido 4'-{6-[(R)-1-(2,2-dimetil-propionilsulfanilmetil)-3-metil-butilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₇H₄₅N₃O₄S, 628,31; observado: 628,2,
- 30 (7-78) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilsulfanil)-1-benciletil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₄H₄₄N₄O₄S, 725,31; observado: 725,2,
- (7-79) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilsulfanil)-1-benciletil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₆N₄O₄S, 691,32; observado: 691,4,
- (7-80) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-4-metilpentariloilsulfanil)-1-benciletil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₆N₄O₄S, 691,32; observado: 691,4,
- 35 (7-81) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-4-metilsulfanilbutirilsulfanil)-1-benciletil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico: EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₄N₄O₄S₂, 709,28; observado: 709,2,
- (7-82) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-3-hidroxibutirilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₂N₄O₅S, 679,29; observado: 679,2,
- 40 (7-83) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propionilsulfanil)-1-bencil-etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₄H₄₄N₄O₅S, 741,30; observado: 741,2,
- (7-84) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutirilsulfanil)-1-benciletil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₆N₄O₄S, 691,32; observado: 691,4,
- 45

- (7-85) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-aminobutirilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₂N₄O₄S, 663,29; observado: 663,2,
- (7-86) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-aminopentanoilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₄N₄O₄S, 677,31; observado: 677,4,
- 5 (7-87) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-aminohexanoilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₆N₄O₄S, 691,32; observado: 691,4,
- (7-88) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-3-cyclohexilpropionilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₄H₅₀N₄O₄S, 731,36; observado: 731,4,
- 10 (7-89) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-3-cyclobutilpropionilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₂H₄₆N₄O₄S, 703,32; observado: 703,4,
- (7-90) ácido 4'-{6-[(R)-2-(1-aminocyclobutanecarbonilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₂N₄O₄S, 675,29; observado: 675,2,
- (7-91) ácido 4'-{6-[(R)-2-(1-aminociclopentanocarbonilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₄N₄O₄S, 689,31; observado: 689,2,
- 15 (7-92) ácido 4'-{6-[(R)-2-(1-aminociclohexanocarbonilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₂H₄₆N₄O₄S, 703,32; observado: 703,2,
- (7-93) ácido 4'-{6-[(R)-2-(2-aminobenzoilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₂H₄₀N₄O₄S, 697,28; observado: 697,2,
- 20 (7-94) ácido 4'-{6-[(R)-2-(3-aminobenzoilsulfanil)-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₂H₄₀N₄O₄S, 697,28; observado: 697,2,
- (7-95) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-3-fenilpropionilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₆N₄O₄S, 691,32; observado: 691,4,
- (7-96) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-3-metilpentanoilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₈H₄₈N₄O₄S, 657,34; observado: 657,4,
- 25 (7-97) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-4-metilpentanoilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₈H₄₈N₄O₄S, 657,34; observado: 657,4,
- (7-98) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-4-metilsulfanilbutirilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₇H₄₆N₄O₄S₂, 675,30; observado: 675,2,
- 30 (7-99) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propionilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₆N₄O₅S, 707,32; observado: 707,2,
- 35 (7-100) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetil-butirilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₈H₄₈N₄O₄S, 657,34; observado: 657,4,
- (7-101) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-aminobutirilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₆H₄₄N₄O₄S, 629,31; observado: 629,2,
- 40 (7-102) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-3-cyclohexilpropionilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₄₁H₅₂N₄O₄S, 697,37; observado: 697,4,
- (7-103) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-3-cyclobutil-propionilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₈N₄O₄S, 669,34; observado: 669,4,
- 45 (7-104) ácido 4'-{6-[(R)-1-(1-aminocyclobutanecarbonilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₇H₄₄N₄O₄S, 641,31; observado: 641,2,

- (7-105) ácido 4'-{6-[(R)-1-(1-aminociclopentanocarbonilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{38}H_{46}N_4O_4S$, 655,32; observado: 655,4,
- 5 (7-106) ácido 4'-{6-[(R)-1-(1-aminociclohexanocarbonilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{48}N_4O_4S$, 669,34; observado: 669,4,
- (7-107) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-((S)-tetrahydrofuran-2-carbonilsulfanil-metil)-butilcarbamoi]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{37}H_{43}N_3O_5S$, 642,29; observado: 642,2,
- 10 (7-108) ácido 4'-{6-[(R)-1-(2-aminobenzoilsulfanilmetil)-3-metil-butilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{42}N_4O_4S$, 663,29; observado: 663,2,
- (7-109) ácido 4'-{6-[(R)-1-(3-aminobenzoilsulfanilmetil)-3-metil-butilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{42}N_4O_4S$, 663,29; observado: 663,2,
- 15 (7-110) ácido 4'-{6-[(R)-1-(4-aminobenzoilsulfanilmetil)-3-metil-butilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{42}N_4O_4S$, 663,29; observado: 663,2,
- (7-111) ácido 4'-{6-[(R)-1-((S)-2-amino-3-metilbutirilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{37}H_{46}N_4O_4S$, 643,32; observado: 643,4,
- (7-112) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-((S)-pirrolidín-2-carbonilsulfanilmetil)-butilcarbamoi]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{37}H_{44}N_4O_4S$, 641,31; observado: 641,2,
- 20 (7-113) ácido 2-(5-{6-[(R)-1-(2-fluorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}-pyridin-2-il)benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{34}H_{33}FN_4O_3S$, 597,23; observado: 597,6,
- (7-114) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-(2-dimetilaminoacetilsulfanil)-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{42}N_4O_4S$, 663,29; observado: 663,2,
- 25 (7-115) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-(3-dimetilaminopropionilsulfanil)-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{44}N_4O_4S$, 677,31; observado: 676,2,
- (7-116) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-(4-dimetilaminobutirilsulfanil)-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M+H^+]$ calculado para $C_{41}H_{46}N_4O_4S$, 691,32; observado: 691,4,
- (7-117) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-[2-(2-metilpiperidin-1-il)-acetilsulfanil]-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{48}N_4O_4S$, 717,34; observado: 717,4,
- 30 (7-118) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-[2-(3-metilpiperidin-1-il)-acetilsulfanil]-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{48}N_4O_4S$, 717,34; observado: 717,4,
- (7-119) ácido 4'-{6-[(R)-1-(4-dimetilaminobutirilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{38}H_{48}N_4O_4S$, 657,34; observado: 657,4,
- 35 (7-120) ácido 4'-{4-metil-6-[(R)-3-metil-1-(2-piperidin-1-il-acetilsulfanilmetil)-butilcarbamoi]-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{48}N_4O_4S$, 669,34; observado: 669,4,
- (7-121) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-(3-carboxipropionilsulfanil)etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{39}N_3O_6S$, 678,26; observado: 678,2,
- (7-122) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-(4-carboxibenzoilsulfanil)etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{39}N_3O_6S$, 726,26; observado: 726,2,
- 40 (7-123) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-2-amino-4-carboxibutirilsulfanil)-1-bencil-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{40}H_{42}N_4O_6S$, 707,28; observado: 707,2,
- (7-124) ácido 4'-{6-[(R)-2-((S)-3-amino-3-carboxipropionilsulfanil)-1-bencil-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{39}H_{40}N_4O_6S$, 693,27; observado: 693,2,
- 45 (7-125) ácido 4'-{6-[(R)-1-bencil-2-(3-carboxibenzoilsulfanil)-etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{43}H_{39}N_3O_6S$, 726,26; observado: 726,2,

- (7-126) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(3-carboxipropionilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₄₁N₃O₆S, 644,27; observado: 644,2,

(7-127) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(3-carboxibenzoilsulfanilmetil)-3-metil-butilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₁N₃O₆S, 692,27; observado: 692,2,

5 (7-128) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(4-carboxibenzoilsulfanilmetil)-3-metil-butilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₁N₃O₆S, 692,27; observado: 692,2,

(7-129) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(*S*)-2-amino-4-carboxibutirilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₇H₄₄N₄O₆S, 673,30; observado: 673,2,

10 (7-130) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(*S*)-3-amino-3-carboxipropionilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₄₂N₄O₆S, 659,28; observado: 659,2,

(7-131) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(3-fluorobencil)-2-(formilhidroxiamino)etilcarbamoil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₅FN₄O₅, 623,26; observado: 623,2,

(7-132) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(2-fluorobencil)-2-(formilhidroxiamino)etilcarbamoil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₅FN₄O₅, 623,26; observado: 623,2,

15 (7-133) ácido 4'-{6-[(*R*)-2-(formilhidroxiamino)-1-(4-metilbencil)etilcarbamoil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₇H₃₈N₄O₅, 619,28; observado: 619,2,

(7-134) ácido 4'-{6-[(*R*)-2-(*S*)-2-amino-3-carboxipropionilsulfanil]-1-benciletil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₉H₄₀N₄O₆S, 693,27; observado: 693,2,

20 (7-135) ácido 4'-{6-[(*R*)-2-(*S*)-4-amino-4-carboxibutirilsulfanil]-1-benciletilcarbamoil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₀H₄₂N₄O₆S, 707,28; observado: 707,6,

(7-136) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(*S*)-4-amino-4-carboxibutirilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₇H₄₄N₄O₆S, 673,30; observado: 673,6,

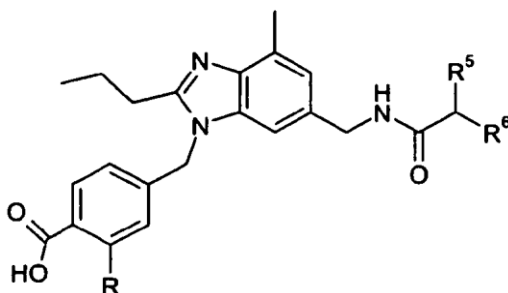
25 (7-137) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(*R*)-2-amino-3-carboxipropionilsulfanilmetil)-3-metilbutil-carbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₄₂N₄O₆S, 659,28; observado: 659,6,

(7-138) ácido 4'-{6-[(*R*)-1-(2-dimetilaminoacetilsulfanilmetil)-3-metilbutilcarbamoil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₄₄N₄O₄S, 629,31; observado: 629,8.

30

EJEMPLO 8

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 8-1 a 8-50, que presentan las fórmulas siguientes:



Ej.	R	R ⁵	R ⁶
8-1	H	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

8-2	H	-CH ₂ -SH	bencilo
8-3	H	-CH ₂ -SH	-CH ₂ -ciclopropilo
8-4	H	-SH	bencilo
8-5	H	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-6	H	-CH ₂ -SH	-(CH ₂) ₃ CH ₃
8-7	H	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8-8	H	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8-9	H	-CH ₂ -SH	-CH(CH ₃) ₂
8-10	Br	-CH ₂ -SH	-CH ₂ -ciclohexilo
8-11	Br	-SH	-CH ₂ dH(CH ₃) ₂
8-12	Br	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
8-13	Br	-SH	-(CH ₂) ₂ CF ₃
8-14	Br	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-15	Br	-CH ₂ -SH	-CH(CH ₃) ₂
8-16	Br	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8-17	Br	-SH	bencilo
8-18	Br	-CH ₂ -SH	bencilo
8-19	Br	-CH ₂ -SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8-20	Br	-CH ₂ -SH	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
8-21	Br	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Ex.	R	R ^b	R ^b
8-22	Br	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
8-23	Br	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8-24	Br	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-25	H	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-26	H	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
8-27	H	-SH	-(CH ₂) ₂ CF ₃
8-28	H	-SH	-(CH ₂) ₃ CF ₃
8-29	H	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-30	H	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-31	H	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-32	H	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
8-33	Br	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

8-34	F	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-35	F	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
8-36	F	-SH	-(CH ₂) ₂ CF ₃
8-37	F	-SH	-(CH ₂) ₃ CF ₃
8-38	F	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8-39	F	-CH ₂ -SH	-(CH ₂) ₃ CH ₃
8-40	F	-CH ₂ -SH	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
8-41	F	-CH ₂ -SH	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
8-42	F	-CH ₂ -SH	-CH ₂ -ciclopentilo
8-43	F	-CH ₂ -SH	-CH ₂ -ciclohexilo
8-44	F	-CH ₂ -SH	bencilo
8-45	F	-SH	bencilo
8-46	F	-CH ₂ -SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-47	F	-CH ₂ -SH	-CH(CH ₃) ₂
8-48	F	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8-49	F	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
8-50	F	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

(8-1) ácido 4-{6-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₂₇H₃₅N₃O₃S, 482,24; observado: 482,2,

5 (8-2) ácido 4-{6-[(2-mercaptometil-3-phenilpropionilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₀H₃₃N₃O₃S, 516,22; observado: 516,2,

(8-3) ácido 4-{6-[(3-ciclopropil-2-mercaptometil-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₂₇H₃₃N₃O₃S, 480,22; observado: 480,2,

(8-4) ácido 4-{6-[(S)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₂₉H₃₁N₃O₃S, 502,21; observado: 502,2,

10 (8-5) ácido 4-{6-[(2-hidroxicarbamoil-3-phenilpropionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₀H₃₂N₄O₅, 529,24; observado: 529,2,

(8-6) ácido 4-{6-[(2-mercaptometil-hexanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₂₇H₃₅N₃O₃S, 482,24; observado: 482,2,

15 (8-7) ácido 4-{6-[(R)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₂₅H₃₁N₃O₃S, 454,21; observado: 454,2,

(8-8) ácido 4-{6-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₂₅H₃₁N₃O₃S, 454,21; observado: 454,2,

(8-9) ácido 4-{6-[(S)-2-mercaptometil-3-metil-butirilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoic, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃S, 468,22; observado: 468,2,

20 (8-10) ácido 2-bromo-4-{6-[(3-ciclohexil-2-mercaptometil-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : [M + H⁺] calculado para C₃₀H₃₈BrN₃O₃S, 600,18; observado: 601,2,

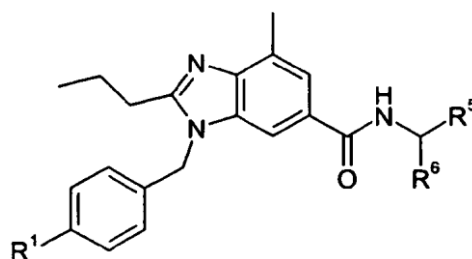
- (8-11) ácido 2-bromo-4-{6-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{32}BrN_3O_3S$, 546,13; observado: 547,2,
- (8-12) ácido 2-bromo-4-{6-[(S)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}BrN_3O_3S$, 560,15; observado: 561,2,
- 5 (8-13) ácido 2-bromo-4-{4-metil-2-propil-6-[(5,5,5-trifluoro-2-mercaptopentanoil-amino)metil]-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{27}BrF_3N_3O_3S$, 586,09; observado: 587,2,
- (8-14) ácido 2-bromo-4-{6-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}BrN_3O_3S$, 560,15; observado: 561,2,
- 10 (8-15) ácido 2-bromo-4-{6-[(S)-2-mercaptometil-3-metil-butirilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{32}BrN_3O_3S$, 546,13; observado: 547,2,
- (8-16) ácido 2-bromo-4-{6-[(S)-2-mercaptopentanoilamino]metil}-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{30}BrN_3O_3S$, 532,12; observado: 533,2,
- (8-17) ácido 2-bromo-4-{6-[(S)-2-mercapto-3-phenilpropionilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{29}H_{30}BrN_3O_3S$, 580,12; observado: 581,2,
- 15 (8-18) ácido 2-bromo-4-{6-[(2-mercaptometil-3-phenilpropionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{30}H_{32}BrN_3O_3S$, 594,13; observado: 595,2,
- (8-19) ácido 2-bromo-4-{6-[(2-mercaptometilhexanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}BrN_3O_3S$, 560,15; observado: 561,2,
- 20 (8-20) ácido 2-bromo-4-{6-[(2-mercaptometil-5-metilhexanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{28}H_{36}BrN_3O_3S$, 574,17; observado: 575,2,
- (8-21) ácido 2-bromo-4-{6-[(R)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{32}BrN_3O_3S$, 546,13; observado: 547,2,
- (8-22) ácido 2-bromo-4-{6-[(R)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}BrN_3O_3S$, 560,15; observado: 561,2,
- 25 (8-23) ácido 2-bromo-4-{6-[(R)-2-mercaptopentanoilamino]metil}-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{30}BrN_3O_3S$, 532,12; observado: 533,2,
- (8-24) ácido 2-bromo-4-{6-[(R)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}BrN_3O_3S$, 560,15; observado: 561,2,
- 30 (8-25) ácido 4-{6-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_3S$, 468,22; observado: 468,2,
- (8-26) ácido 4-{6-[(S)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_3S$, 482,24; observado: 482,2,
- (8-27) ácido 4-{4-metil-2-propil-6-[(5,5,5-trifluoro-2-mercaptopentanoilamino)metil]-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{28}F_3N_3O_3S$, 508,18; observado: 508,2,
- 35 (8-28) ácido 4-{4-metil-2-propil-6-[(6,6,6-trifluoro-2-mercaptohexanoilamino)metil]-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3S$, 522,20; observado: 522,2,
- (8-29) ácido 4-{6-[(R)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_3S$, 468,22; observado: 468,2,
- 40 (8-30) ácido 4-{6-[(R)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_3S$, 482,24; observado: 482,2,
- (8-31) ácido 4-{6-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_3S$, 482,24; observado: 482,2,
- (8-32) ácido 4-{6-[(R)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino]metil}-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_3S$, 482,24; observado: 482,2,

- (8-33) 2-bromo-4-{6-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico acid, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}BrN_3O_3S$, 560,15; observado: 561,2,
- (8-34) ácido 2-fluoro-4-{6-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}FN_3O_3S$, 500,23; observado: 500,2,
- 5 (8-35) ácido 2-fluoro-4-{6-[(S)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}FN_3O_3S$, 500,23; observado: 500,2,
- (8-36) ácido 2-fluoro-4-{4-metil-2-propil-6-[(5,5,5-trifluoro-2-mercaptopentanoilamino)-metil]benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3S$, 526,17; observado: 526,2,
- 10 (8-37) ácido 2-fluoro-4-{4-metil-2-propil-6-[(6,6,6-trifluoro-2-mercaptohexanoilamino)-metil]benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{29}F_4N_3O_3S$, 540,19; observado: 540,2,
- (8-38) ácido 2-fluoro-4-{6-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{30}FN_3O_3S$, 472,20; observado: 472,2,
- (8-39) ácido 2-fluoro-4-{6-[(2-mercaptometil-hexanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}FN_3O_3S$, 500,23; observado: 500,2,
- 15 (8-40) ácido 2-fluoro-4-{6-[(2-mercaptometil-5-metil-hexanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{28}H_{36}FN_3O_3S$, 514,25; observado: 514,2,
- (8-41) ácido 2-fluoro-4-{6-[(2-mercaptometil-3-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}FN_3O_3S$, 500,23; observado: 500,2,
- 20 (8-42) ácido 4-{6-[(3-cyclopentil-2-mercaptometil-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{29}H_{36}FN_3O_3S$, 526,25; observado: 526,2,
- (8-43) ácido 4-{6-[(3-cyclohexil-2-mercaptometil-propionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{30}H_{38}FN_3O_3S$, 540,26; observado: 540,2,
- (8-44) 2-fluoro-4-{6-[(2-mercaptometil-3-phenilpropionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico acid, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{30}H_{32}FN_3O_3S$, 534,22; observado: 534,2,
- 25 (8-45) ácido 2-fluoro-4-{6-[(S)-2-mercapto-3-phenilpropionilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{29}H_{30}FN_3O_3S$, 520,20; observado: 520,2,
- (8-46) ácido 2-fluoro-4-{6-[(R)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}FN_3O_3S$, 500,23; observado: 500,2,
- 30 (8-47) ácido 2-fluoro-4-{6-[(S)-2-mercaptometil-3-metil-butirilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{32}FN_3O_3S$, 486,22; observado: 486,2,
- (8-48) ácido 2-fluoro-4-{6-[(R)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{25}H_{30}FN_3O_3S$, 472,20; observado: 472,2,
- (8-49) ácido 2-fluoro-4-{6-[(R)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{34}FN_3O_3S$, 500,23; observado: 500,2,
- 35 (8-50) ácido 2-fluoro-4-{6-[(R)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{26}H_{32}FN_3O_3S$, 486,22; observado: 486,2.

EJEMPLO 9

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 9-1 a 9-6, que presentan las fórmulas siguientes:

- 40 (9-1) ácido 4-{6-[(R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoi]etilcarbamoi]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico. EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_5$, 529,24; observado: 529,6,
- (9-2) ácido 4-{6-[(R)-1-bencil-2-(formilhidroxiamino)etilcarbamoi]-4-metil-2-propylbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico. EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_5$, 529,24; observado: 529,5.



Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
9-1	-COOH	-CH ₂ -C(O)N(OH)H	bencilo
9-2	-COOH	-CH ₂ -N(OH)C(O)H	bencilo
9-3	-COOH	-CH ₂ -N(OH)C(O)CH ₃	bencilo
9-4	-COOCH ₃	-CH ₂ -N(OH)C(O)H	bencilo
9-5	-COOH	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-6	-COOH	-CH ₂ SH	bencilo

5 (9-3) ácido 4-{6-[(*R*)-2-(acetilhidroxiamino)-1-bencil-etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico. EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₄N₄O₅, 543,25; observado: 543,2,

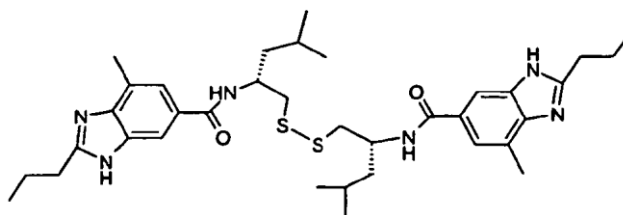
(9-4) metil-éster de ácido 4-{6-[(*R*)-1-bencil-2-(formilhidroxiamino)etilcarbamoil]-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil}benzoico. EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₄N₄O₅, 543,25; observado: 543,3,

(9-5) ácido 4-[6-((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-benzoico. EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₂₆H₃₃N₃O₃S, 468,22; observado: 468,2,

10 (9-6) ácido 4-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-benzoico. EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₂₉H₃₁N₃O₃S, 502,21; observado: 502,4.

Preparación 11

Dímero de ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

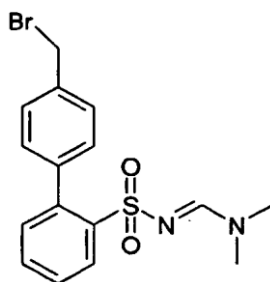


15 Se disolvieron ácido 7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (10 g, 40 mmoles) y HATU (19,2 g, 50,4 mmoles) en DMF (21,4 ml, 276,7 mmoles) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (R)-1-((R)-2-amino-4-metil-pentildisulfanilmetil)-3-metilbutilamina-2[HCl] (7,7 g, 22,9 mmoles), seguido de DIPEA (18,0 ml, 103 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (2x100 ml).

20 La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó a sequedad. Se concentró la mezcla de reacción y el sólido crudo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice.

Preparación 12

1-Dimetilaminomet-(E)-ilidenamida de ácido 4'-bromometilbifenil-2-sulfónico



2-Bromo-N-[1-dimetilaminomet-(E)-iliden]bencenosulfonamida

Se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (14,6 ml, 104 mmoles) a 2-bromobencén-1-sulfonamida

- 5 (20,4 g, 86,4 mmoles) en DMF (56 ml, 720 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 minutos. Una solución de hidrogenosulfato sódico (1,7 g, 14 mmoles) en agua (170 ml, 9.400 mmoles) se enfrió a 0°C y después se añadió a la mezcla. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, rindiendo 2-bromo-N-[1-dimetilaminomet-(E)-ilidén]bencenosulfonamida en forma de sólido blanco (24,3 g).

1-Dimetilaminomet-(E)-ilidenamida de ácido 4'-metilbifenil-2-sulfónico

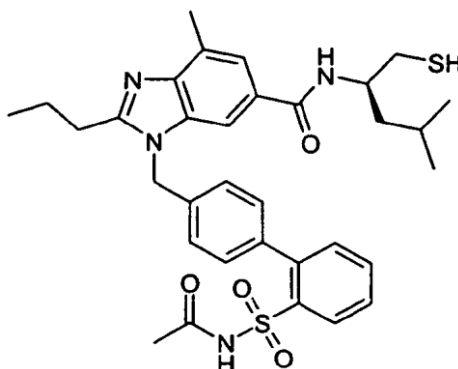
- 10 Se agruparon 2-bromo-N-[1-dimetilaminomet-(E)-ilidén]bencenosulfonamida (5,36 g, 18,4 mmoles), ácido 4'-metilbifenilborónico (5,0 g, 36,8 mmoles), carbonato potásico (5,1 g, 36,8 mmoles), agua (19,7 ml, 1.090 mmoles), EtOH (49,2 ml, 842 mmoles) y tolueno (98,3 ml, 923 mmoles) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno. A continuación, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,4 g, 1,2 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante aproximadamente 2 horas y después se calentó a 70°C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaCl,
- 15 se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de Celite[®] y se concentró, rindiendo el producto crudo en forma de un sólido rojo (8,6 g). El material sólido se trituró con EtOAc:hexanos 1:1, se filtró y se enjuagó con hexanos, rindiendo el producto crudo en forma de un sólido rojizo-marrón (6,2 g). El material sólido se trituró nuevamente con EtOAc, se filtró y se enjuagó con EtOAc, rindiendo 1-dimetilaminomet-(E)-ilidenamida de ácido 4'-metilbifenil-2-sulfónico en forma de un sólido marrón pálido (4,6 g, pureza: 96,2%).

20 *Compuesto del título*

- Se combinó 1-dimetilaminomet-(E)-ilidenamida de ácido 4'-metilbifenil-2-sulfónico (7,8 g, 26 mmoles) con NBS (4,6 g, 25,8 mmoles), peróxido de benzoilo (31 mg, 130 mmoles) y clorobenceno (100 ml, 990 mmoles). La mezcla se calentó a 95°C. Se realizó un seguimiento de la reacción hasta completarse (aproximadamente 2,5 horas). A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con DCM,
- 25 se lavó con una solución saturada de bicarbonato y solución acuosa saturada de NaCl, se extrajo nuevamente con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo (9,8 g) se combinó con un segundo lote de material crudo (1,7 g) y se introdujo en DCM (40 ml). Se añadió EtOAc (120 ml). Se añadieron unos cuantos núcleos de cristalización procedentes de un tercer lote de material y la mezcla se almacenó a -20°C. Se formó un precipitado, que se filtró y se enjuagó con EtOAc. El análisis de HPLC del producto resultante, un sólido blanquecino (8,7 g)
- 30 mostró 17% de material de partida, 74% de compuesto del título, 7% de dibromuro.

EJEMPLO 10

((R)-1-mercaptopetil-3-metilbutil)amida de ácido 3-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico



Dímero de ((R)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 3-(2'-[[1-dimetilaminomet-(E)-iliden]-sulfamoil]bifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico El dímero de ((R)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (2,5 g, 3,7 mmoles) se disolvió en DMF (50,0 ml, 646 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (356 mg, 8,89 mmoles) en partes. Se añadió 1-dimetilaminomet-(E)-ilidenamida de ácido 4'-bromometilbifenil-2-sulfónico (4,0 g, 7,8 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua hasta completarse la reacción (aproximadamente 40 minutos). El material se extrajo 3X con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo 6,1 g de intermediario crudo 10a.

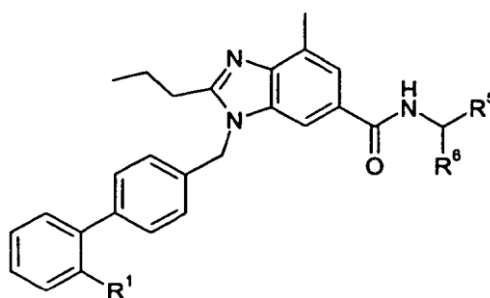
Se introdujo dímero de ((R)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 7-metil-2-propil-3-(2'-sulfamoilbifenil-4-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10b): Intermediario 10a en EtOH (110 ml, 1.800 mmoles). Se añadió HCl concentrado (55,0 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 horas y a 75°C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió NaOH 6 N (110 ml) hasta pH 13. A continuación, se añadió HCl concentrado (2 ml), manteniendo el pH a 13. La mezcla se extrajo con CHCl₃:iPrOH 3:1 (3X), se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se extrajo nuevamente con CHCl₃:iPrOH 3:1, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo un sólido marrón pálido (4,8 g). El sólido se introdujo en EtOAc y una pequeña cantidad de MeOH, se filtró y se enjuagó con EtOAc, rindiendo un sólido blanquecino de consistencia gruesa. Se combinaron el líquido y el sólido y se introdujeron en CHCl₃:iPrOH 3:1 y agua. Se añadió HCl 1 N hasta un pH ~1. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato hasta un pH ~9. Se extrajo el producto con CHCl₃:iPrOH 3:1 (3X), se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo un sólido amarillo (4,3 g); este sólido se introdujo en EtOAc y una pequeña cantidad de MeOH, se filtró y se enjuagó con EtOAc, rindiendo el intermediario 10b en forma de un sólido blanquecino pulverulento (1,4 g). Se concentró el licor, rindiendo un sólido amarillo (2,6 g), que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (120 g, de 0% a 10% a 40% de MeOH en DCM), rindiendo un sólido amarillo (1,3 g); se introdujo este sólido en EtOAc y una pequeña cantidad de MeOH, se filtró y se enjuagó con EtOAc, rindiendo el intermediario 10b en forma de un sólido blanquecino (0,5 g).

Se introdujo dímero de ((R)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 3-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10c): Intermediario 10b (2 g, 1,7 mmoles) en DCM (50,0 ml, 780 mmoles) y THF (25,0 ml, 308 mmoles). Se añadió DIPEA (1.480 ml, 8,48 mmoles), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (518 mg, 4,2 mmoles) y cloruro de acetilo (724 ml, 10,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió DIPEA adicional (592 ml, 2 eq.), seguido de cloruro de acetilo adicional (121 ml, 1 eq.) y 4-dietilaminopiridina (52 mg, 0,25 eq.). Se añadió agua (50 ml) tras 10 minutos. La mezcla se extrajo con DCM (2X), se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, rindiendo el intermediario crudo 10c (3,0 g).

Se disolvió Intermediario 10c (3,0 g) en THF (80 ml) y se añadió hidrocloreuro de tris(2-carboxietil)fosfina (1.460 mg, 5,1 mmoles) en agua (40 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 40 minutos. La mezcla se extrajo con DCM (3X), se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g, pureza: 99,6%). EM m/z: [M + H⁺] calculado para C₃₃H₄₀N₄O₄S₂, 621,25; observado: 621,6.

EJEMPLO 11

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 11-1 a 11-16, que presentan las fórmulas siguientes:



Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
11-1	-SO ₂ NHC(O)-phenyl	-CH ₂ SH	benzyl
11-2	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	-CH ₂ SH	benzyl
11-3	-SO ₂ NHC(O)NHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	benzyl
11-4	-SO ₂ NHC(O)(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	benzyl
11-5	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ OH	-CH ₂ SH	benzyl
11-6	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	-CH ₂ N(OH)-CHO	benzyl
11-7	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ OH	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-8	-SO ₂ NHC(O)CH(CH ₃)(OH)	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-9	-SO ₂ NHC(O)C(CH ₃) ₂ (OH)	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Ex.	R ¹	R ⁵	R ⁶
11-10	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-1	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-1	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-1	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ NH ₂	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-1	-SO ₂ NHC(O)CH(CH ₃)(NH ₂)	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-1	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ -morpholin-4-yl	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11-1	-SO ₂ NHC(O)CH ₂ -4-acetyl-piperazin-1-yl	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

5 (11-1) ((*R*)-1-benzil-2-mercaptoetil)amida de ácido 3-(2'-benzoilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₄₁H₄₀N₄O₄S₂, 717,25; observado: 717,5,

(11-2) ((*R*)-1-benzil-2-mercaptoetil)amida de ácido 3-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₈N₄O₄S₂, 655,23; observado: 655,6,

(11-3) EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₇H₄₁N₅O₄S₂, 684,26; observado: 684,6,

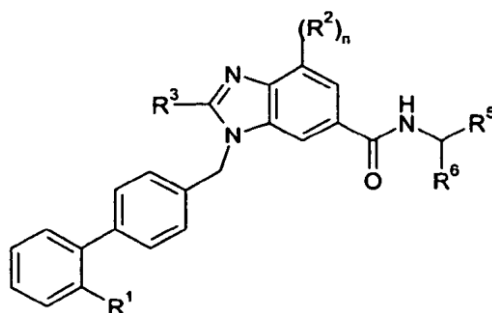
10 (11-4) ((*R*)-1-benzil-2-mercapto-etil)amida de ácido 3-(2'-butirilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₈H₄₂N₄O₄S₂, 683,27; observado: 683,6,

(11-5) ((*R*)-1-benzil-2-mercapto-etil)amida de ácido 3-[2'-(2-hidroxiacetilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₈N₄O₅S₂, 671,23; observado: 671,6,

- (11-6) ((*R*)-1-benzil-2-(formilhidroxiamino)etil)amida de ácido 3-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_6S$, 682,26; observado: 682,6,
- (11-7) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 3-[2'-(2-hidroxiacetilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{33}H_{40}N_4O_5S_2$, 637,24; observado: 637,4,
- 5 (11-8) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 3-[2'-(*S*)-2-hidroxi-2-propionilsulfamoil]-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{34}H_{42}N_4O_5S_2$, 651,26; observado: 651,2,
- (11-9) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)-amida de ácido 3-[2'-(2-hidroxi-2-metilpropionilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{35}H_{44}N_4O_5S_2$, 665,28; observado: 665,2,
- 10 (11-10) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 3-[2'-(2-metoxiacetilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{34}H_{42}N_4O_5S_2$, 651,26; observado: 651,4,
- (11-11) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)-amida de ácido 3-[2'-(2-metoxiethoxy-acetilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{36}H_{46}N_4O_6S_2$, 695,29; observado: 695,6,
- 15 (11-12) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)-amida de ácido 3-[2'-(2-dimetilaminoacetilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{35}H_{45}N_5O_4S_2$, 664,29; observado: 664,4,
- (11-13) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)-amida de ácido 3-[2'-(2-aminoacetilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{33}H_{41}N_5O_4S_2$, 636,26; observado: 636,2,
- 20 (11-14) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)-amida de ácido 3-[2'-(*S*)-2-aminopropionilsulfamoil]-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{34}H_{43}N_5O_4S_2$, 650,28; observado: 650,6,
- (11-15) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)-amida de ácido 7-metil-3-[2'-(2-morpholin-4-il-acetilsulfamoil)-bifenil-4-ilmetil]-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{37}H_{47}N_5O_5S_2$, 706,30; observado: 706,8,
- 25 (11-16) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)-amida de ácido 3-{2'-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-acetilsulfamoil]-bifenil-4-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{39}H_{50}N_6O_5S_2$, 747,33; observado: 747,6,

EJEMPLO 12

- 30 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 12-1 a 12-17, que presentan las fórmulas siguientes:



Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
12-1	-COOH	ausente	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-2	-COOH	ausente	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

12-3	-COOH	ausente	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-4	-COOH	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-5	-COOH	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-6	-COOH	-CF ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-7	tetrazol-5-ilo	-CF ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-8	tetrazol-5-ilo	-CF ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-9	tetrazol-5-ilo	-CF ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ -N(OH)CHO	bencilo
12-10	tetrazol-5-ilo	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-11	tetrazol-5-ilo	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-12	tetrazol-5-ilo	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ -N(OH)CHO	bencilo
12-13	tetrazol-5-ilo	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ -N(OH)CHO	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-14	-COOH	-CH ₂ F	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-15	-COOH	-CH ₂ F	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-16	-COOH	-CH ₂ O H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
12-17	-COOH	-CH ₂ O H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

(12-1) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₄H₃₃N₃O₃S, 564,22; observado: 564,6,

5 (12-2) ácido 4'-[6-((R)-1-mercaptometil-3-metil-butilcarbamoil)-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₅N₃O₃S, 530,24; observado: 530,6,

(12-3) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-2-etoxibenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₃H₃₁N₃O₄S, 566,20; observado: 566,5,

(12-4) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-cloro-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₄H₃₂ClN₃O₃S, 598,19; observado: 598,6,

10 (12-5) ácido 4'-[4-cloro-6-((R)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₄ClN₃O₃S, 564,20; observado: 564,2,

(12-6) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-2-propil-4-trifluorometil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₅H₃₂F₃N₃O₃S, 632,21; observado: 632,4,

15 (12-7) ((R)-1-bencil-2-mercaptoetil)amida de ácido 2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-7-trifluorometil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₅H₃₂F₃N₇O₅S, 656,23; observado: 656,6,

(12-8) ((R)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-7-trifluorometil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₂H₃₄F₃N₇O₅S, 622,25; observado: 622,6,

20 (12-9) [(R)-1-bencil-2-(formilhidroxiamino)etil]amida de ácido 2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-7-trifluorometil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₆H₃₃F₃N₈O₃, 683,26; observado: 683,6,

(12-10) ((R)-1-bencil-2-mercapto-etil)-amida de ácido 7-cloro-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₄H₃₂ClN₇O₅S, 622,21; observado: 622,5,

(12-11) ((R)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida de ácido 7-cloro-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, EM *m/z*: [M + H⁺] calculado para C₃₁H₃₄ClN₇O₅S, 588,22; observado: 588,6,

(12-12) [(*R*)-1-bencil-2-(formilhidroxiamino)etil]amida de ácido 7-cloro-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{33}ClN_8O_3$, 649,24; observado: 649,8,

(12-13) ((*R*)-1-[(formilhidroxiamino)metil]-3-metilbutil]amida de ácido 7-cloro-2-propil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{35}ClN_8O_3$, 615,25; observado: 615,4,

5 (12-14) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-fluorometil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}FN_3O_3S$, 596,23; observado: 596,6,

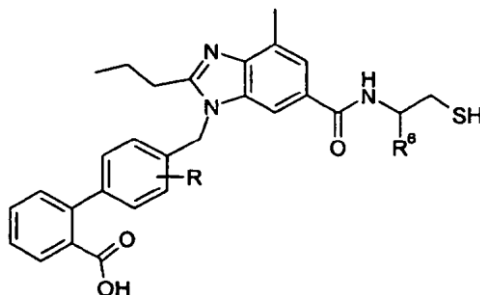
(12-15) ácido 4'-[4-fluorometil-6-((*R*)-1-mercaptometil-3-metil-butilcarbamoil)-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}FN_3O_3S$, 562,25; observado: 562,4,

10 (12-16) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-hidroximetil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{35}N_3O_4S$, 594,24; observado: 594,4,

(12-17) ácido 4'-[4-hidroximetil-6-((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{37}N_3O_4S$, 560,25; observado: 560,4.

EJEMPLO 13

15 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 13-1 a 13-8, que presentan las fórmulas siguientes:



Ex.	R	R ⁶
13-1	2'-Cl	bencilo
13-2	2'-F	bencilo
13-3	3'-Cl	bencilo
13-4	3'-F	bencilo
13-5	2'-F	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13-6	2'-Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13-7	3'-Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13-8	3'-F	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

20 (13-1) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]-2'-clorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,2,

(13-2) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]-2'-fluorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}FN_3O_3S$, 596,23; observado: 596,2,

(13-3) ácido 4'-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzimidazol-1-ilmetil]-3'-clorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,2,

(13-4) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}FN_3O_3S$, 596,23; observado: 596,2,

(13-5) ácido 2'-fluoro-4'-[6-((R)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}FN_3O_3S$, 562,25; observado: 562,2,

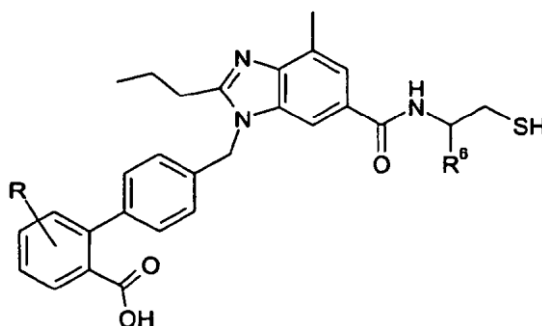
5 (13-6) ácido 2'-cloro-4'-[6-((R)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}ClN_3O_3S$, 578,22; observado: 578,2,

(13-7) ácido 3'-cloro-4'-[6-((R)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}ClN_3O_3S$, 578,22; observado: 578,2,

10 (13-8) ácido 3'-fluoro-4'-[6-((R)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}FN_3O_3S$, 562,25; observado: 562,2.

EJEMPLO 14

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 14-1 a 14-7, que presentan las fórmulas siguientes:



15

Ex.	R	R ^b
14-1	3-Cl	bencilo
14-2	4-Cl	bencilo
14-3	5-Cl	bencilo
14-4	6-Cl	bencilo
14-5	3-Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14-6	4-Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14-7	5-Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

(14-1) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-3-clorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20 observado: 612,2,

20 (14-2) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-4-clorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,2,

(14-3) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-5-clorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,2,

(14-4) ácido 4'-[6-((R)-1-bencil-2-mercapt-etilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-6-clorobifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$, 612,20; observado: 612,2,

25 (14-5) ácido 3-cloro-4'-[6-((R)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-bifenil-

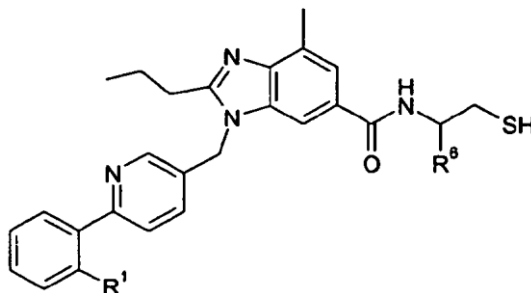
2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}ClN_3O_3S$, 578,22; observado: 578,2,

(14-6) ácido 4-cloro-4'-[6-((*R*)-1-mercaptopetil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}ClN_3O_3S$, 578,22; observado: 578,2,

5 (14-7) ácido 5-cloro-4'-[6-((*R*)-1-mercaptopetil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{36}ClN_3O_3S$, 578,22; observado: 578,2.

EJEMPLO 15

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 15-1 a 15-4, que presentan las fórmulas siguientes:



10

Ex.	R ¹	R ⁶
15-1	-COOH	bencilo
15-2	-COOH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
15-3	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	bencilo
15-4	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

(15-1) ácido 2-[5-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptopetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-piridín-2-il]benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{34}H_{34}N_4O_3S$, 579,24; observado: 579,5,

15 (15-2) ácido 2-[5-[6-((*R*)-1-mercaptopetil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-piridín-2-il]benzoico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{31}H_{36}N_4O_3S$, 545,25; observado: 545,5,

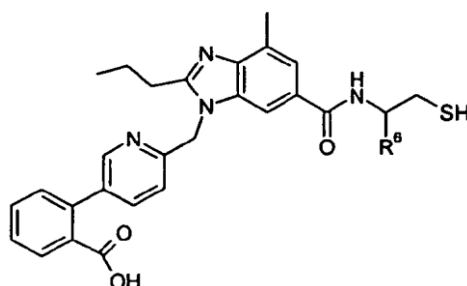
(15-3) ((*R*)-1-bencil-2-mercaptopetil)amida de ácido 3-[6-(2-acetilsulfamoilfenil)-piridín-3-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$, 656,23; observado: 656,4,

(15-4) ((*R*)-1-mercaptopetil-3-metilbutil)amida de ácido 3-[6-(2-acetilsulfamoilfenil)-piridín-3-ilmetil]-7-metil-2-propil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{32}H_{39}N_5O_4S_2$, 622,24; observado: 622,5.

20 EJEMPLO 16

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 16-1 a 16-2, que presentan las fórmulas siguientes:

25 (16-1) ácido 2-[6-[6-((*R*)-1-mercaptopetil-3-metilbutilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-piridín-3-il]benzoico. EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{31}H_{36}N_4O_3S$, 545,25; observado: 545,6. (16-2) ácido 2-[6-[6-((*R*)-1-bencil-2-mercaptopetilcarbamoil)-4-metil-2-propil-benzoimidazol-1-ilmetil]-piridín-3-il]benzoico. EM m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{34}H_{34}N_4O_3S$, 579,24; observado: 579,4.



Ex.	R ⁶
16-1	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
16-2	bencilo

ENSAYO 1

5 Ensayos de unión de ligando radioactivo de AT₁ y AT₂

Se utilizaron estos ensayos *in vitro* para evaluar la capacidad de los compuestos de ensayo de unirse a los receptores AT₁ y AT₂.

Preparación de membranas a partir de células que expresan receptores AT₁ o AT₂ humanos

- Se cultivaron líneas celulares derivadas de ovario de hámster chino (CHO-K1) que expresan los receptores AT₁ o AT₂ humanos clonados, respectivamente, en medio F12 de Ham suplementado con suero de feto bovino al 10%, 10 mg/ml de penicilina/estreptomicina y 500 mg/ml de geneticina en un incubador humidificado con 5% de CO₂ a 37°C. Las células que expresaban el receptor AT₂ se cultivaron en la presencia adicional de PD123.319 100 nM (antagonista de AT₂). Tras alcanzarlos cultivos una confluencia de 80% a 95%, las células se lavaron por completo en PBS y se levantaron con EDTA 5 mM. Las células se peletizaron mediante centrifugación y se congelaron instantáneamente en MeOH-hielo seco y se almacenaron a -80°C hasta la utilización posterior.

- Para la preparación de membranas, los pellets celulares se resuspendieron en tampón de lisis (Tris/HCl 25 mM, pH 7,5 a 4°C, EDTA 1 mM, y una tableta de cóctel inhibidor completo de proteasa con EDTA 2 mM por cada 50 ml de tampón (Roche nº de cat. 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) y se homogeneizaron utilizando un homogeneizador de vidrio Dounce de ajuste hermético (10 pulsos) sobre hielo. El homogenado se centrifugó a 1.000xg, se recogió el sobrenadante y se centrifugó a 20.000xg. El pellet final se resuspendió en tampón de membranas (Tris/HCl 75 mM, pH 7,5, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM a 4°C) y se homogeneizó mediante extrusión a través de una aguja de calibre 20G. Se determinó la concentración de proteínas de la suspensión de membranas mediante el método descrito en Bradford, Anal. Biochem. 72:248-54, 1976. Las membranas se congelaron instantáneamente en MeOH-hielo seco y se almacenaron a -80°C hasta la utilización posterior.

Ensayo de unión de ligandos para determinar las afinidades de los compuestos para los receptores de angiotensina AT₁ y AT₂ humanos

- Se llevaron a cabo ensayos de unión en placas de filtración Acrowell de 96 pocillos (Pall Inc., nº de cat. 5020) en un volumen total de ensayo de 100 µl con 0,2 mg de proteína membranal para membranas que contenían el receptor AT₁ humano ó 2 mg de proteína membranal para membranas que contenían el receptor AT₂ humano en tampón de ensayo (Tris/HCl 50 mM, pH 7,5 a 20°C, MgCl₂ 5 mM, EDTA 25 mM, BSA al 0,025%). Se llevaron a cabo estudios de unión de saturación para determinar los valores de K_d del ligando, utilizando angiotensina-II marcada N-terminalmente con europio ([Eu]AngII, H-(Eu-N¹)-Ahx-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH; PerkinElmer, Boston, MA) a 8 concentraciones diferentes comprendidas entre 0,1 nM y 30 nM. Se llevaron a cabo ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK con [Eu]AngII a una concentración de 2 nM y a 11 concentraciones diferentes de fármaco comprendidas entre 1 pM y 10 µM. Se disolvieron los fármacos hasta una concentración de 1 mM en DMSO y desde ahí se diluyeron en serie en tampón de ensayo. Se determinó la unión no específica en presencia de 10 mM de angiotensina-II no marcada. Se incubaron los ensayos durante 120 minutos en la oscuridad, a temperatura ambiente o a 37°C, y las reacciones de unión se terminaron mediante filtración rápida a

través de las placas de filtración Acrowell, seguido de tres lavados con 200 ml de tampón de lavado helado (Tris/HCl 50 mM, pH 7,5 a 4°C, MgCl₂ 5 mM) utilizando un distribuidor de filtración Waters. Las placas se secaron golpeando ligeramente y se incubaron con 50 ml de solución intensificadora DELFIA (PerkinElmer, nº de cat. 4001-0010) a temperatura ambiente durante 5 minutos en un agitador. Se cuantificó la [Eu]AngII unida al filtro, inmediatamente en un lector de placas Fusion (PerkinElmer) utilizando fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF). Se analizaron los datos de unión mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 3 parámetros para la competición de un sitio. Se fijó el mínimo de la curva (BOTTOM) en el valor de unión no específica, según se determinó en presencia de angiotensina II 10 mM. Se calcularon los valores de K_i para los fármacos a partir de los valores observados de IC₅₀ y el valor de K_d de [Eu]AngII según la ecuación de Cheng-Prusoff descrita en Cheng *et al.*, Biochem Pharmacol. 22(23):3099-108, 1973. Las selectividades de los compuestos de ensayo para el receptor AT₁ respecto al receptor AT₂ se calcularon como la proporción K_iAT₂/K_iAT₁. Las afinidades de unión de los compuestos de ensayo se expresaron como logaritmos de base diez negativos de los valores de K_i (pK_i).

En dicho ensayo, un valor de pK_i más alto indica que el compuesto de ensayo presenta una afinidad de unión más elevada para el receptor sometido a ensayo. Los compuestos ejemplares de la invención que se sometieron a ensayo en este ensayo se encontró que típicamente presentaban un pK_i del receptor AT₁ superior o igual a aproximadamente 5,0. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del Ejemplo 1 presentaba un valor de pK_i superior a aproximadamente 7,0.

ENSAYO 2

Ensayos *in vitro* para la cuantificación de las potencias de inhibidor (IC₅₀) de la NEP humana y de rata y de la ACE humana

Se determinaron las actividades inhibitoras de los compuestos de la NEP humana y de la NEP de rata y de la ACE humana, utilizando los ensayos *in vitro* descritos posteriormente.

Extracción de la actividad de NEP de riñones de rata

Se preparó NEP de rata a partir de riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron riñones completos en PBS frío y se añadió tampón de lisis helado (Triton X-114 al 1%, NaCl 150 mM, Tris 50 mM, pH 7,5; Bordier, J. Biol. Chem. 256: 1604-1607, 1981) en una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Se homogeneizaron las muestras utilizando un triturador de tejidos manual Polytron sobre hielo. Los homogenizados se centrifugaron a 1.000xg en un rotor flotante durante 5 minutos a 3°C. El pellet se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis helado y se incubó sobre hielo durante 30 minutos. A continuación, se aplicaron las muestras (15 a 20 ml) sobre 25 ml de tampón helado (sacarosa al 6% p/v, Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-114 al 0,06%), se calentaron a 37°C durante 3 a 5 minutos y se centrifugaron a 1.000xg en un rotor flotante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se eliminaron mediante aspiración, dejando un precipitado aceitoso viscoso que contenía la fracción enriquecida en membranas. Se añadió glicerol a una concentración de 50% y las muestras se almacenaron a -20°C. Se cuantificaron las concentraciones de proteínas utilizando un sistema de detección BCA con BSA como estándar.

Ensayos de inhibición enzimática

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

Los ensayos se llevaron a cabo en placas blancas opacas de 384 pocillos a temperatura ambiente utilizando los péptidos fluorogénicos respectivos a una concentración de 10 mM en tampón de ensayo (Tris/HCl 50 mM a 25°C, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01%, Zn 1 mM, BSA al 0,025%). Se utilizó NEP y ACE humanos a concentraciones que resultaron en la proteólisis cuantitativa de 5 mM de Mca-BK2 en 20 minutos a temperatura ambiente. Se utilizó el enzima NEP de rata a una concentración que rindió la proteólisis cuantitativa de 3 mM de Mca-RRL en 20 minutos a temperatura ambiente.

Los ensayos se iniciaron mediante la adición de 25 ml de enzima a 12,5 ml de compuesto de ensayo a 12 concentraciones (10 µM a 20 pM). Se dejó que los inhibidores se equilibrasen con el enzima durante 10 minutos antes de añadir 12,5 ml de los sustratos fluorogénicos para iniciar la reacción. Se terminaron las reacciones mediante la adición de 10 ml de ácido acético glacial al 3,6% tras 20 minutos de incubación. Se leyeron las placas en un fluorómetro con longitudes de onda de excitación y emisión fijadas a 320 nm y 405 nm, respectivamente.

Los datos crudos (unidades de fluorescencia relativa) se normalizaron respecto al % de actividad de las lecturas altas medias (sin inhibición, 100% de actividad enzimática) y las lecturas bajas medias (inhibición total, concentración de inhibidor más alta, 0% de actividad enzimática) utilizando tres inhibidores de NEP y de ACE estándares, respectivamente. La regresión no lineal de los datos normalizados se llevó a cabo utilizando un modelo de competición de un sitio (GraphPad Software, Inc., San Diego CA). Los datos se expresan como valores de pIC_{50} .

Los compuestos ejemplares de la invención que se sometieron a ensayo en el presente ensayo se encontró que típicamente presentaban un pIC_{50} para el enzima NEP superior o igual a aproximadamente 5,0, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 1 presenta un valor de pIC_{50} superior o igual a aproximadamente 7,0.

ENSAYO 3

10 Ensayo farmacodinámico (EF) para la actividad de ACE, AT_1 y NEP en ratas anestesiadas

Se anestesiaron ratas Sprague Dawley macho normotensas con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Tras anestesiarlas, se canularon la vena yugular, la arteria carótida (tubos PE 50) y vejiga (catéter de silicona urinaria URI-1) y se llevó a cabo una traqueotomía (aguja de teflón, calibre de tamaño 14) para facilitar la respiración espontánea. A continuación, se dejó un periodo de estabilización de 60 minutos para los animales y se mantuvieron continuamente infundidos con 5 ml/kg/h de solución salina (al 0,9%) durante todo el estudio, para mantenerlos hidratados y garantizar la producción de orina. Se mantuvo la temperatura corporal durante todo el experimento mediante la utilización de una almohadilla calefactora. Al final del periodo de estabilización de 60 minutos, los animales recibieron dosificación intravenosa (i.v.) con dos dosis de angiotensina (AngI, 1,0 mg/kg, para la actividad de inhibidor de la ACE; AngII, 0,1 mg/kg, para la actividad antagonista del receptor AT_1) separados por 15 minutos. Pasados 15 minutos de la segunda dosis de angiotensina (AngI o AngII), los animales se trataron con vehículo o compuesto de ensayo. Cinco minutos después, los animales se trataron adicionalmente con una inyección i.v. de bolo de péptido natriurético atrial (ANP, 30 mg/kg). Se inició inmediatamente la recolección de orina (en tubos Eppendorf tarados), tras el tratamiento con ANP y se continuó durante 60 minutos. A los 30 y a los 60 minutos de iniciar la recolección de orina, los animales se retaron nuevamente con angiotensina (AngI o AngII). Se realizaron mediciones de la presión sanguínea utilizando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Se congelaron muestras de orina a -20°C hasta su utilización para el ensayo de GMPc. Se determinaron las concentraciones urinarias de GMPc mediante inmunoensayo enzimático utilizando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, nº de cat. 901-013). Se determinó el volumen de orina gravimétricamente. Se calculó la producción urinaria de GMPc como el producto de la cantidad de orina producida y la concentración urinaria de GMPc. La inhibición de la ACE o el antagonismo de AT_1 se evaluó mediante la cuantificación del % de inhibición de la respuesta presora a AngI o AngII, respectivamente. Se evaluó la inhibición de la NEP mediante cuantificación de la potenciación de la elevación inducida por ANP de la producción urinaria de GMPc.

ENSAYO 4

Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo SHR consciente de hipertensión

Unas ratas espontáneamente hipertensas (14 a 20 semanas de edad) se dejaron bajo aclimatación durante un mínimo de 48 horas tras su llegada al sitio de ensayo. Siete días antes de los ensayos, los animales se sometieron a una dieta pobre en sal restringida con alimentos que contenían 0,1% de sodio para las SHR con reducción de sodio (SHR-SD) o se sometieron a una dieta normal para las SHR sin reducción de sodio (SHR-SR). Dos días antes del ensayo, los animales recibieron la implantación quirúrgica de catéteres en una arteria carótida y la vena yugular (tubo de polietileno PE50) conectado mediante un tubo de polietileno PE10 a un tubo de silicona seleccionado (tamaño 0,020 de DI x 0,037 DE x 0,008 de pared) para la medición de la presión sanguínea y la administración del compuesto de ensayo, respectivamente. Se dejó que los animales se recuperasen con cuidados postoperatorios apropiados.

El día del experimento, los animales se introdujeron en sus jaulas y los catéteres se conectaron mediante con un conector giratorio a un transductor de presión calibrado. Tras 1 hora de aclimatación, se realizó una medición de línea base durante un periodo de por lo menos 5 minutos. A continuación, los animales recibieron dosis i.v. con vehículo o compuesto de ensayo en dosis acumulativas ascendentes cada 60 minutos, seguido de 0,3 ml de solución salina para lavar el catéter tras cada dosis. Se registraron los datos continuamente durante todo el estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se almacenaron como señales digitales electrónicas. En algunos estudios, se realizó un seguimiento de los efectos de una única dosis i.v. u oral (sonda) durante por lo menos 6 horas posteriores a la dosificación. Los parámetros medidos fueron la presión sanguínea (sistólica, diastólica y la presión arterial media) y la tasa cardíaca.

ENSAYO 5

Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo DOCA-sal de rata consciente de hipertensión

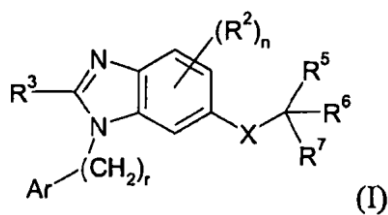
Se dejó que ratas CD (macho, adultas, 200 a 300 gramos, Charles River Laboratory, USA) un mínimo de 48 horas de aclimatación tras la llegada al sitio de ensayo antes de someterlas a una dieta rica en sales.

- 5 Una semana después del inicio de la dieta rica en sales, se implantó subcutáneamente un pellet de DOCA-sal (100 mg, 21 días de tiempo de liberación, Innovative Research of America, Sarasota, FL) y se llevó a cabo una nefrectomía unilateral. Pasados 16 ó 17 días de la implantación de pellet DOCA-sal, los animales recibieron la implantación quirúrgica de catéteres en una arteria carótida y en la vena yugular con tubo de polietileno PE50, que a su vez se conectó mediante tubo de polietileno PE10 a un tubo de silicona seleccionado (tamaño 0,020 de DI x 0,037 DE x 0,008 de pared) para la medición de la presión sanguínea y la administración del compuesto de ensayo, respectivamente. Se dejó que los animales se recuperasen con cuidados postoperatorios apropiados.
- 10 El día del experimento, se mantuvo cada animal en su jaula y se conectó un conector giratorio a un transductor de presión calibrado. Tras 1 hora de aclimatación, se realizó una medición de línea base durante un periodo de por lo menos 5 minutos. A continuación, los animales recibieron dosis i.v. con vehículo o compuesto de ensayo en dosis acumulativas ascendentes cada 60 minutos, seguido de 0,3 ml de solución salina para lavar el catéter tras cada dosis. En algunos estudios, se realizó un seguimiento de los efectos de una única dosis intravenosa u oral (sonda)
- 15 durante por lo menos las 6 horas posteriores a la dosificación. Se registraron los datos continuamente durante todo el estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se almacenaron como señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos fueron la presión sanguínea (sistólica, diastólica y la presión arterial media) y la tasa cardíaca. Para la dosificación acumulativa y única, se determinó el porcentaje de cambio de la presión arterial media (PAM, mmHg) o la tasa cardíaca (TC, lpm) tal como se ha indicado para el Ensayo 4.

20

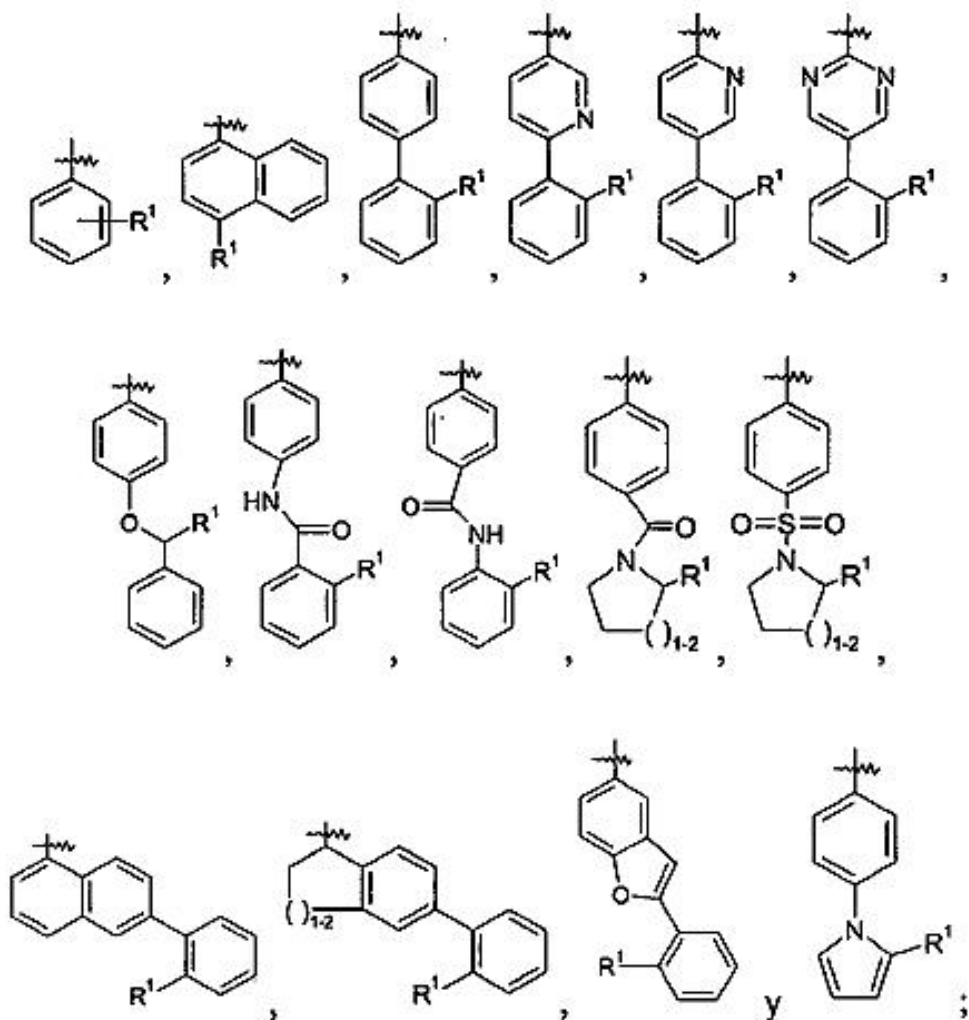
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I: en la que:

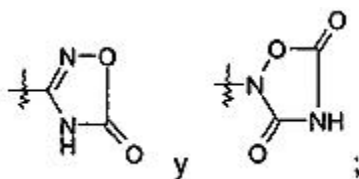


r es 0, 1 ó 2; Ar es un grupo seleccionado de entre:

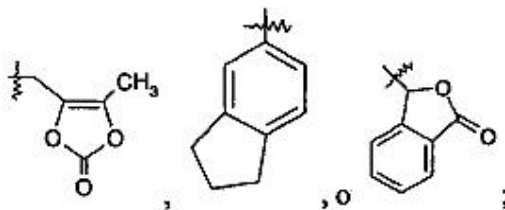
5



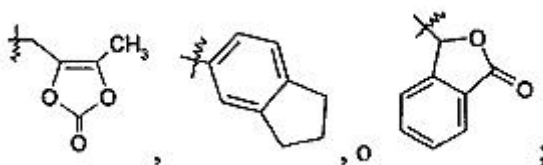
R¹ se selecciona de entre -COOR^{1a}, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -OCH (R^{1e})-COOH, tetrazol-5-ilo,



en la que R^{1a} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil-}C_{1-4})\text{OC(O)}R^{1aa}$, alquilén- C_{0-6} -morfolina,



- 5 R^{1aa} es -O-alquilo- C_{1-6} , -O-cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{NR}^{1ab}R^{1ac}$, o $-\text{CH}(\text{N-H}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$; R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-6} y bencilo, o conjuntamente como $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$; R^{1b} es R^{1c} ó $-\text{NHC(O)}R^{1c}$, R^{1c} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} -O- R^{1ca} , alquilén- C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}R^{1cc}$, alquilén- C_{0-4} -arilo o alquilén- C_{0-4} -heteroarilo; R^{1ca} es H, alquilo- C_{1-6} ó alquilén- C_{1-6} -O-alquilo- C_{1-6} ; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-6} , o conjuntamente como $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2-$ ó $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}[\text{C(O)}\text{CH}_3]\text{-(CH}_2)_2-$; R^{1d} es H, R^{1c} , $-\text{C(O)}R^{1c}$ ó $-\text{C(O)}\text{NHR}^{1c}$, R^{1e} es alquilo- C_{1-4} o arilo; n es 0, 1, 2 ó 3; cada R^2 se selecciona independientemente de entre halo, $-\text{NO}_2$, alquilo- C_{1-6} , alqueno- C_{2-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , $-\text{CN}$, $-\text{C(O)}R^{2a}$, alquilén- C_{0-5} -OR^{2b}, alquilén- C_{0-5} - $\text{NR}^{2c}R^{2d}$, alquilén- C_{0-3} -arilo y alquilén- C_{0-3} -heteroarilo; en los que R^{2a} es H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , $-\text{OR}^{2b}$ ó $-\text{NR}^{2c}R^{2d}$; R^{2b} es H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} ó alquilén- C_{0-1} -arilo; y R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo- C_{1-4} y alquilén- C_{0-1} -arilo; R^3 se selecciona de entre alquilo- C_{1-10} , alqueno- C_{2-10} , alqueno- C_{3-10} , alquilén- C_{0-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alqueno- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquilén- C_{2-3} -cicloalquilo- C_{3-7} , alquilén- C_{0-5} - NR^{3a} -alquilén- C_{0-5} - R^{3b} , alquilén- C_{0-5} -O- C_{0-5} -alquilén- R^{3b} , alquilén- C_{0-5} -S-alquilén- C_{1-5} - R^{3b} y alquilén- C_{0-3} -arilo; en los que R^{3a} es H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} ó alquilén- C_{0-3} -arilo; y R^{3b} es H, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , alqueno- C_{2-4} , alqueno- C_{2-4} o arilo; X es alqueno- C_{1-12} , en los que por lo menos una fracción $-\text{CH}_2-$ en el alqueno se sustituye con una fracción $-\text{NR}^{4a}-\text{C(O)}-$ ó $-\text{C(O)}-\text{NR}^{4a}-$, en los que R^{4a} es H, $-\text{OH}$ o alquilo- C_{1-4} ; R^5 se selecciona de entre alquilén- C_{0-3} - SR^{5a} , alquilén- C_{0-3} - $\text{C(O)}\text{NR}^{5b}R^{5c}$, alquilén- C_{0-3} - $\text{NR}^{5b}-\text{C(O)}R^{5d}$, $-\text{NH}$ -alquilén- C_{0-1} - $\text{P(O)}(\text{OR})^{5e}_2$, alquilén- C_{0-3} - $\text{P(O)}\text{OR}^{5e}R^{5f}$, alquilén- C_{0-2} - $\text{CHR}^{5g}-\text{COOH}$, alquilén- C_{0-3} - $\text{C(O)}\text{NR}^{5h}-\text{CHR}^{5i}-\text{COOH}$ y alquilén- C_{0-3} -S- SR^{5j} , en los que R^{5a} es H ó $-\text{C(O)}-R^{5aa}$, R^{5b} es alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{0-6} -cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{amino}$ -cicloalquilo- C_{4-7} , alquilén- C_{0-6} -arilo, alquilén- C_{0-6} -heteroarilo, alquilén- C_{0-6} -morfolina, alquilén- C_{0-6} -piperazín- CH_3 , alquilén- C_{0-6} -piperidina, alquilén- C_{0-6} -piperidín- CH_3 , $-\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{5ab})_2]\text{-aa}$, en la que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén- C_{0-6} - $\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{5ab})_2]\text{-R}^{5ac}$, 2-pirrolidina, 2-tetrahydrofurano, alquilén- C_{0-6} -OR^{5ab}, -O-alquilén- C_{0-6} -arilo, alquilén- C_{1-2} -OC(O)-alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-2} -OC(O)-alquilén- C_{0-6} -arilo, -O-alquilén- C_{1-2} -OC(O)-O-alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-4} -COOH ó -arilén-COOH; R^{5ab} es independientemente H o alquilo- C_{1-6} ; R^{5c} es H, alquilo- C_{1-6} , $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo- C_{3-7} o $-\text{COOH}$; R^{5d} es H, $-\text{OH}$, $-\text{OC(O)}R^{5ba}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, -O-bencilo, -piridilo o $-\text{OC(S)}\text{NR}^{5bb}R^{5bc}$, R^{5ba} es H, alquilo- C_{1-6} , arilo, $-\text{OCH}_2$ -arilo, $-\text{CH}_2\text{O}$ -arilo o $-\text{NR}^{5bb}R^{5bc}$; R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-4} ; R^{5c} es H, alquilo- C_{1-6} o $-\text{C(O)}R^{5ca}$, R^{5ca} es alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , arilo o heteroarilo; R^{5d} es H, alquilo- C_{1-4} , alquilén- C_{0-3} -arilo, $-\text{NR}^{5da}R^{5db}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$ ó $-\text{O}$ -alquilo- C_{1-6} ; R^{5da} y R^{5db} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo- C_{1-4} ; R^{5e} es H, alquilo- C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} -heteroarilo, cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)}R^{5ea}$,

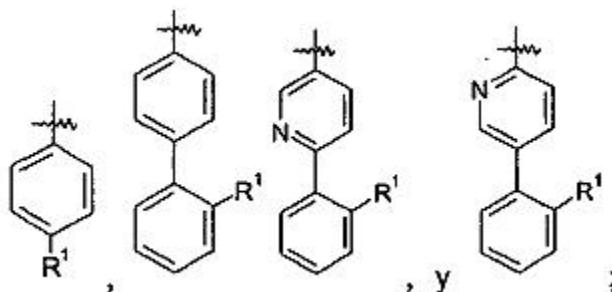


- 35 R^{5ea} es -O-alquilo- C_{1-6} , -O-cicloalquilo- C_{3-7} , $-\text{NR}^{5eb}R^{5ec}$ o $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$; R^{5eb} y R^{5ec} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_{1-4} y alquilén- C_{1-3} -arilo o conjuntamente $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$; R^{5f} se selecciona de entre H, alquilo- C_{1-4} , alquilén- C_{0-3} -arilo, alquilén- C_{1-3} - $\text{NR}^{5fa}R^{5fb}$ y alquilén- C_{1-3} (aril)-alquilén- C_{0-3} - $\text{NR}^{5fa}R^{5fb}$, R^{5fa} y R^{5fb} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ; R^{5g} es H, alquilo C_{1-6} , alquilén- C_{1-3} -arilo o $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$; R^{5h} es H o alquilo- C_{1-4} ; R^{5i} es H, alquilo C_{1-4} o alquilén- C_{0-3} -arilo y R^{5j} es alquilo C_{1-6} , arilo o -

CH₂CH(NH₂)COOH; R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, alquilén-C₁₋₆-O-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo, alquilén-C₀₋₃-heteroarilo y alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇, y R⁷ es H o conjuntamente con R⁶ forma cicloalquilo-C₃₋₈, en el que cada grupo -CH₂ en -(CH₂)_r- se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₄ y fluoro; cada átomo de carbono en la fracción alquilo en X se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R^{4b} y una fracción -CH₂ en X puede sustituirse con un grupo seleccionado de entre cicloalquilo C₃₋₈, -CR^{4d}=CH- y -CH=CR^{4d}-, en el que R^{4b} se selecciona de entre -alquilo-C₀₋₅-COOR^{4c}, alquilo C₁₋₆, alquilén-C₀₋₁-CONH₂, alquilén-C₁₋₂-OH, alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇, 1H-indol-3-ilo, bencilo e hidroxibencilo; R^{4c} es H o alquilo C₁₋₄; y R^{4d} se selecciona de entre -CH₂-tiofeno y fenilo; cada alquilo y cada arilo en R¹⁻³, R^{4a-ad} y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R¹⁻³ y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OH, alquilo-C₁₋₆, alqueno-C₂₋₄, alquino-C₂₋₄, -CN, halo, -O-alquilo-C₁₋₆, -S-alquilo-C₁₋₆, -S(O)-alquilo-C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo-C₁₋₄, fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo-C₁₋₆ y -N(alquilo-C₁₋₆)₂, en el que cada alquilo, alqueno y alquino se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

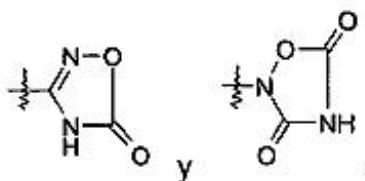
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que r es 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo seleccionado de entre:



y Ar se sustituye opcionalmente con un átomo de flúor, cloro o bromo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de entre -COOH, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R^{1e})-COOH, tetrazol-5-ilo,



preferentemente de entre -COOH, -SO₂NHR^{1d} y tetrazol-5-ilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es -COOR^{1a} y R^{1a} se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo, alquilén-C₁₋₃-heteroarilo, cicloalquilo-C₃₋₇, -CH(alquil-C₁₋₄)OC(O)R^{1aa}, alquilén-C₀₋₆-morfolina.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0 ó 1, preferentemente en el que n es 1 y R² se encuentra en la posición 4 del anillo benzoimidazol.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona de entre halo, alquilo-C₁₋₆ y alquilén-C₀₋₅-OR^{2b}, preferentemente de entre cloro, -CH₃, -CH₂F, -CF₃ y -CH₂OH.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₁₀ y alquilén-C₀₋₅-O-alquilén-C₀₋₅-R^{3b} y R^{3b} es alquilo-C₁₋₆, preferentemente alquilo-C₂₋₅.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es alquilén-C₁₋₆ y una a cuatro fracciones -CH₂ se sustituyen con una fracción -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}, preferentemente en el que X se selecciona de entre -C(O)NH-, -NHC(O)- y -CH₂-NHC(O)-.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}, alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, NH-alquilén-C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, alquilén-C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f}, alquilén-C₀₋₂-

CHR^{5g}-COOH y, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH; R⁵ es H; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H y R^{5e} es H.

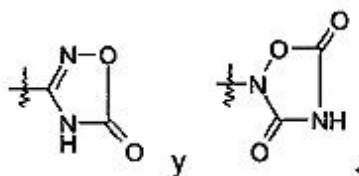
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}, alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-alquilén-C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, alquilén-C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f} y alquilén-C₀₋₃-S-SR^{5j}; R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}; R^{5b} es H, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, -O-bencilo, piridilo o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}; y R^{5e} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo, alquilén-C₁₋₃-heteroarilo, cicloalquilo-C₃₋₇ y -CH(CH₃)-O-C(O)R^{5ea}.

12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ se selecciona de entre -COOH, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R^{1e})-COOH y tetrazol-5-ilo.

13. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R¹ es -COOR^{1a} y R^{1a} se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo, alquilén-C₁₋₃-heteroarilo, cicloalquilo-C₃₋₇, -CH(alquil-C₁₋₄)OC(O)R^{1aa} y alquilén-C₀₋₆-morfolina.

14. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ es -COOR^{1a} y R^{1a} se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo, alquilén-C₁₋₃-heteroarilo, cicloalquilo-C₃₋₇, -CH(alquil-C₁₋₄)OC(O)R^{1aa} y alquilén-C₀₋₆-morfolina.

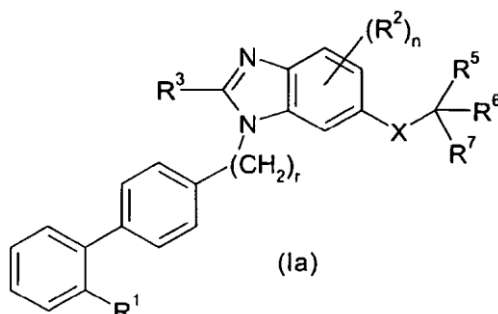
15. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R¹ se selecciona de entre -COOH, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R^{1e})-COOH y tetrazol-5-ilo.



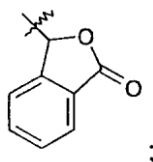
16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo y alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇.

17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁷ es H.

18. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula la:



19. y opcionalmente además en la que: r es 1; R¹ se selecciona de entre -COOR^{1a}, -SO₂NHR^{1d} y tetrazol-5-ilo; R^{1a} es H, alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo, -CH(C₁₋₄alquil)OC(O)R^{1aa}, alquilén-C₀₋₆-morfolina o

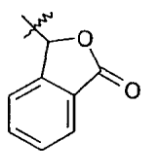


R^{1aa} es -O-alquilo-C₁₋₆ o -O-cicloalquilo-C₃₋₇; R^{1c} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-O-R^{1ca}, alquilén-C₁₋₅-NR^{1cb}R^{1cc} o alquilén-C₀₋₄-arilo; R^{1ca} es H, alquilo-C₁₋₆ o alquilén-C₁₋₆-O-alquilo-C₁₋₆; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₆ o conjuntamente como -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ó -(CH₂)₂-N[C(O)CH₃]-CH₂; R^{1d} es -C(O)R^{1c} ó -C(O)NHR^{1c}; n es 0 ó 1; R² es halo, alquilo-C₁₋₆ o alquilén-C₀₋₅-OR^{2b}, en el que R^{2b} es H; R³ es alquilo-C₁₋₁₀ ó alquilén-C₀₋₅-O-alquilén-C₀₋₅-R^{3b} y R^{3b} es alquilo-C₁₋₆; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c} ó alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, aminocicloalquilo-C₄₋₇, alquilén-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₀₋₆-heteroarilo, alquilén-C₀₋₆-morfolina, alquilén-C₀₋₆-piperazín-CH₃, alquilén-C₀₋₆-piperidina, alquilén-C₀₋₆-piperidín-CH₃, -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén-

C₀₋₆-CH[N(R^{5ab})₂]-R^{5ac}, 2-pirrolidina, 2-tetrahidrofurano, alquilén-C₀₋₆-OR^{5ab}, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₄-COOH ó arilén-COOH; R^{5ab} es independientemente H ó alquilo-C₁₋₆; R^{5ac} es H, alquilo-C₁₋₆, -CH₂-cicloalquilo-C₃₋₇ ó -COOH; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H ó alquilo-C₁₋₄; R⁶ es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo, alquilén-C₀₋₃-heteroarilo ó alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇ y R⁷ es H; cada alquilo en R² se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R¹ y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, halo, -O-alquilo-C₁₋₆ y -NH₂, en los que cada alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor.

19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que X es -CH₂-NHC(O)- o -NHC(O)- y, además, opcionalmente en el que: r es 1; R¹ es -COOR^{1a} ó tetrazol-5-ilo, en el que R^{1a} es H ó alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}, en el que R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo y alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; y R⁷ es H.

20. Compuesto según la reivindicación 18, en el que X es -C(O)NH- y, además, opcionalmente en el que: r es 1; R¹ se selecciona de entre -COOR^{1a}, -SO₂NHR^{1d} y tetrazol-5-ilo; R^{1a} es H, alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₃-arilo, -CH(C₁₋₄alquil)OC(O)R^{1aa}, alquilén-C₀₋₆-morfolina, y

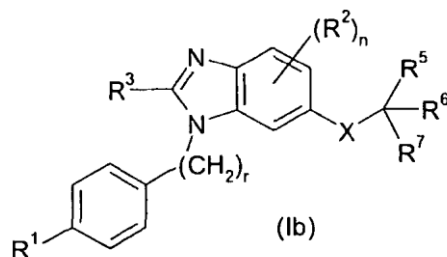


R^{1aa} es -O-alquilo-C₁₋₆ ó -O-cicloalquilo-C₃₋₇; R^{1c} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-O-R^{1ca}, alquilén-C₁₋₅-NR^{1ca}R^{1cc} ó alquilén-C₀₋₄-arilo; R^{1ca} es H, alquilo-C₁₋₆ ó alquilén-C₁₋₆-O-alquilo-C₁₋₆; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₆ ó conjuntamente como -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ó -(CH₂)₂-N[C(O)CH₃]-CH₂-; R^{1d} es -C(O)R^{1c} ó -C(O)NHR^{1c}; n es 0 ó 1; R² es halo, alquilo-C₁₋₆ ó alquilén-C₀₋₅-OR^{2b}, y R^{2b} es H; R³ es alquilo-C₁₋₁₀ ó alquilén-C₀₋₅-O-alquilén-C₀₋₅-R^{3b}, y R^{3b} es alquilo-C₁₋₆; R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5d}R^{5c}, y

alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5a}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, -amino-cicloalquilo-C₄₋₇, alquilén-C₀₋₆-arilo, alquilén-C₀₋₆-heteroarilo, alquilén-C₀₋₆-morfolina, alquilén-C₀₋₆-piperazín-CH₃, alquilén-C₀₋₆-piperidina, alquilén-C₀₋₆-piperidín-CH₃, -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, en el que aa es una cadena lateral de aminoácido, alquilén-C₀₋₆-CH[N(R^{5ab})₂]-R^{5ac}, 2-pirrolidina, 2-tetrahidrofurano, alquilén-C₀₋₆-OR^{5ab}, alquilén-C₁₋₂-OC(O)-alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₁₋₄-COOH ó -arilén-COOH; R^{5b} es independientemente H ó alquilo-C₁₋₆; R^{5ac} es H, alquilo-C₁₋₆, -CH₂-cicloalquilo-C₃₋₇ ó -COOH; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H ó alquilo-C₁₋₄; R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo, alquilén-C₀₋₃-heteroarilo y alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; y R⁷ es H; cada alquilo en R² se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R¹ y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 2 substituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo-C₁₋₆, halo, -O-alquilo-C₁₋₆ y -NH₂, en el que cada alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que: r es 1; R¹ es -SO₂NHR^{1d}; R^{1c} es alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₆-O-R^{1ca}, alquilén-C₁₋₅-NR^{1ca}R^{1cc} ó alquilén-C₀₋₄-arilo; R^{1ca} es H, alquilo-C₁₋₆ ó alquilén-C₁₋₆-O-alquilo-C₁₋₆; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo-C₁₋₆ ó conjuntamente como -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ó -(CH₂)₂-N[C(O)CH₃]-CH₂-; R^{1d} es -C(O)R^{1c} ó -C(O)NHR^{1c}; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a} ó alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5d} es H; R⁶ es alquilo-C₁₋₆ ó alquilén-C₀₋₃-arilo; y R⁷ es H.

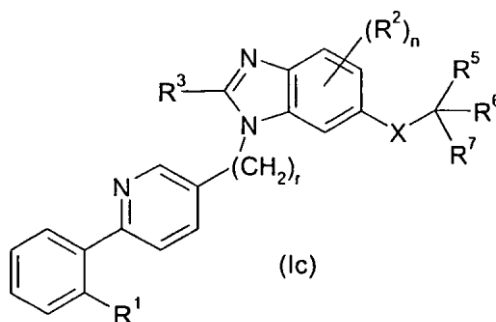
22. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula Ib:



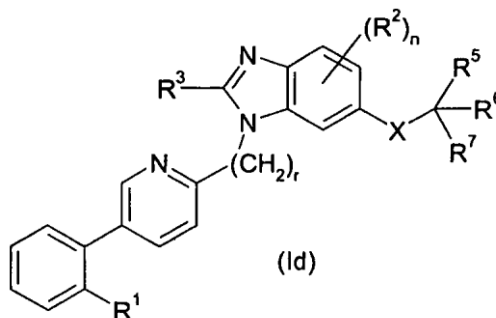
y opcionalmente además en la que: r es 1; R¹ es -COOR^{1a}, en el que R^{1a} es H ó alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; X se selecciona de entre -CH₂-NHC(O)-, -NHC(O)- ó -C(O)NH-; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a},

alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c} y alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H ó alquilo-C₁₋₄; R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo ó alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; R⁷ es H; el alquilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 átomo de halo.

- 5 23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que X es -CH₂-NHC(O)- y, además, opcionalmente en el que: r es 1; R¹ es -COOR^{1a} y R^{1a} es H ó alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a} ó alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆, alquilén-C₀₋₃-arilo ó alquilén-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; R⁷ es H; el alquilo en R⁶ se sustituye opcionalmente con 1 a 7 átomos de flúor, y el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con 1 átomo de halo.
- 10 24. Compuesto según la reivindicación 22, en el que X es -C(O)NH- y, además, opcionalmente en el que: r es 1; R¹ es -COOR^{1a}, en el que R^{1a} es H ó alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; R⁵ se selecciona de entre alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}, alquilén-C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c} ó alquilén-C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R^{5b} es -OH; R^{5c} es H; R^{5d} es H ó alquilo-C₁₋₄; R⁶ se selecciona de entre alquilo-C₁₋₆ y alquilén-C₀₋₃-arilo; y R⁷ es H.
- 15 25. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula Ic:



- 20 y opcionalmente además en la que: r es 1; R¹ se selecciona de entre -COOR^{1a} y -SO₂NHR^{1d}; R^{1a} es H ó alquilo-C₁₋₆; R^{1d} es -C(O)R^{1c}; R^{1c} es alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; X es -C(O)NH-; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R⁶ es alquilo-C₁₋₆ ó alquilén-C₀₋₃-arilo; y R⁷ es H.
26. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula Id:

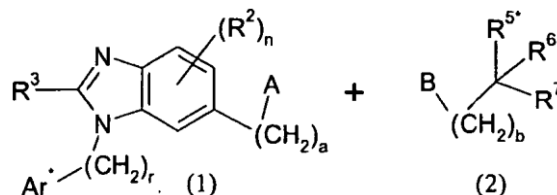


- 25 y opcionalmente además en la que: r es 1; R¹ es -COOR^{1a} y R^{1a} es H ó alquilo-C₁₋₆; n es 1; R² es alquilo-C₁₋₆; R³ es alquilo-C₁₋₁₀; X es -C(O)NH-; R⁵ es alquilén-C₀₋₃-SR^{5a}; R^{5a} es H ó -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es alquilo-C₁₋₆; R⁶ es alquilo-C₁₋₆ ó alquilén-C₀₋₃-arilo; y R⁷ es H.
27. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un portador farmacéuticamente aceptable.
28. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado de entre diuréticos, bloqueantes de receptores β₁-adrenérgicos, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas de receptores AT₁, inhibidores de la neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antilipídicos, agentes
- 30

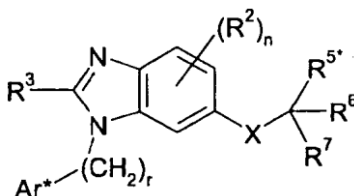
antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas de receptores de la endotelina, inhibidores del enzima conversor de la endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/de la neprilisina, antagonistas de receptores de la vasopresina y combinaciones de los mismos.

29. Procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, que comprende:

(a) acoplar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:



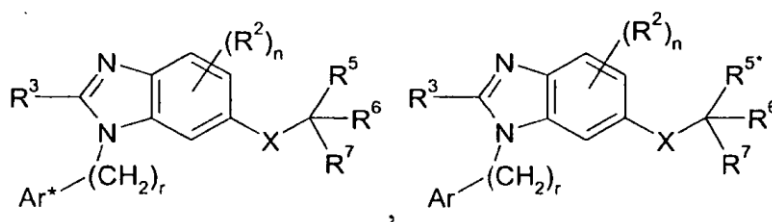
para producir un compuesto que presenta la fórmula:



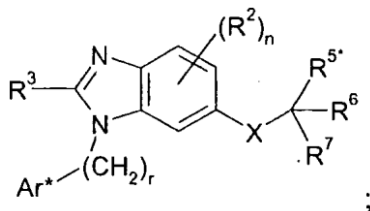
- 10 en la que: A es $-\text{NH}_2$ y B es $-\text{COOH}$ o A es $-\text{COOH}$ y B es $-\text{NH}_2$; la suma de a y b se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0 y 11; Ar^* representa $\text{Ar}-\text{R}^{1*}$, en el que R^{1*} es R^1 o una forma protegida de R^1 , y R^{5*} representa R^5 o una forma protegida de R^5 ; los átomos de carbono en los grupos $-(\text{CH}_2)_a$ y $-(\text{CH}_2)_b$ pueden sustituirse con uno o más grupos R^{4b} , y un grupo $-\text{CH}_2-$ en el grupo $-(\text{CH}_2)_a$ o $-(\text{CH}_2)_b$ puede sustituirse con cicloalquileo- C_{3-8} , $-\text{CR}^{4d}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^{4d}-$, y

- 15 (b) en el caso de que R^{1*} sea una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} sea una forma protegida de R^5 , la desprotección del producto de la etapa (a) produce un compuesto de fórmula I.

30. Intermediario útil en la síntesis de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, seleccionado de entre:



- 20 y



en los que Ar^* es $\text{Ar}-\text{R}^{1*}$; R^{1*} se selecciona de entre $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{P}^2$, $-\text{SO}_2\text{O}-\text{P}^5$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{P}^6$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{P}^7)_2$, $-\text{OCH}(\text{R}^{1e})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{P}^2$ y tetrazol-5-il- P^4 ; R^{5*} se selecciona de entre alquilén- $\text{C}_{0-3}-\text{S}-\text{P}^3$, alquilén- $\text{C}_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{O}-\text{P}^5)$, alquilén- $\text{C}_{0-3}-\text{N}(\text{O}-\text{P}^5)-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5d}$, alquilén- $\text{C}_{0-1}-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-\text{P}^3$, $-\text{NH}$ -alquilén- $\text{C}_{0-1}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{P}^7)_2$, alquilén- $\text{C}_{0-3}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{P}^7)-\text{R}^{5f}$, alquilén- $\text{C}_{0-2}-\text{CHR}^{5g}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{P}^2$ o alquilén- $\text{C}_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5h}-\text{CHR}^{5i}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{P}^2$; P^2 es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y

- 25

difenilmetilo; P³ es un grupo protector de tiol seleccionado de entre éteres y ésteres; P⁴ es un grupo protector de tetrazol seleccionado de entre tritilo y difenilmetilo; P⁵ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre alquilo, sililos, ésteres, acilo aromático y arilmetilo; P⁶ es un grupo protector de sulfonamida seleccionado de entre los grupos t-butilo y acilo; y P⁷ es un grupo protector de fosfato o un grupo protector de fosfinato seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, arilo y arilo sustituido, y sales de los mismos.

5

31. Intermediario según la reivindicación 30, seleccionado de entre el grupo que comprende:

32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la utilización en terapia.

33. Compuesto según la reivindicación 32, para la utilización en el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

10

34. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.