

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 419**

51 Int. Cl.:

C07D 263/38 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10735121 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2456762**

54 Título: **Agentes antihipertensivos de doble acción basados en oxazol**

30 Prioridad:

22.07.2009 US 227473 P

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

04.02.2014

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**FATHEREE, PAUL R.;
HUDSON, RYAN y
MCKINNELL, ROBERT MURRAY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 441 419 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

Agentes antihipertensivos de doble acción basados en oxazol

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen la actividad antagonista de los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT₁) y actividad de inhibición de neprilisina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procedimientos e intermediarios para preparar tales compuestos, y que encuentra utilidad en métodos de utilización de tales compuestos para tratar enfermedades tales como la hipertensión.

15 Estado de la técnica

20 El objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir la presión arterial y prevenir las complicaciones relacionadas con la hipertensión, como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad renal. Para los pacientes con hipertensión no complicada (es decir, sin factores de riesgo, lesión de órgano diana o enfermedad cardiovascular), se espera que la reducción de la presión arterial prevendrá el desarrollo de comorbilidades cardiovasculares y renales, condiciones que existen al mismo tiempo que la condición primaria en el mismo paciente. Para aquellos pacientes con factores de riesgo o comorbilidades existentes, el objetivo terapéutico es la ralentización de la progresión de la patología de base y de la mortalidad.

25 Generalmente, los médicos prescriben tratamientos farmacológicos para los pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con modificaciones en la dieta y/o estilo de vida. Las clases terapéuticas comúnmente utilizadas actúan para promover la diuresis, la inhibición adrenérgica, o vasodilatación. Una combinación de medicamentos se prescribe a menudo, dependiendo de las comorbilidades presentes.

30 Hay cinco clases comunes de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial: diuréticos, los cuales incluyen las tiazidas y diuréticos similares a tiazidas como hidroclorotiazida, los diuréticos de asa como la furosemida y los diuréticos ahorradores de potasio como el triamtereno, bloqueadores de los receptores adrenérgicos β₁ como succinato de metoprolol y carvedilol; bloqueadores de los canales de calcio como amlodipina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tales como captopril, benazepril, enalapril, enalaprilat, lisinopril, quinapril, y ramipril y antagonistas de los receptores AT₁, también conocidos como bloqueadores de los receptores angiotensina II de tipo 1 (ARA II), como candesartán cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, telmisartán y valsartán. Las combinaciones de estos fármacos también se administran, por ejemplo, un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un inhibidor de la ECA (benazepril), o un diurético (hidroclorotiazida) y un inhibidor de la ECA (enalapril). Todos estos fármacos, cuando se usan de forma adecuada, son eficaces en el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, la eficacia y la tolerabilidad deben mejorarse aún más en nuevos fármacos para la hipertensión. A pesar de la disponibilidad de muchas opciones de tratamiento, la reciente Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) demostró que sólo el 50 % de todos los pacientes tratados con hipertensión logran un adecuado control tensional. Por otra parte, el mal cumplimiento del paciente debido a problemas de tolerancia con los tratamientos disponibles reduce aún más el éxito del tratamiento.

45 Además, cada una de las clases principales de agentes antihipertensivos tienen algunos inconvenientes. Los diuréticos pueden afectar adversamente el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, y se asocia con otros efectos secundarios, como la hipotensión ortostática, hipopotasemia e hiperuricemia. Los bloqueadores beta pueden causar fatiga, insomnio e impotencia, y algunos bloqueadores beta también pueden causar disminución del gasto cardíaco y bradicardia, que pueden resultar indeseables en algunos grupos de pacientes. Los antagonistas del calcio son ampliamente utilizados, pero es discutible en cuanto a la eficacia con que estos medicamentos reducen los eventos cardíacos fatales y no fatales en relación con otras clases de fármacos. Los inhibidores de la ECA pueden causar tos, y efectos secundarios más raros incluyen sarpullido, angioedema, hiperpotasemia e insuficiencia renal funcional. Los antagonistas de los receptores AT₁ son igualmente eficaces como inhibidores de la ECA, pero sin la alta prevalencia de la tos.

50 La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP), es una metalopeptidasa Zn²⁺ unida a la membrana endotelial que se encuentra en muchos tejidos, incluyendo el cerebro, riñón, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón, y vasculatura periférica. La NEP es responsable de la degradación e inactivación de un número de péptidos vasoactivos, tales como la bradiquinina circulante y péptidos de angiotensina, así como los péptidos natriuréticos, el último de los cuales tiene varios efectos incluyendo la vasodilatación y la diuresis. Por lo tanto, la NEP juega un papel importante en la homeostasis de la presión arterial. Los inhibidores de NEP se han estudiado como agentes terapéuticos potenciales, e incluyen tiorfano, candoxatril, y candoxatrilat. Además, los compuestos también se han diseñado para inhibir tanto la NEP y ECA, e incluyen omapatrilat, gempatrilat, y sampatrilat. En referencia a los inhibidores de vasopeptidasa, esta clase de compuestos se describen en Robl et al. (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9 (12): 1665-1677.

65

Existe una oportunidad para aumentar la eficacia antihipertensiva cuando se combina el antagonismo de los receptores AT₁ y la inhibición de la NEP, como lo demuestra la combinación de inhibidores de NEP / antagonista del receptor AT₁ descritos en el documento WO 9213564 de Darrow et al. (Schering Corporation); US20030144215 de Ksander et al.; Pu et al., Resumen presentado en el Congreso Cardiovascular canadiense (octubre de 2004), y Gardiner et al. (2006) JPET 319:340-348, y WO 2007/045663 (Novartis AG) de Glasspool et al. El documento PE 0997147 A1 describe fármacos antihipertensivos.

Recientemente, el documento WO 2007/056546 (Novartis AG) de Feng et al. ha descrito complejos de un receptor del antagonista de AT₁ y un inhibidor de la NEP, en el que un compuesto antagonista del receptor AT₁ se une de forma no covalente a un compuesto inhibidor de la NEP, o en el que el compuesto antagonista se une mediante la unión no covalente al compuesto inhibidor.

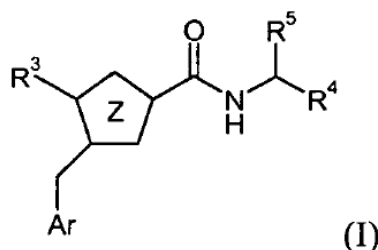
A pesar de los avances en la técnica, sigue habiendo una necesidad de una monoterapia altamente eficaz con múltiples mecanismos de acción que conduzcan a niveles de control de la presión arterial que sólo pueden lograrse actualmente con la terapia de combinación. Por lo tanto, aunque son conocidos diversos agentes hipertensivos, y se administran en varias combinaciones, sería altamente deseable proporcionar compuestos que tengan actividad antagonista del receptor AT₁ y actividad de inhibición de la NEP en la misma molécula. Los compuestos que poseen ambas actividades se espera que sean particularmente útiles como agentes terapéuticos, ya que presentarán actividad antihipertensiva a través de dos modos independientes de acción, mientras que poseen una farmacocinética de una sola molécula.

Además, también se espera que tales compuestos de doble efecto tengan utilidad para tratar una variedad de otras enfermedades que se pueden tratar antagonizando el receptor AT₁ y/o mediante la inhibición de la enzima NEP.

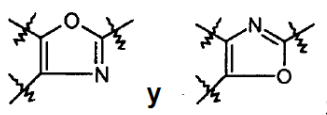
Resumen de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que se han encontrado que poseen actividad antagonista del receptor AT₁ y actividad de inhibición de la enzima neprilisina (NEP). Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para el tratamiento de condiciones tales como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

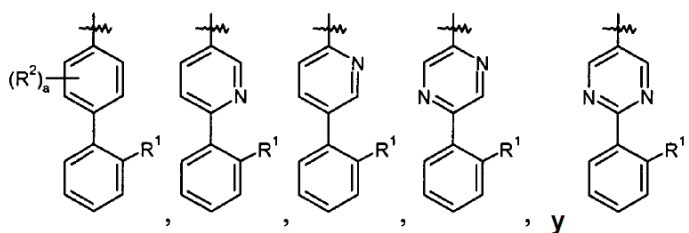
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



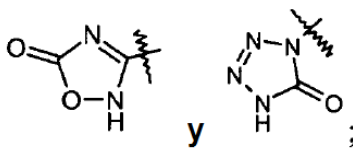
en el que: Z es un oxazol seleccionado de:



Ar se selecciona a partir de:



R¹ se selecciona de -COOR, -SO₂NHC(O)R^{1a}, tetrazolilo,



en el que R^{1a} es alquilo C_{1-6} , alquileo- C_{0-6} -OR, cicloalquilo C_{3-7} , alquileo C_{0-5} -NRR, piridilo, isoxazolilo, metilisoxazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y fenilo opcionalmente sustituido con halo; en el que cada R se selecciona independientemente de H y -alquilo C_{1-6} ;

a es 0, 1, o 2; R^2 es F,

R^3 se selecciona de alquilo C_{2-5} y -O-alquilo C_{1-5} ;

R_4 se selecciona de CH_2-SR^{4a} , $-CH_2-N(OH)C(O)H$, $-CH(R^{4b})C(O)NH(OH)$, y $-CH(R^{4b})COOR^{4c}$; en el que R^{4a} es H o -C(O)-alquilo C_{1-6} ; R^{4b} es H o -OH; y R^{4c} es H o alquilo C_{1-6} , y

R^5 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , $-CH_2$ -furanilo, $-CH_2$ -tiofenilo, bencilo, y bencilo sustituido con uno o más grupos halo, $-CH_3$, o $-CF_3$;

en el que cada anillo en Ar está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -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} y N (alquilo C_{1-6})₂, en el que cada alquilo, alqueno y alquino está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos tales como diuréticos, bloqueadores de receptores adrenérgicos β_1 , bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antilípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, antagonistas del receptor de vasopresina, y sus combinaciones. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente terapéutico, y un vehículo 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 se puede formular junto o por separado del agente(s) adicional(es). Cuando se formulan por separado, un vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser incluido con el(los) agente(s) adicional(es). Por lo tanto, todavía otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, la combinación comprende: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable, y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se refiere a un equipo que contiene dichas composiciones farmacéuticas, por ejemplo, cuando las primera y segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

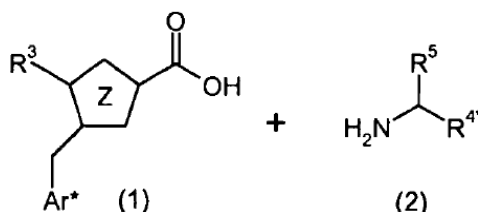
Los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima NEP, y por lo tanto se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que es tratado antagonizando el receptor AT_1 y/o inhibiendo la enzima NEP, por lo tanto, la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento de pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que es tratado por antagonizando el receptor AT_1 y/o la inhibición de la enzima NEP, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La invención también encuentra utilidad en un método para tratar la hipertensión o la insuficiencia cardiaca, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La invención también encuentra utilidad en un método para antagonizar un receptor de AT_1 en un mamífero que comprende la administración al mamífero, una cantidad de antagonista del receptor de AT_1 de un compuesto de la invención. La invención también encuentra utilidad en un método para inhibir una enzima NEP en un mamífero que comprende la administración al mamífero, de una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención que son de interés particular incluyen aquellos que presentan una constante de inhibición (pK_i) para la unión a un receptor de AT_1 mayor o igual a aproximadamente 5,0, en particular los que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 6,0; en una realización los que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 7,0, más particularmente los que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 8,0, y en otra realización más, los que tienen una pK_i dentro del intervalo de aproximadamente 8,0-10,0. Los compuestos de particular interés también incluyen aquellos que tienen una concentración inhibitoria de la enzima NEP (pCl_{50}) mayor o igual a aproximadamente 5,0; en una realización los que tienen una pCl_{50} mayor o igual a aproximadamente 6,0, en particular los que tienen una pCl_{50} mayor o igual a aproximadamente 7,0, y más particularmente los que tienen una pCl_{50} dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a 10,0. Los compuestos de mayor interés incluyen aquellos que tienen una pK_i para la unión a un receptor de AT_1 mayor o igual a aproximadamente 7,5 y que tiene una pCl_{50} de enzima NEP mayor o igual a aproximadamente 7,0.

5 Puesto que los compuestos de la invención poseen actividad antagonista de los receptores AT₁ y actividad de inhibición de la NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación. En consecuencia, la invención encuentra utilidad en un método de uso de un compuesto de la invención como una herramienta de investigación, el método que comprende la realización de un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar para evaluar nuevos compuestos químicos. Así, la invención encuentra utilidad en un método para evaluar un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que el paso (a) se lleva a cabo ya sea antes, después o simultáneamente al paso (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Ensayos biológicos ejemplares incluyen un ensayo de unión del receptor AT₁ y un ensayo de inhibición de la enzima NEP. La invención también encuentra utilidad en un método de estudio de un sistema biológico o muestra que comprende un receptor AT₁, una enzima NEP, o ambos, comprendiendo el método:

15 (a) poner en contacto el sistema o muestra biológicos con un compuesto de la invención, y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema biológico o muestra.

20 Sin embargo, otro aspecto de la invención se refiere a procesos y productos intermedios útiles para preparar compuestos de la invención. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de la invención que comprende el paso de acoplamiento de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:

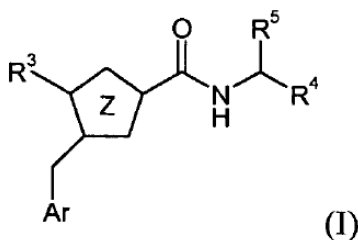


25 En el que: Ar* representa Ar-R^{1*}, en el que R^{1*} es R¹ o una forma protegida de R¹; y R^{4*} representa R⁴ o una forma protegida de R⁴; y opcionalmente desproteger el producto cuando R^{1*} es una forma protegida de R¹ y/o R^{4*} es una forma protegida de R⁴. Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en el ácido o base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a los productos preparados por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, así como nuevos compuestos intermedios utilizados en dicho proceso. En un aspecto de la invención nuevos compuestos intermedios tienen la fórmula V, VI o VII, tal como se define en el presente documento.

35 Sin embargo, otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, especialmente para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca. Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para antagonizar un receptor AT₁ o para inhibir una enzima NEP en un mamífero. Todavía otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como una herramienta de investigación. Otros aspectos y realizaciones de la invención se describen en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

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

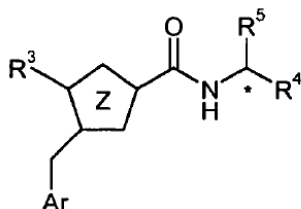


50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Tal como se usa en este documento, el término "compuesto de la invención" incluye todos los compuestos abarcados por la fórmula I, tales como las especies contenidas en las fórmulas II, III, IV y V. Además, los compuestos de la invención pueden también contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo, grupos amino o carboxilo) y por lo tanto, tales compuestos pueden existir como una base libre, ácido libre, o en diversas formas de sal. Todas estas formas de sales se incluyen dentro del alcance de la invención. En consecuencia, los expertos en la técnica reconocerán que la referencia a un compuesto en este documento, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I, así como sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto a menos que se indique lo contrario. Además, el término "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales. Además, los solvatos de los compuestos de fórmula I se incluyen dentro del alcance de esta invención.

15 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, estos compuestos pueden prepararse y utilizarse en diversas formas estereoisoméricas. Por consiguiente, la invención se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (enantiómeros o diastereómeros), mezclas enriquecidas con estereoisómeros y similares a no ser que se indique lo contrario. Cuando una estructura química se representa en la presente memoria sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los posibles estereoisómeros están abarcados por dicha estructura. Así, por ejemplo, el término "compuesto de fórmula I" pretende incluir todos los posibles estereoisómeros del compuesto. De manera similar, cuando se muestra o se nombra en este documento un estereoisómero particular, se entenderá por los expertos en la materia que cantidades menores de otros estereoisómeros pueden estar presentes en las composiciones de la invención a menos que se indique lo contrario, a condición que la utilidad de la composición como un conjunto no sea eliminada por la presencia de estos otros isómeros. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse por numerosos métodos que son bien conocidos en la materia, incluyendo cromatografía quiral usando una fase estacionaria quiral adecuada o de apoyo, o por conversión química de ellos en diastereómeros, separando los diastereómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, regenerando entonces los enantiómeros originales. Además, cuando sea aplicable, se incluyen todos los isómeros cis-trans o E/Z (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención dentro del alcance de la invención a menos que se especifique lo contrario.

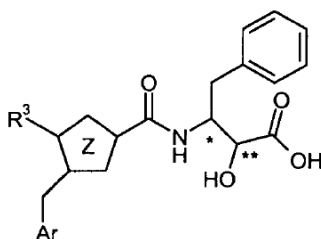
20 Un posible centro quiral puede estar presente en el carbono del grupo $-\text{CHR}^4\text{R}^5$, cuando R^5 es un grupo tal como alquilo C_{1-6} , por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Este centro quiral está presente en el átomo de carbono indicado mediante el símbolo *:



35 En una forma de realización de la invención, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (R). En esta forma de realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (R) en el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * o se enriquecen en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (R) en este átomo de carbono. En otra forma de realización, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (S). En esta forma de realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (S) en el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * o se enriquecen en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S) en este átomo de carbono.

40 Los compuestos de la invención también pueden tener dos centros quirales en el grupo $-\text{CHR}^4\text{R}^5$, por ejemplo, cuando R^4 es $-\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ y R^5 es bencilo. Estos centros quirales están presentes en los átomos de carbono indicados por los símbolos * y **:

45



50 En tales casos, pueden existir cuatro diastereómeros posibles. Por ejemplo, los dos átomos de carbono pueden tener la configuración (R), y en dicha forma de realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (R) en los átomos de carbono identificadas por los símbolos * y ** o se enriquecen en una forma estereoisomérica que

tienen la configuración (R, R) en estos átomos. En otra forma de realización, ambos átomos de carbono pueden tener la configuración (S), y en dicha forma de realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (S, S) en los átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** o se enriquecen en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S) en estos átomos. En aún otra realización, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * puede tener la configuración (S) y el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** puede tener la configuración (R), y en dicha forma de realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (S, R) en los átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** o se enriquecen en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S, R) en estos átomos. En aún otra realización, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * puede tener la configuración (R) y el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** puede tener la configuración (S), y en dicha forma de realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (R, S) en los átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (R, S) en estos átomos.

En algunos casos, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, como agentes hipertensivos, puede ser deseable que el átomo de carbono identificado por los símbolos * y/o ** posea una configuración particular (R), (S), (R,R), (S,S), (S,R), o (R,S).

Los compuestos de la invención, así como aquellos compuestos utilizados en su síntesis, puede también incluir compuestos marcados isotópicamente, es decir, en donde uno o más átomos han sido enriquecidos con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , y ^{18}F .

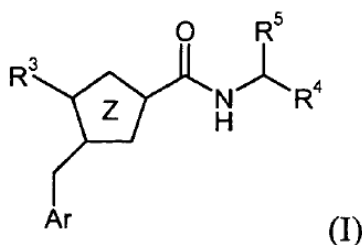
Los compuestos de fórmula I se ha encontrado que poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima NEP. Entre otras propiedades, se espera que tales compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión. Mediante la combinación de actividad dual en un solo compuesto, se puede lograr una terapia doble, es decir, se puede obtener actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima NEP usando un solo componente activo. Dado que las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo son normalmente más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, tales composiciones de un solo componente proporcionan una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen dos componentes activos. Además, también se ha encontrado que ciertos 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 tener ventajas terapéuticas.

La nomenclatura utilizada en este documento para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los ejemplos. Esta nomenclatura deriva de la utilización del programa informático AutoNom, comercialmente disponible de (MDL, San Leandro, California).

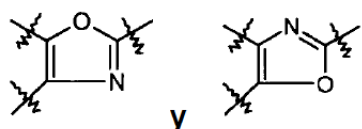
Realizaciones representativas

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y formas de realización de la invención. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar en más detalle tales aspectos y formas de realización y no pretenden excluir otras formas de realización o limitar el alcance de la invención. En este sentido, la representación de que se prefiere un valor o sustituyente particular no pretende de ninguna manera excluir otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique específicamente.

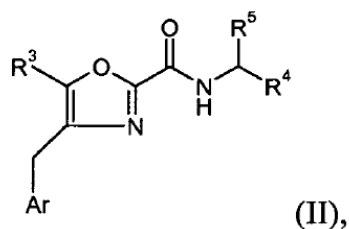
En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



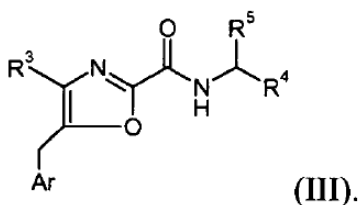
Z representa un oxazol seleccionado de:



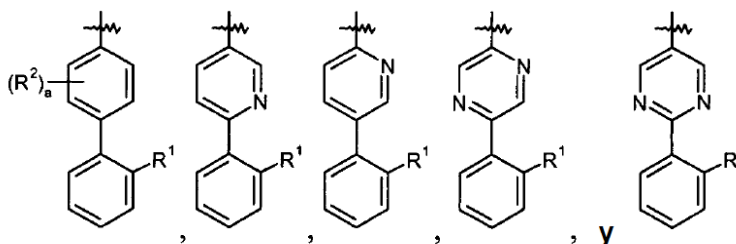
Por lo tanto, los compuestos de la invención también se pueden representar como fórmulas II y III:



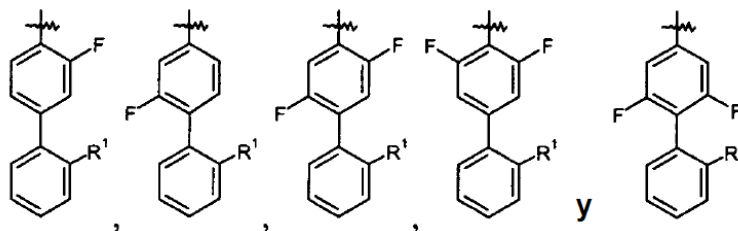
5
y



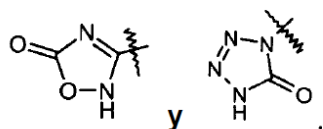
10 Ar representa un grupo arilo seleccionado de:



15 el número entero "a" es 0, 1, o 2, y el grupo R² es flúor. Los ejemplos de porciones Ar sustituidas con flúor incluyen:



20 Cada anillo en el Ar también puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de 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 está opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor. R¹ se selecciona entre -COOR, -SO₂NHC(O)R^{1a}, tetrazolilo,



25 La porción R^{1a} es alquilo C₁₋₆, alqueno C₀₋₆-OR, -cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₀₋₅-NRR, piridilo, isoxazolilo, metilisoxazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y fenilo opcionalmente sustituido con halo. Cada R se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

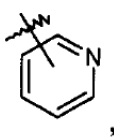
30 En una realización, R¹ es -COOR, por ejemplo, R¹ es -COOH o -COOCH₃.

En una realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, en la que R^{1a} es -alquilo C_{1-6} . Ejemplos de esta realización incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ y $\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$. En una realización particular, R_1 es tetrazolilo tal como 1H-tetrazol-5-ilo o 5H-tetrazol-5-ilo.

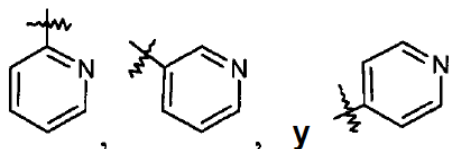
5 En una realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, en la que R^{1a} es alquileno C_{0-6} -OR. Ejemplos de esta realización incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.

10 En otra realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, en la que R^{1a} es cicloalquilo C_{3-7} . Ejemplos de esta realización incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -ciclopropilo. En otra realización particular, R_1 es $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, en la que R^{1a} es alquileno C_{0-5} -NRR. Ejemplos de esta realización incluyen $\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$.

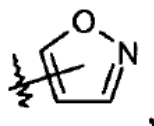
15 En otra realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ en la que R^{1a} es piridilo, por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -2-piridilo, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -3-piridilo, o $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -4-piridilo. El término "piridilo" significa un compuesto heterocíclico de la fórmula:



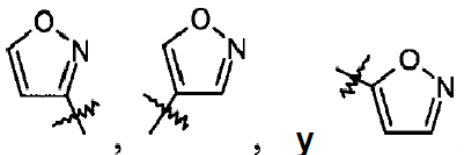
20 que está unido a cualquier punto de unión disponible e incluye :



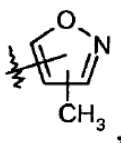
25 En otra realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, donde R^{1a} es isoxazolilo, por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -3-isoxazolilo, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -4-isoxazolilo, y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -5-isoxazolilo. El término "isoxazolilo" significa un compuesto heterocíclico de la fórmula:



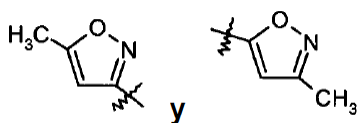
30 que está unido a cualquier punto de unión disponible e incluye :



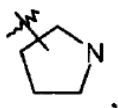
35 En una realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, en la que R^{1a} es metilisoxazolilo, por ejemplo $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -3-isoxazolil-5-metilo o $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -5-isoxazolilo-3-metilo. El término "metilisoxazolilo" significa un compuesto heterocíclico de la fórmula:



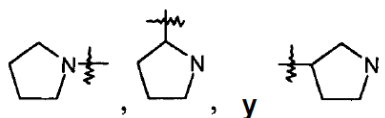
40 que está unido a cualquier punto de unión disponible e incluye :



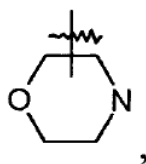
5 En otra realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}R^{1a}$, donde R^{1a} es pirrolidinilo, por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-1$ -pirrolidilo, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-2$ -pirrolidilo, y $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-3$ -pirrolidilo. El término "pirrolidinilo" significa un compuesto heterocíclico de la fórmula:



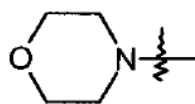
10 que está unido a cualquier punto de unión disponible e incluye :



15 En una realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}R^{1a}$, en la que R^{1a} es morfolinilo, por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-4$ -morfolinilo. El término "morfolinilo" significa un compuesto heterocíclico de la fórmula:

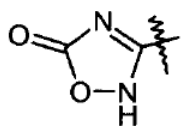


que está unido a cualquier punto de unión disponible e incluye :

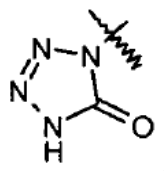


20 En aún otra realización particular, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}R^{1a}$, en la que R^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido con halo. En una forma de realización, el grupo fenilo no está sustituido y R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}$ fenilo. En otra realización, el grupo fenilo está sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno. En aún otra forma de realización, los átomos de halógeno son átomos de flúor. Ejemplos de esta realización incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC(O)}-2$ -fluorofenilo.

25 En aún otra realización particular, R^1 es tetrazol-5-ilo. En aún otra realización, R^1 es:



30 Y en otra realización más, R^1 es:



R³ se selecciona de alquilo C₂₋₅ y -O-alquilo C₁₋₅. Ejemplos de alquilo C₂₋₅ incluyen -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, CH(CH₃)-CH₂CH₃, y -(CH₂)₄CH₃. En una realización, R³ es propilo, etilo o butilo. Los ejemplos de -O-alquilo C₁₋₅ incluyen -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, y -OCH(CH₃)₂. En una realización, R³ es etoxi.

5 R⁴ se selecciona entre -CH₂-SR^{4a}, -CH₂-N(OH)C(O)H, -CH(R^{4b})C(O)NH(OH), y -CH(R^{4b})COOR^{4c}. La porción R^{4a} es H o -C(O)-alquilo C₁₋₆. La porción R^{4b} es H o -OH, y la porción R^{4c} es H o -alquilo C₁₋₆.

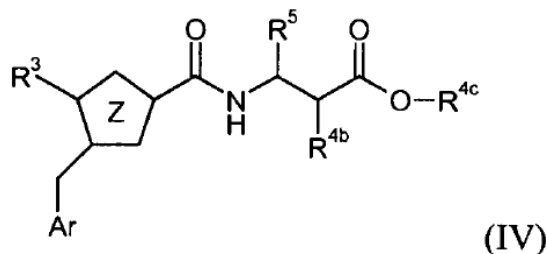
En una realización particular, R⁴ es -CH₂-SR^{4a}. Ejemplos de esta realización incluyen -CH₂SH y -CH₂-SC(O)CH₃.

10 En otra realización, R⁴ es -CH₂N(OH)C(O)H. En una realización particular, R⁴ es -CH(R^{4b})C(O)NH(OH), como -CH₂C(O)NH(OH) o -CH(OH)C(O)NH(OH).

En una realización, R⁴ es -CH(R^{4b})COOR^{4c}, en la que R^{4b} es H, ejemplos de las cuales incluyen -CH₂COOH y -CH₂COOCH₃. En otra realización, R⁴ es -CH(R^{4b})COOR^{4c}, en la que R^{4b} es -OH, ejemplos de las cuales incluyen -CH(OH)COOH y -CH(OH)COOCH₃.

15 En una realización, R⁴ es -CH(R^{4b})COOR^{4c}, en la que R^{4b} es H, y R⁵ es bencilo sustituido con uno o más grupos halo, -CH₃, o -CF₃.

20 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula IV:



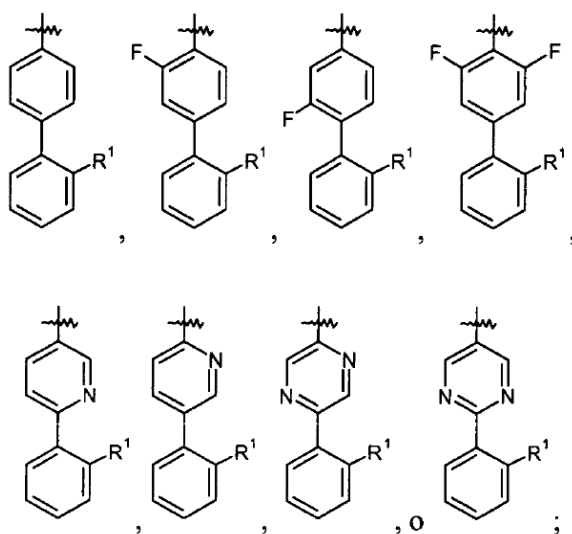
25 en la que Ar, R³, R^{4b}, R^{4c}, y R⁵ son como se definen para la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una forma de realización, R⁴ se selecciona de -CH₂-SR^{4a}, -CH₂-N(OH)C(O)H, -CH(R^{4b})C(O)NH(OH), y -CH(R^{4b})COOR^{4c}; en la que R^{4a} y R^{4c} son H, y R^{4b} es como se define para la fórmula I. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II o III.

30 En aún otra realización, R⁴ se selecciona entre -CH₂-SR y -CH(R^{4b})COOR^{4c}; en la que R^{4a} es -C(O)-alquilo C₁₋₆; R^{4c} es alquilo C₁₋₆, y R^{4b} es como se define para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como intermediarios en los procedimientos sintéticos descritos en este documento. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II o III.

35 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -CH₂-furanilo, -CH₂-tiofenilo, bencilo, y bencilo sustituido con uno o más grupos halo, -CH₃, o -CF₃. En una realización particular, R⁵ es alquilo C₁₋₆. Ejemplos de esta realización incluye i-butilo. En otra realización, R⁵ es -CH₂-furanilo, tales como -CH₂-furan-2-ilo o -CH₂-furan-3-ilo. En una realización particular, R⁵ es -CH₂-tiofenilo, tales como -CH₂-tiofen-2-ilo o -CH₂-tiofen-3-ilo. En aún otra realización particular, R⁵ es bencilo. En aún otra realización, R⁵ es bencilo sustituido con uno o más grupos halo, -CH₃, o -CF₃. Ejemplos de esta forma de realización incluye 2-bromobencilo, 2-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metilbencilo, y 2-trifluorometilbencilo.

45 En una realización particular, Ar es:



5 R¹ es -SO₂NHC(O)CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂CH₃, -SO₂NHC(O)OCH₃, -SO₂NHC(O)OCH₂CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OH, -SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH, -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃, -SO₂NHC(O)(O)ciclopipilo, -SO₂NHC(O)NH(CH₃), -SO₂NHC(O)N(CH₃)₂, -SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃), -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂, -SO₂NHC(O)-2-piridilo, -SO₂NHC(O)-4-piridilo, -SO₂NHC(O)-5-isoxazolilo, -SO₂NHC(O)-3-isoxazolil-5-metilo, -SO₂NHC(O)-1-pirrolidilo, -SO₂NHC(S)-4-morfolinilo, -SO₂NHC(O)fenilo, -SO₂NHC(O)-2-fluorofenilo, 1H-tetrazol-5-ilo,



15 R³ es propilo, etilo, butilo o etoxi; R⁴ es -CH₂SH, -CH₂-S-C(O)CH₃, -CH₂N(OH)C(O)H, -CH₂C(O)NH(OH), -CH(OH)C(O)NH(OH), -CH(OH)COOH, CH(OH)COOCH₃, -CH₂COOH o -CH₂COOCH₃; R⁵ es i-butilo, -CH₂-furan-2-ilo, -CH₂-tiofen-3-ilo, bencilo, 2-bromobencilo, 2-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metilbencilo, o 2-trifluorometilbencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II o III. En otro aspecto, cuando R⁴ es -CH(OH)COOH, CH(OH)COOCH₃, -CH₂COOH o -CH₂COOCH₃, esta realización tiene la fórmula IV.

20 Además, los compuestos particulares de fórmula I que son de interés incluyen los expuestos en los Ejemplos a continuación, así como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones

25 Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el" "la" incluyen los plurales correspondientes a menos que el contexto de utilización indique claramente lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, y similares utilizados en este documento, debe entenderse que pueden modificarse en todos los casos por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. En consecuencia, los números establecidos en este documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para ser obtenidas por la presente invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debe al menos interpretarse a la luz de los dígitos significativos descritos y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

35 El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra manera, tales grupos alquilo contienen normalmente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₅, alquilo C₂₋₅, alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₁₀. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

5 Cuando un número específico de átomos de carbono está diseñado para un determinado término utilizado en este documento, se muestra el número de átomos de carbono que precede al término como subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "cicloalquilo C₃₋₇" significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

10 El término "alquileo" significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina lo contrario, tales grupos alquileo contienen normalmente de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquileo C₀₋₁, alquileo C₀₋₂, alquileo C₀₋₃, alquileo C₀₋₅, alquileo C₀₋₆, alquileo C₁₋₂ y alquileo C₁₋₁₂. Grupos alquileo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y similares. Se entiende que cuando el término alquileo incluye cero carbonos tales como alquileo C₀₋₅ o alquileo C₀₋₆, tales términos pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir, el grupo alquileo no está presente a excepción de un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquileo.

15 El término "alcoxi" significa un grupo monovalente de fórmula-O alquilo el, en el que el alquilo es como se define en este documento. A menos que se defina de otra manera, tales grupos alcoxi contienen normalmente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -O-alquilo C₁₋₄ y -O-alquilo C₁₋₅. Los grupos alcoxi representativos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi y t-butoxi.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente carbocíclico. A menos que se defina de otra manera, tales grupos cicloalquilo contienen normalmente de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. El término "cicloalquileo" se refiere a un grupo arilo divalente como cicloalquileo C₄₋₈.

25 El término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Tal como se usa en este documento, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa de la misma manera como se utiliza comúnmente el término "que comprende".

35 El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sustituido o no sustituido una o varias veces, tales como 1 a 3 veces o 1 a 5 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de halógeno, puede no estar sustituido, o puede contener 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de halógeno.

40 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de otra manera inaceptable cuando se utiliza en la invención. Por ejemplo, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que se puede incorporar en una composición y administrarse a un paciente sin provocar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales farmacéuticamente aceptables normalmente han cumplido con los estándares requeridos de las pruebas toxicológicas y de fabricación, e incluyen los materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos.

45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Sin embargo, se entiende que las sales cubiertas por la invención no son necesarias que sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de compuestos intermediarios que no están destinados para la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto una porción básica, tal como una amina, piridina o imidazol, como una porción ácida tal como un ácido carboxílico o tetrazol, pueden formarse zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal", como se utiliza en el presente documento. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, y sales de zinc.

50 Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido bórico, carbónico, hidrácido halogenado (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y ácido sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxilo alifáticos (por ejemplo, cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico, tartárico), y ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácido acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, ácidos gentísico, hipúrico, y

trifenilacético), ácidos hidroxilo aromáticos (por ejemplo, ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, fumárico, maleico, oxálico y succínico), glucurónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfónicos (por ejemplo, benenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y ácido p-toluenosulfónico), y ácido xinafoico.

El término "derivados protegidos de los mismos" significa un derivado del compuesto especificado en el que uno o más grupos funcionales del compuesto están bloqueados o protegidos de experimentar reacciones no deseadas con un grupo protector o de bloqueo. Los grupos funcionales que pueden estar protegidos incluyen, a modo de ejemplo, grupos carboxi, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Los grupos protectores representativos para los grupos carboxi incluyen ésteres (tales como un éster de p-metoxibencilo), amidas e hidrazidas; para los grupos amino, carbamatos (tales como t-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para grupos carbonilo, acetales y cetales, y similares. Tales grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son normalmente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, y ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de la hipertensión es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas de la hipertensión, o para tratar la causa subyacente de la hipertensión. En una forma de realización, una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad de fármaco necesaria para reducir la presión de la sangre o la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión arterial normal. Por otro lado, el término "cantidad efectiva" significa 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" como se usa en el presente documento significa el tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano) que incluye uno o más de lo siguiente: (a) prevenir que ocurra la enfermedad o condición médica, es decir, mediante el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, mediante la eliminación o regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica mediante el retardo 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, el término "tratamiento de la hipertensión" incluiría la prevención de la aparición de la hipertensión, mejora de la hipertensión, la supresión de la hipertensión, y el alivio de los síntomas de la hipertensión arterial (por ejemplo, reducción de la presión arterial). El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, como los humanos, que están en necesidad de tratamiento o prevención de enfermedades o que actualmente están recibiendo tratamiento para la prevención de la enfermedad o el tratamiento de una enfermedad o condición médica, así como los sujetos de prueba en que se están evaluando compuestos de la invención o que se utilizan en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

Todos los otros términos utilizados en el presente documento pretenden tener su significado ordinario tal como se entiende por los expertos en la materia a la que pertenecen.

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos establecidos en los Ejemplos, o utilizando otros métodos, reactivos, y los materiales de partida que son conocidos por los expertos en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una forma de realización particular de la invención, se entiende que otras realizaciones de la invención se pueden preparar de manera similar utilizando los mismos métodos o métodos similares o utilizando otros métodos, reactivos y materiales conocidos por los expertos en la materia. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones óptimas de reacción generalmente variarán en función de diversos parámetros de reacción tales como los reactivos particulares, disolventes y cantidades utilizadas, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios o deseados grupos protectores convencionales para impedir 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 para la protección y desprotección de tales grupos funcionales adecuados son bien conocidos en la materia. Los grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizarse, si se desea. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo. Más específicamente, las siguientes abreviaturas y reactivos se utilizan en los esquemas presentados a continuación:

P¹ representa un "grupo protector de amino", un término que se utiliza aquí para significar un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo amino. Grupos protectores de amino representativos incluyen, t-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), y t-butildimetilsililo. Técnicas de desprotección estándar se utilizan para eliminar el grupo P¹. Por ejemplo, un grupo BOC se puede eliminar usando un reactivo ácido tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo Cbz se puede eliminar mediante el empleo de condiciones de hidrogenación catalítica, tales como H² (1 atm) y 10 % de Pd/C en un disolvente alcohólico ("H₂/Pd/C").

P² representa un "grupo protector de carboxi", un término que se utiliza aquí para significar un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo carboxi. Grupos protectores de carboxi representativos incluyen metilo, etilo, t-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM). Técnicas de desprotección estándar y reactivos se utilizan para eliminar el grupo P², y puede variar dependiendo de qué grupo se utiliza. Por ejemplo, hidróxido de sodio o de litio se utiliza comúnmente cuando P² es metilo, un ácido tal como TFA o HCl se utiliza comúnmente cuando P² es t-butilo, y H₂/Pd/C se puede utilizar cuando P² es bencilo.

P³ representa un "grupo protector de tiol" un término usado aquí para significar un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo tiol. Grupos protectores de tiol representativos incluyen éteres y ésteres, por ejemplo -C(O)CH₃. Técnicas de desprotección estándar y reactivos tales como NaOH, alquilaminas primarias, e hidrazina, se pueden usar para eliminar el grupo P³.

P⁴ representa un "grupo protector de tetrazol", un término que se utiliza aquí para significar un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo tetrazol. Grupos protectores de tetrazol representativos incluyen tritilo y difenilmetilo. Técnicas de desprotección estándar y reactivos tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano se pueden usar para eliminar el grupo P⁴.

P⁵ representa un "grupo protector de hidroxilo", un término que se utiliza en este documento para referirse a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen alquilo C₁₋₆, grupos sililo incluyendo grupos trialkilsililo C₁₋₆, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), y terc-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) incluyendo grupos alquilo alcanilo C₁₋₆, 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 de desprotección estándar y reactivos para eliminar el grupo P⁵, y pueden variar dependiendo de qué grupo se utiliza. Por ejemplo, H₂/Pd/C se utiliza comúnmente cuando P⁵ es bencilo, mientras NaOH se utiliza comúnmente cuando P⁵ es un grupo acilo.

P⁶ representa un "grupo protector de sulfonamida", un término que se utiliza en este documento para referirse a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo sulfonamida. Grupos protectores de sulfonamida representativos incluyen grupos t-butilo y acilo. Grupos acilo ejemplares incluyen grupos acilo alifáticos inferiores tales como los grupos formilo, acetilo, fenilacetilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo, y grupos aromáticos acilo tales como benzoilo y 4-acetoxibenzoilo. Se utilizan técnicas de desprotección estándar y reactivos para eliminar el grupo P⁶, y pueden variar dependiendo de qué grupo se utiliza. Por ejemplo, HCl se utiliza comúnmente cuando P⁶ es t-butilo, mientras que NaOH se utiliza comúnmente cuando P⁶ es un grupo acilo.

Además, se utiliza L para designar un "grupo saliente", un término usado en el presente documento para referirse a un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, grupos salientes representativos incluyen cloro, bromo y yodo; grupos de grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, triflato, tosilato, brosilato y nosilato, y grupos aciloxi, tales como acetoxi y trifluoroacetoxi.

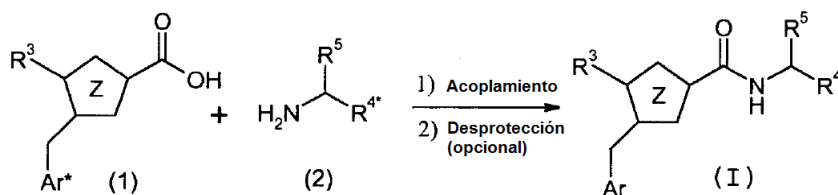
Las bases adecuadas para utilizar en estos sistemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N, N-diisopropiletilamina (DIPEA), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio, y los hidruros de metales.

Los diluyentes inertes adecuados o disolventes para su uso en estos sistemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, y agua.

Los reactivos carboxílicos adecuados de acoplamiento ácido/amina incluyen benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y carbonildiimidazol (CDI). Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en un diluyente inerte en presencia de una base, tal como DIPEA, y se lleva a cabo bajo condiciones de formación de enlaces amida convencionales.

Todas las reacciones se llevan a cabo normalmente a una temperatura dentro del rango de -78 °C a 100 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones pueden controlarse mediante el uso de cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y/o LCMS hasta la finalización. Las reacciones pueden completarse en cuestión de minutos, o pueden tardar horas, normalmente de 1-2 horas y hasta las 48 horas. Al terminar, la mezcla resultante o el producto de reacción se puede tratar adicionalmente con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o el producto de reacción se puede someter a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o repartición (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre 5 % de THF en EtOAc y ácido fosfórico 1M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl₃, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, NaHCO₃ saturado, Na₂CO₃ (5 %), CHCl₃ o NaOH 1M); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄, o al vacío); filtrado; cristalización (por ejemplo, a partir de EtOAc y hexano); concentración (por ejemplo, al vacío), y/o purificación (por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía rápida, HPLC preparativa, HPLC en fase inversa, o cristalización).

A modo de ilustración, los compuestos de fórmula I, así como sus sales, solvatos, y profármacos se pueden preparar por acoplamiento de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:



Ar* representa Ar-R^{1*}, en la que R^{1*} es R¹ o una forma protegida de R¹, por ejemplo, tetrazolil-BOC o un precursor de R¹ tal como -CN que después se convierte en tetrazolilo. R^{4*} representa R⁴ o una forma protegida de R⁴. Por lo tanto, cuando R^{1*} representa R¹ y R^{4*} representa R⁴, la reacción se completa después del paso de acoplamiento.

Por otro lado, cuando R^{1*} representa una forma protegida de R¹ y/o R^{4*} representa una forma protegida de R⁴, un paso de desprotección global o secuencial posterior proporcionaría el compuesto no protegido. Del mismo modo, cuando R^{1*} representa un precursor de R¹, un paso posterior de conversión proporcionaría el compuesto deseado. Reactivos y condiciones para la desprotección varían según la naturaleza de los grupos protectores en el compuesto. Por lo tanto, un método para preparar compuestos de la invención consiste en compuestos de acoplamiento (1) y (2), con un paso de desprotección opcional cuando R^{1*} es una forma protegida de R¹ y/o R^{4*} es una forma protegida de R⁴, formando así un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de compuesto de fórmula 1 incluyen:

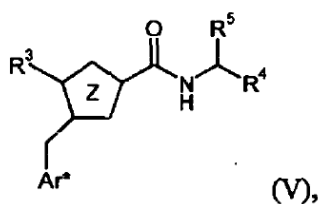
ácido 5-propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-etoxi-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[2-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-5-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[2-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-5-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-5-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-5-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[3,5-difluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-5-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[3,5-difluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-5-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-propil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-etoxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[2-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-4-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[2-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-4-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-4-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-4-etoxioxazol-2-carboxílico;

- ácido 5-[3,5-difluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-4-propiloxazol-2 carboxílico;
 ácido 5-[3,5-difluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]-4-etoxioxazol-2 carboxílico;
 ácido 4-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-5-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-5-etoxioxazol-2-carboxílico;
 5 ácido 4-[2-fluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-5-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[2-fluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-5-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[3-fluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-5-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[3-fluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-5-etoxioxazol-2-carboxílico;
 10 ácido 4-[3,5-difluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-5-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 4-[3,5-difluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-5-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-4-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-4-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[2-fluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-4-propiloxazol-2-carboxílico;
 15 ácido 5-[2-fluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-4-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[3-fluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-4-propiloxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[3-fluoro-2 (2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-4-etoxioxazol-2-carboxílico;
 ácido 5-[3,5-difluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-4-propiloxazol-2- carboxílico, y
 ácido 5-[3,5-difluoro-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)]-4-etoxioxazol-2- carboxílico.

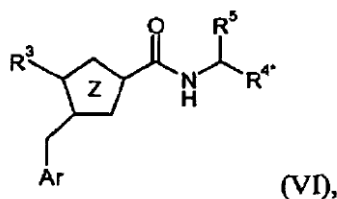
- 20 Ejemplos de compuestos de fórmula 2 incluyen:
 (R)-2-((R)-2-fenilpropildisulfanil-amino-3)-1-bencililamina;
 (R)-1-((R)-2-amino-4-metilpentildisulfanilmetil)-3-metilbutilamina (dímero);
 ácido (R)-3-amino-4-(2-clorofenil) butírico;
 ácido (R)-3-amino-4-(2-bromofenil) butírico;
 25 ácido (R)-3-amino-4-fenilbutírico;
 ácido (R)-3-amino-4-(2-fluorofenil) butírico;
 ácido (R)-3-amino-4-(2-metilfenil) butírico;
 ácido (R)-3-amino-4-(2-trifluorometilfenil) butírico;
 (2R, 3R)-3- amino-2-hidroxi-4 fenilbutirato de etilo;
 30 3-amino-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-4-fenilbutirato de etilo;
 [(S)-1-bencil-2-(benziloxiformilamino) etil]carbamato de t-butilo;
 [1-hidroxycarbamoiletil-bencil-2]carbamato de t-butilo;
 [1-(2-clorobencil)-2-hidroxycarbamoiletil]carbamato de t-butilo, y
 3-amino-2,N-dihidroxi-4-fenilbutiramida.

35 También se pueden utilizar otras formas protegidas, formas desprotegidas, isómeros y mezclas racémicas.

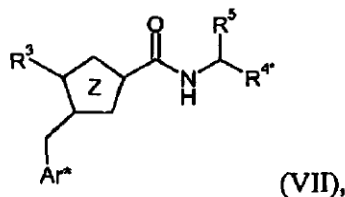
Ciertos intermediarios descritos en este documento se cree que son nuevos y, en consecuencia, tales compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención que incluyen, por ejemplo, los compuestos de fórmulas V, VI y VII, o una sal de los mismos:



45 en la que Ar* es Ar-R^{1*}; Ar, Z, R³, R⁴, y R⁵ son como se definen para la fórmula I, y R^{1*} es -SO₂NH-P⁶ o tetrazolilo-P⁴; donde P⁴ es un grupo protector de tetrazol como se define en la reivindicación 15 y P⁶ es un grupo protector de sulfonamida como se define en la reivindicación 15,



50 donde Ar, Z, R³, y R⁵ son como se definen para la fórmula I; R^{4*} es -CH₂-S-P³, -CH₂-N (O-P⁵)-C(O)H, -CH(R^{4b})C(O)NH(O-P⁵), o -CH(R^{4b})COO-P², y R^{4b} es como se define para la fórmula I; donde P² es un grupo protector de carboxi tal como se define en la reivindicación 15, P³ es un grupo protector de tiol tal como se define en la reivindicación 15, P⁵ es un grupo protector de hidroxilo tal como se define en la reivindicación 15,



5 y en la que Ar * es Ar-R^{1*}; Ar, Z, R³ y R⁵ son como se define para fórmula I; R^{1*} es -SO₂NH-P⁶ o tetrazolilo-P⁴; R^{4*} es
 10 -CH₂-SP³, -CH₂-N(O-P⁵)-C(O)H, -CH(R^{4b})C(O)NH (o-P⁵), o-CH(R^{4b}) COO-P², y R^{4b} es como se define para la
 fórmula I; donde P² es un grupo protector de carboxi tal como se define en la reivindicación 15, P³ es un grupo
 protector de tiol tal como se define en la reivindicación 15, P⁴ es un grupo protector de tetrazol como se define en la
 reivindicación 15, P⁵ es un grupo protector de hidroxilo tal como se define en la reivindicación 15, y P⁶ es un grupo
 protector de sulfonamida como se define en la reivindicación 15. Por lo tanto, otro método de preparación de
 compuestos de la invención implica la desprotección de un compuesto de fórmula V, VI, o VII.

Más detalles acerca de las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos
 representativos de la invención o intermediarios de los mismos se describen en los ejemplos expuestos a
 continuación.

15 Utilidad

Los compuestos de la invención poseen la actividad antagonista de los receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT₁)
 la. En una realización, los compuestos de la invención son selectivos para la inhibición del receptor AT₁ sobre el
 receptor AT₂. Los compuestos de la invención también poseen actividad de inhibición de neprilisina (NEP), es decir,
 los compuestos son capaces de inhibir la actividad de enzima-sustrato. En otra forma de realización, los compuestos
 no muestran una actividad inhibidora significativa de la enzima convertidora de angiotensina. Los compuestos de
 fórmula I pueden ser fármacos activos, así como profármacos. Por lo tanto, cuando se habla de la actividad de los
 compuestos de la invención, se entiende que cualquiera de tales profármacos tienen la actividad esperada una vez
 metabolizado.

Una medida de la afinidad de un compuesto por 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 en base 10 de la K_i. Una medida de la capacidad de un
 compuesto para inhibir la actividad de NEP es la concentración inhibidora (CI₅₀), que es la concentración de
 compuesto que resulta en la inhibición media máxima de conversión del sustrato por la enzima NEP. El valor pCI₅₀
 es el logaritmo negativo en base 10 de la CI₅₀. Los compuestos de la invención que tienen tanto la actividad
 antagonista del receptor de AT₁ y la actividad inhibidora de la enzima NEP son de particular interés, incluyendo las
 que presentan un pK_i en el receptor AT₁ mayor o igual a 5,0, y presentan una pCI₅₀ para NEP mayor o igual a 5,0.

35 En una realización, los compuestos de interés tienen una pK_i en el receptor AT₁ ≥ 6,0, una pK_i en el receptor AT₁ ≥
 7,0, o una pK_i en el receptor AT₁ ≥ 8,0. Los compuestos de interés también incluyen aquellos que tienen una pCI₅₀
 para NEP ≥ 6,0 o una pCI₅₀ para NEP ≥ 7,0. En otra forma de realización, los compuestos de interés tienen una pK_i
 en el receptor AT₁ dentro del intervalo de 8,0-10,0 y una pCI₅₀ para NEP dentro del rango de 7,0 a 10,0.

40 En otra forma de realización, los compuestos de particular interés tienen una pK_i para la unión a un receptor de AT₁
 mayor o igual a 7,5 y una pCI₅₀ para la enzima NEP mayor o igual a 7,0. En otra forma de realización, los
 compuestos de interés tienen una pK_i mayor o igual a 8,0 y una pCI₅₀ mayor o igual a 8,0.

45 Se observa que en algunos casos, los compuestos de la invención, mientras todavía tienen actividad dual, pueden
 poseer una débil actividad antagonista del receptor AT₁ o una débil actividad de inhibición de la NEP. En tales casos,
 los expertos en la materia reconocerán que estos compuestos aún tienen utilidad principalmente como un inhibidor
 de la NEP o un antagonista del receptor AT₁, respectivamente, o tener utilidad como herramientas de investigación.

50 Ejemplos de ensayos para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la actividad
 inhibidora de unión del receptor AT₁ y/o de NEP, se describen en los Ejemplos y se incluyen a modo de ilustración y
 no de limitación, ensayos que miden la unión de AT₁ y AT₂ (descrito en el Ensayo 1), y la inhibición de la NEP
 (descrito en el Ensayo 2). Ensayos secundarios útiles incluyen ensayos para medir la inhibición de ECA (también
 descrito en el Ensayo 2) y la inhibición de aminopeptidasa P (APP) (descrito en Sulpzie et al. (2005) JPET 315:
 1306-1313). Un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibidoras in vivo de ACE, AT₁, y la NEP en
 55 ratas anestesiadas se describe en el Ensayo 3 (véase también Seymour et al. (1985) Hypertension 7 (Supl I): 1- 35-I-
 42 y. Wigle et al. (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70: 1525-28), donde la inhibición de AT₁ se mide como el
 porcentaje de inhibición de la respuesta presora de la angiotensina II, la inhibición de la ECA se mide como el
 porcentaje de inhibición de la respuesta presora de la angiotensina I, y la inhibición de NEP se mide como el
 aumento de la salida urinaria de guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (cGMP). Ensayos in vivo útiles incluyen el

5 modelo de ratas conscientes espontáneamente hipertensas (SHR), que es un modelo de hipertensión dependiente de renina que es útil para medir el bloqueo del receptor AT₁ (descrito en el Ensayo 4; véase también Intengan et al. (1999) *Circulation* 100 (22): 2267-2275 y Badyal et al. (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35: 349-362), y el modelo de rata consciente con sal de acetato de desoxicorticosterona (sal DOCA), que es un modelo de hipertensión dependiente de volumen que es útil para medir la actividad NEP (descrita en el Ensayo 5; véase también Trapani et al. (1989) *J. Cardiovascular Pharmacol* 14: 419-424, Intengan et al. (1999) *Hypertension* 34 (4): 907-913, y Badyal et al. (2003) supra). Ambos modelos de sal DOCA y SHR son útiles para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para reducir la presión arterial. El modelo sal DOCA también es útil para medir la capacidad de un compuesto de prueba para prevenir o retrasar un aumento en la presión arterial. Se espera que los compuestos de la invención antagonicen el receptor AT₁ y/o inhiban la enzima NEP en cualquiera de los ensayos mencionados anteriormente, o ensayos de una naturaleza similar. Por lo tanto, los ensayos mencionados anteriormente son útiles en la determinación de la utilidad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensivos. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención se pueden demostrar usando otros ensayos in vitro e in vivo bien conocidos para los expertos en la materia.

20 Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o prevención de condiciones médicas que respondan al antagonismo de los receptores AT₁ y/o la inhibición de la NEP. Por lo tanto se espera que los pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que se pueda tratar mediante el antagonismo del receptor AT₁ y/o mediante la inhibición de la enzima NEP puedan ser tratados mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Por ejemplo, antagonizando el receptor AT₁ y por lo tanto interfiriendo con la acción de la angiotensina II sobre sus receptores, se espera que estos compuestos tengan utilidad en la prevención del aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II, que es un potente vasopresor. Además, mediante la inhibición de la NEP, también se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de péptidos endógenos que son metabolizados por la NEP, tales como los péptidos natriuréticos, bombesina, calcitonina, bradiquininas, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. Por ejemplo, al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar el glaucoma. También se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, sobre el sistema renal, nervioso central, reproductivo y gastrointestinal.

30 Se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad en el tratamiento y/o prevención de condiciones médicas tales como enfermedades cardiovasculares y renales. Las enfermedades cardiovasculares de especial interés incluyen la insuficiencia cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, e insuficiencia cardíaca descompensada aguda y crónica. Enfermedades renales de especial interés incluye la nefropatía diabética y la enfermedad renal crónica. Uno de los usos de la invención es un método para el tratamiento de la hipertensión, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Normalmente, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad que es suficiente para disminuir la presión arterial del paciente. En una realización, el compuesto se administra como una forma de dosificación oral.

40 Otro uso de la invención es en un método para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Por lo general, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad que es suficiente para reducir la presión arterial y/o mejorar las funciones renales. El compuesto puede por ejemplo administrarse como una forma de dosificación intravenosa. Cuando se usa para tratar la insuficiencia cardíaca, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como diuréticos, péptidos natriuréticos, y antagonistas de los receptores de adenosina.

50 Los compuestos de la invención también se espera que sean útiles en la terapia preventiva, por ejemplo en la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, prevención de laestenosis arterial después de la angioplastia, la prevención de engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de operaciones vasculares, la prevención de la aterosclerosis, y la prevención de la angiopatía diabética.

55 Además, como inhibidores de la NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la encefalinas, que inhibirá degradación de las encefalinas endógenas y por lo tanto tales compuestos también pueden ser útiles como analgésicos. Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitúxicos y agentes anti-diarreicos (por ejemplo, para el tratamiento de diarrea acuosa), así también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, trastornos reproductivos (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome de 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 sean útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, que se define a menudo como la dificultad o incapacidad para encontrar satisfacción en la expresión sexual de un paciente femenino. Esto cubre una variedad de diversos trastornos sexuales femeninos, incluyendo, a modo de ilustración y no de limitación, trastorno de deseo sexual hipactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual. Cuando se usa para tratar tales trastornos, especialmente la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención se pueden

combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de la PDE5, agonistas de la dopamina, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos.

5 La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día puede ser predeterminada o puede ser determinada sobre una base individual del paciente teniendo en cuenta numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la condición del paciente, la condición que está siendo tratada, la edad, el peso y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles toxicológicos del compuesto y cualquier agente secundario que se pueda administrar, y similares. El tratamiento de un paciente que
10 sufre de una enfermedad o condición médica (tales como hipertensión) puede comenzar con una dosificación predeterminada o una dosificación determinada por el médico tratante, y continuará durante un período de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes sometidos a este tratamiento se suelen monitorizar de forma rutinaria para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, las mediciones de la presión arterial podrían utilizarse para
15 determinar la eficacia del tratamiento. Indicadores similares para otras enfermedades y condiciones que aquí se describen, son bien conocidas y están fácilmente disponibles para el médico tratante. La monitorización continua por el médico asegurará que la cantidad óptima del compuesto de la invención se puede administrar en cualquier momento dado, así como para facilitar la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de particular valor cuando también se administran agentes secundarios, ya que su selección, dosis, y la duración de la terapia también
20 puede requerir un ajuste. De esta manera, el régimen de tratamiento y programa de dosificación se puede ajustar en el transcurso de la terapia de manera que se administre la cantidad más baja de agente activo que presenta la eficacia deseada y, además, que la administración se continúe sólo el tiempo que sea necesario para tratar con éxito la enfermedad o condición médica.

25 Puesto que los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor AT₁ y/o actividad de inhibición de la enzima NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras que tienen receptores AT₁ o una enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades donde el receptor AT₁ o enzima NEP juega un papel. Cualquier sistema biológico adecuado o muestra que tiene receptores AT₁ y/o una enzima NEP se puede emplear en tales estudios que pueden llevarse a
30 cabo ya sea in vitro o in vivo. Sistemas biológicos representativos o muestras adecuadas para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, y así sucesivamente), y similares, siendo los mamíferos de particular interés. En una forma de realización particular de la invención, un receptor AT₁ en un mamífero se antagoniza mediante la administración de una cantidad de un compuesto antagonista de AT₁ de la invención. En otra realización particular, la actividad de la enzima NEP en un mamífero es inhibida por la administración de una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos usando tales compuestos.

40 Cuando se utiliza como una herramienta de investigación, un sistema biológico o muestra que comprende un receptor de AT₁ y/o una enzima NEP se pone en contacto normalmente con una cantidad de antagonista del receptor de AT₁ o de la enzima inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Después de que el sistema biológico o muestra se exponga al compuesto, los efectos de antagonizar el receptor AT₁ y/o la inhibición de la enzima NEP se determinan usando procedimientos y equipos convencionales, tales como mediante la medición de
45 la unión al receptor en un ensayo de unión o la medición de los cambios mediados por ligandos en un ensayo funcional. La exposición abarca poner en contacto células o tejidos con el compuesto, la administración del compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración ip, iv o por vía subcutánea, y así sucesivamente. Este paso de determinación puede implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, la determinación de los efectos del compuesto sobre el sistema biológico o muestra utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de unión a radioligando y la medición de los cambios mediados por ligandos en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden utilizar para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesaria para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad de antagonista del receptor de AT₁ y/o una cantidad de inhibidor de la enzima NEP. Normalmente, el paso de determinación implicará la determinación de los
50 efectos mediados por ligandos del receptor de AT₁ y/o determinar los efectos de inhibición de la enzima NEP.

Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden utilizar como herramientas de investigación para la evaluación de otros compuestos químicos, y por lo tanto también son útiles en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de AT₁ y/o actividad inhibidora de
60 NEP. De esta manera, un compuesto de la invención se utiliza como un estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de prueba y con los compuestos de la invención para identificar aquellos compuestos de prueba que tienen una actividad igual o superior, si los hay. Por ejemplo, los datos de K_i (como se determina, por ejemplo, mediante un ensayo de unión) para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de K_i para un compuesto de la invención para identificar
65 aquellos compuestos de prueba que tengan las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de prueba que tienen un valor de K_i igual o superior a un compuesto de la invención, si los hay. Este aspecto de la invención

incluye, como formas de realización separadas, la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) y el análisis de los datos de prueba para identificar compuestos de ensayo de interés. Por lo tanto, un compuesto de prueba se puede evaluar en un ensayo biológico, por un método que comprende los pasos de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que el paso (a) se lleva a cabo ya sea antes, después o simultáneamente al paso (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de unión del receptor AT₁ y un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

10 Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administran normalmente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente por cualquier vía de administración aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, y parenteral. Además, los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, en dosis múltiples por día (por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces al día), en una sola dosis diaria o una dosis única semanal. Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato) que es adecuada para el modo particular de administración puede utilizarse en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea. Cuando se habla de composiciones, el "compuesto de la invención" también puede ser denominado en este documento como el "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tales como el transportador. Por lo tanto, se entiende que el término "agente activo" incluye compuestos de fórmula I así como las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de ese compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como en composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para la administración múltiple para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva. Normalmente, la composición contendrá desde 0,01 hasta 95 % en peso de agente activo, incluyendo, desde 0,01 hasta 30 % en peso, como desde 0,01 a 10 % en peso, con la cantidad real dependiendo de la formulación en sí, la vía de administración, la frecuencia de la dosificación, y así sucesivamente. En una forma de realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener 5-70 % en peso, o desde 10-60% en peso de agente activo.

Cualquier transportador o excipiente convencional puede utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un transportador o excipiente particular, o combinaciones de transportadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se utiliza para tratar a un paciente particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. En este sentido, la preparación de una composición adecuada para un modo particular de administración está dentro del alcance de los expertos en la materia farmacéutica. Además, los transportadores o excipientes usados en tales composiciones están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (2000); H.C. Ansel et al, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tales como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; 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 tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos, y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan normalmente mediante la mezcla fuerte e íntima o fundiendo el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniformemente mezclada resultante se le puede entonces dar forma o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos, dosificadores y similares utilizando procedimientos y equipos convencionales.

- 5 En formulaciones en las que el compuesto de la invención contiene un grupo tiol, debe tenerse en consideración que se puede administrar para reducir al mínimo o eliminar la oxidación del tiol para formar un disulfuro. En las formulaciones sólidas, esto se puede lograr mediante la reducción del tiempo de secado, disminuyendo el contenido de humedad de la formulación, y que incluye materiales tales como el ácido ascórbico, ascorbato de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio, así como materiales tales como una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina. En formulaciones líquidas, la estabilidad del tiol se puede mejorar mediante la adición de aminoácidos, antioxidantes, o una combinación de edetato disódico y ácido ascórbico.
- 10 En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral. Las composiciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite-en-agua o agua-en-aceite; elixires o jarabes, y similares; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo.
- 15 Cuando se destinan para administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), la composición comprenderá normalmente el agente activo y uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: cargas o extendedores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución, 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 de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de los mismos agentes, agentes colorantes y agentes tamponadores.
- 20 Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en las composiciones farmacéuticas. Ejemplos de agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los utilizados para revestimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico-ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, etil celulosa, carboximetil hidroxipropil metil celulosa, acetato, succinato, y similares. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato de sodio, sulfito de sodio, metabisulfato de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, propil galato, alfa-tocoferol, y similares; agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido tetraacético, etilendiamina, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.
- 25 Las composiciones también se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y pueden formularse de manera que liberen el agente activo solo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de incorporación de composiciones que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.
- 30 Las formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Las formas farmacéuticas líquidas comprenden normalmente el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes 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, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- 35 Cuando está destinada para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la dosificación de un paciente, es decir, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

En otra forma de realización, las composiciones de la invención son adecuadas para la administración inhalada, y estará normalmente en la forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administran generalmente utilizando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco, o inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire de alta velocidad que hace que la composición se pulverice como una niebla que es llevada al tracto respiratorio de un paciente. Un ejemplo de formulación de nebulizador comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Un ejemplo de formulación en polvo seco comprende el agente activo seco mezclado con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-coglicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo usando gas propulsor comprimido. Una formulación de dosis medida a modo de ejemplo comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de tales formulaciones incluyen cosolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina, y lauril sulfato de sodio. Tales composiciones se preparan normalmente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y entonces se combina con el propelente. Alternativamente, una formulación en suspensión se puede preparar secando por pulverización un revestimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación se carga entonces en un bote de aerosol, que forma parte del inhalador.

Los compuestos de la invención también se puede administrar por vía parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para tal administración, el agente activo se proporciona en una solución suspensión, o emulsión estéril. Ejemplos de disolventes para la preparación de tales formulaciones 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, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, y agentes dispersantes. Tensioactivos, agentes estabilizantes adicionales o agentes de ajuste del pH (ácidos, bases o tampones) y antioxidantes son particularmente útiles para proporcionar estabilidad a la formulación, por ejemplo, para reducir al mínimo o evitar la hidrólisis de enlaces éster y amida, o la dimerización de tioles que puede estar presente en el compuesto. Estas formulaciones pueden permanecer estériles mediante el uso de un medio estéril inyectable, un agente de esterilización, filtración, irradiación, o el calor. En una realización particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como el transportador farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de α -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4 por unos enlaces como en la amilasa, β -ciclodextrina o cicloheptaamilosa. Ejemplos de ciclodextrinas incluyen derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil y sulfobutil éter ciclodextrinas, tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutil éter de β -ciclodextrina. Ejemplos de tampones para tales formulaciones incluyen los tampones a base de ácido carboxílicos tales como el citrato, lactato y soluciones de tampón de maleato.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica utilizando sistemas de administración transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporado en un parche o sistema de administración similar. Pueden utilizarse excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales composiciones transdérmicas si se desea.

Si se desea, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominado(s) "agente(s) secundarios(s)") seleccionados del grupo de diuréticos, bloqueadores de los receptores adrenérgicos β_1 , bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes antilípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, y combinaciones de los mismos. Tales agentes terapéuticos son bien conocidos en la materia, y los ejemplos específicos se describen en el presente documento. Mediante la combinación de un compuesto de la invención con un agente secundario, se puede lograr la terapia triple, se puede lograr actividad antagonista de los receptores AT_1 , actividad de inhibición de la NEP, y la actividad asociada con el agente secundario (por ejemplo, bloqueador de receptor adrenérgico β_1) utilizando sólo dos componentes activos. Dado que las composiciones que contienen dos componentes activos son normalmente más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, tales composiciones de dos componentes proporcionan una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen tres componentes activos. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se pueden incluir en la composición tres, cuatro

o más agentes activos. 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 normalmente administrada en monoterapia.

5 Los compuestos de la invención pueden mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes, o cada agente puede estar presente en composiciones distintas y separadas que se administran al paciente simultáneamente o en momentos separados. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. De forma adicional, los agentes activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta forma de realización, los componentes de la composición se mezclan normalmente o se combinan para crear una mezcla física. La mezcla física se administra a continuación en una cantidad terapéuticamente efectiva utilizando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento.

Alternativamente, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta forma de realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de la administración pero se administran simultáneamente o en momentos separados como composiciones separadas. Tales composiciones se pueden envasar por separado o pueden envasarse juntas en un equipo. Cuando se administran en momentos separados, el agente secundario se administrará normalmente menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, que va desde cualquier momento desde la administración concurrente del compuesto de la invención hasta aproximadamente la administración 24 horas después de la dosis. Esto también se refiere como administración secuencial. Por lo tanto, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral de forma simultánea o secuencialmente con otro agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido por cada agente activo, donde secuencial puede significar ser administrada inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún tiempo predeterminado más tarde (por ejemplo, una hora más tarde o tres horas más tarde). Alternativamente, la combinación se puede administrar por diferentes vías de administración, es decir, uno por vía oral y el otro por inhalación.

En una forma de realización, el equipo comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la invención y al menos una forma de dosificación adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios descritos en el presente documento, 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 juntas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes activos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición médica en un paciente.

Cuando se incluyen agentes secundarios, están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva de tal manera que se administran normalmente en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministra con un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero ópticamente puro, y así sucesivamente. El agente secundario también puede estar en forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo de ácido carboxílico que ha sido esterificado. Por lo tanto, los agentes secundarios enumerados en el presente documento pretenden incluir todas estas formas, y están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando procedimientos y reactivos convencionales.

En una realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un diurético. Diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de asa, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosernida, bumetanida, butazolamida, cloramínofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxolamida, furosemina, mefrusida y triclozetamida, piretanida, torasemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos no sulfonamida, como el ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético como el ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos como el manitol, diuréticos ahorradores de potasio, que incluyen antagonistas de la aldosterona como la espirolactona e inhibidores de los canales de Na^+ como amilorida y triamtereno; diuréticos tiazida y similares a tiazida como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticran, metolazona, paraflutizida, poltiazida, quinetaazona, teclotiazida y triclorometiazida, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el diurético se selecciona de amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemina, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y combinaciones de los mismos. El diurético se administra en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 5-50 mg por día, más normalmente 6-25 mg por día, con dosis comunes de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un bloqueador de receptor adrenérgico β_1 . Bloqueadores de los receptores adrenérgicos β_1 representativos incluyen, pero no se limitan a,

- 5 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 como succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, 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 bloqueador de receptor adrenérgico β_1 se selecciona de entre el atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y combinaciones de los mismos.
- 10 En una realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un bloqueador de los canales de calcio. Bloqueadores de los canales de calcio representativos incluyen, pero no se limitan a, amlodipino, anipamil, aranipino, barnidipino, benciclano, benidipina, bepridil, clentiacem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipino, fendilina, flunarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradil, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipino, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadil, terodilina, tiapamil, verapamilo, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueador de los canales de calcio se selecciona de amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo, y combinaciones de los mismos.
- 15 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con una enzima de conversión de angiotensina (ECA). Inhibidores de la ECA representativos incluyen, pero no se limitan a, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasin, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de la ECA se selecciona de: benazepril, enalapril, lisinopril, ramipril, y combinaciones de los mismos.
- 20 En una realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor AT_1 , también conocido como bloqueadores del receptor de tipo 1 de angiotensina II (ARA II). ARA II representativos incluyen, pero no están limitados a, abitesartán, bencilosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, fonsartán, forasartán, glicillosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximil, milfasartán, olmesartán, opomisartán, prazosartán, ripsisartán, saprisartán, saralasin, sarmesin, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARA II se selecciona de candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, irbesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, y combinaciones de los mismos. Sales ejemplares incluyen mesilato de eprosartán, sal potásica de losartán y olmesartán medoxomilo. Normalmente, el ARA II se administra en una cantidad suficiente para proporcionar desde alrededor de 4-600 mg por dosis, con dosis diarias ejemplares que van desde 20 hasta 320 mg por día.
- 25 En otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un inhibidor de neprilisin (NEP). Inhibidores de NEP representativos incluyen, pero no se limitan a: candoxatril; candoxatrilato; dexecadotril ((+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil] éster bencílico de glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino) propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino) propionamido]propiónico); CGS-25155 (N-[9 (R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2 (S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxil-L-prolina bencil éster); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil) propiónico que se describen en el documento WO 2006/027680 en Hepworth et al. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxycarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidón; retrotiorfán; 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-feniletil)-L-fenilalanil]- β -alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]- β -alanina); sialorfina; SCH-42495 (N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina éster de etilo); spinorfina; 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]ciclohexanocarboxílico); UK-447, 841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-ciclopentilmetilo}-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 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoato de etilo (documento WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] se describe en el documento WO 2007/106708 de Khder et al. (Novartis AG), y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de la NEP se selecciona de candoxatril, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidón, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfano, y combinaciones de los mismos. El inhibidor de la NEP se administra en una cantidad suficiente para proporcionar alrededor de 20-800 mg por día, con dosis diarias típicas que van desde 50 hasta 700 mg por día, más comúnmente 100-600 o 100 a 300 mg por día.
- 30 En otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE representativos incluyen, pero no se limitan a: acemetacina, ácido acetilsalicílico,
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

5 alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, amoxiprin, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilon, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolaco, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclozico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizole, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico oxaprozina, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofeno, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona de etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos.

15 En aún otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antilípido. Agentes antilípidos representativos incluyen, pero no se limitan a, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; proteínas de transferencia de éster de colesterol (PCTE), y combinaciones de los mismos.

20 En otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antidiabético. Agentes antidiabéticos representativos incluyen los medicamentos inyectables, así como fármacos eficaces por vía oral, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de fármacos inyectables incluyen, pero no se limitan a, derivados de insulina e insulina. Ejemplos de fármacos eficaces por vía oral incluyen, pero no se limitan a: biguanidas tales como metformina; antagonistas de glucagón, inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa y el miglitol; meglitinidas tales como repaglinida; oxadiazolidinediones; sulfonilureas como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, y tolazamida; tiazolidindionas tales como pioglitazona y rosiglitazona, y combinaciones de los mismos.

25 En una realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antitrombótico. Agentes antitrombóticos representativos incluyen, pero no se limitan a, aspirina, agentes antiplaquetarios, heparina, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, aliskiren, enalkiren, remikiren, y combinaciones de los mismos. En otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina, los ejemplos representativos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, bosentán, darusentán, tezosentán, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, fosforamidón, CGS 26303, y combinaciones de los mismos. En aún otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista de la aldosterona, los ejemplos representativos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, eplerenona, espironolactona, y combinaciones de los mismos.

40 Los agentes terapéuticos combinados pueden también ser útiles en terapia de combinación con compuestos de la invención. Por ejemplo, una combinación del inhibidor de ECA enalapril (en la forma de sal de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se vende bajo la marca Vaseretic®, o una combinación del bloqueador de los canales de calcio amlodipino (en forma de sal de besilato) y el ARA II olmesartán (en la forma de profármaco olmesartán), o una combinación de un bloqueador de canal de calcio y una estatina, también se pueden usar todos con los compuestos de la invención. Agentes de doble acción también pueden ser útiles en terapia de combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/nepililina (ECA/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-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il] acético); CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]ciclopentil-carbonilo]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a] azepina-3-carboxílico); gempatrilato; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12BR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2] benzazepina-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]benzazepina-4-carboxílico); omapatrilato; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil) tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); SCH-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina), y combinaciones de los mismos, pueden también ser incluidos. En una realización particular, el inhibidor de ECA/NEP se selecciona de: AVE-7688, enalaprilato, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato, y combinaciones de los mismos.

60 Otros agentes terapéuticos tales como agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos y antagonistas del receptor de vasopresina pueden también ser útiles en terapia de combinación. Ejemplos de agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos incluyen clonidina, dexmedetomidina, y guanfacina. Ejemplos de antagonistas del receptor de vasopresina incluyen tolvaptán.

65 Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Ejemplo de cápsulas de gelatina dura para administración oral

5 Un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio se mezclan a fondo. La composición resultante se carga en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla a fondo con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla se pasa luego a través de un tamiz de malla N° 45 US y se cargan en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

10 Ejemplo de formulación de cápsulas de gelatina para administración oral

Un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla a fondo con monooleato de sorbitán de polioxietileno (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se carga en una cápsula de gelatina (300 mg de composición por cápsula).

15 Alternativamente, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla a fondo con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 260 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga en una cápsula de gelatina (tamaño N° 1, blanco, opaco) (300 mg de composición por cápsula).

20 Ejemplo de formulación de comprimidos para administración oral

25 Un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un tamiz de malla N° 20 US y se mezcla a fondo. Los gránulos así producidos se secan a 50-60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla N° 16 US. Una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de una solución al 10 % en agua estéril) se mezcla con almidón carboximetil de sodio (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), y esta mezcla se hace pasar luego a través de un tamiz de malla N° 16 US. A continuación, se añaden el almidón carboximetil sódico, estearato de magnesio y talco a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina de comprimidos para dar un comprimido que pesa 100 mg.

30 Alternativamente, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla a fondo con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio de pirólisis (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime a continuación para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

35 Alternativamente, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcla a fondo con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla se comprime a continuación para formar un comprimido ranurado (600 mg de composición por comprimido).

40 Alternativamente, un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla a fondo con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se muele a un polvo fino. La celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan entonces con la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar comprimidos (100 mg del compuesto de la invención por comprimido).

Ejemplo de formulación de suspensión para administración oral

45 Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg del compuesto de la invención por 10 ml de suspensión:

	Ingredientes	Cantidad
	Compuesto de la invención	1,0 g
	Ácido fumárico	0,5 g
50	Cloruro sódico	2,0 g
	Metil parabeno	0,15 g
	Propil parabeno	0,05 g
	Azúcar granulado	25,5 g
	Sorbitol (solución 70 %)	12,85 g
55	Veegum ® (silicato de aluminio de magnesio) K	1,0 g
	Aromatizante	0,035 ml
	Colorantes	0,5 mg
	agua destilada	cs hasta 100 ml

60 Ejemplo de formulación líquida para administración oral

65 Una formulación líquida adecuada es uno con un tampón basado en ácido carboxílico, tales como soluciones de tampón citrato, lactato y de maleato. Por ejemplo, un compuesto de la invención (que puede premezclarse con DMSO) se mezcla con un tampón de citrato de amonio 100 mM y el pH se ajusta a pH 5, o se mezcla con una solución de ácido cítrico 100 mM y el pH se ajusta a pH 2. Dichas soluciones también pueden incluir un excipiente

solubilizante tal como una ciclodextrina, por ejemplo, la solución puede incluir 10 % en peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de NaHCO₃ al 5 %, con o sin ciclodextrina.

5

Ejemplo de formulación inyectable para administración por inyección

10

Un compuesto de la invención (0,2 g) se mezcla con solución tampón de acetato de sodio 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y a continuación se añade suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. La mezcla se filtra luego a través de un filtro estéril (0,22 micras) para proporcionar una solución estéril adecuada para administración por inyección.

15

Ejemplo de composiciones para administración por inhalación

Un compuesto de la invención (0,2 mg) se microniza y entonces se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada se carga entonces en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran usando por ejemplo un inhalador de polvo seco.

20

Alternativamente, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersa en una solución preparada por disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca por pulverización y luego se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 1,5 μ m. La composición micronizada se carga entonces en cartuchos de inhaladores de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano a presión en una cantidad suficiente para proporcionar desde alrededor de 10 μ g a aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis cuando se administra por el inhalador.

25

30

Alternativamente, un compuesto de la invención (25 mg) se disuelve en citrato tamponado (pH 5) en solución salina isotónica (125 ml). La mezcla se agita y se sonica hasta que se disuelve el compuesto. El pH de la solución se comprueba y se ajusta, si es necesario, a pH 5 por adición lenta de NaOH acuoso 1 N. La solución se administra utilizando un dispositivo nebulizador que proporciona desde alrededor de 10 μ g a aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis.

35

Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas formas de realización específicas, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno a menos que se indique específicamente.

40

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario y todas las otras abreviaturas utilizadas en el presente documento y no definidas tienen su significado estándar, generalmente aceptado:

45

ECA enzima convertidora de angiotensina

AcOH ácido acético

APP aminopeptidasa P

AT₁ (receptor) de angiotensina II tipo 1

AT₂ (receptor) de angiotensina II tipo 2

50

BSA albúmina de suero bovino

DCM diclorometano o cloruro de metileno

DIPEA N,N-diisopropiletilamina

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetil sulfóxido

55

Dnp 2,4-dinitrofenilo

DOCA desoxicorticosterona de etilo

EDC clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

EDTA ácido etilendiaminotetraacético

EtOAc acetato de etilo

HATU N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il) uronio

60

HOBt hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

LiHMDS hexametil disilazida de litio

Mca (7-metoxicumarina-4-il) acilo

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

65

NBS N-bromosuccinimida

NEP neprilisina (CE 3.4.24.11)

PBS	solución salina tamponada con fosfato
SHR	ratas espontáneamente hipertensas
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
5 Tris	tris (hidroximetil) aminometano
Tween-20	monolaurato de polietilenglicol sorbitán

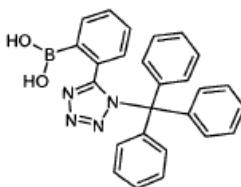
10 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se utilizaron sin purificación adicional.

15 Las reacciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítico (HPLC anal.), y espectrometría de masas, cuyos detalles se dan en los ejemplos específicos. Los disolventes usados en HPLC analítica fueron los siguientes: disolvente A era 98 % de H₂O/2 % de MeCN/1,0 ml/l de TFA; disolvente B era 90 % MeCN/10 % H₂O/1,0 ml/l de TFA.

20 Las reacciones se trataron como se describe específicamente en cada preparación o ejemplo; comúnmente las mezclas de reacción se purificaron por extracción y otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de temperatura, y cristalización dependiente de solvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa, usando normalmente envases de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones se mide normalmente mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LCMS). La caracterización de los isómeros se realiza por espectroscopía de efecto nuclear Overhauser (NOE). La caracterización de los productos de reacción se lleva a cabo rutinariamente mediante espectrometría de masas y ¹H-RMN. Para la medición de la RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-d₆), y los espectros de ¹H-RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación por espectrometría de masas de los compuestos se llevó a cabo normalmente usando un método de ionización por electropulverizador (ESMS) con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

Preparación 1

35 Ácido 2-(1 -tritol-1H-tetrazol-5-il) fenilborónico



40 Una solución de benzonitrilo (60,0 g, 581,9 mmol, 1,0 equiv) en DMF (anhidro) (600 ml) se colocó en un matraz que había sido purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió cloruro de amonio (40,5 g, 757,2 mmol, 1,3 equiv), seguido por la adición de cloruro de litio (2,0 g, 47,2 mmol, 0,1 equiv). A la mezcla se añadió azida sódica (49,4 g, 756,8 mmol, 1,3 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche, mientras se mantuvo la temperatura a 100 °C. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc. Los filtrados se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en una solución acuosa de NaOH al 10 % (350 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml) y las capas acuosas se combinaron. El valor de pH de la solución se ajustó a 2 con HCl concentrado, y los sólidos se separaron por filtración y se secaron sobre presión reducida para dar 5-fenil-1H-tetrazol (78,0 g) como un sólido blanco. ES m/z: [M+H]⁺ calculado para C₇H₆N₄, 147,1; encontrado 147,1.

50 Una solución del tetrazol (50,0 g, 342,1 mmol, 1,0 equiv) en DCM (seco) (150 ml) se colocó en un matraz que había sido purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió trietilamina (45,0 g, 444,7 mmoles, 1,30 equivalentes) a 0 °C a la mezcla, seguido de la adición de clorotrifetilmetano (100,0 g, 358,7 mmol, 1,1 equiv) en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, y la torta de filtrado se lavó con EtOAc frío (1 x 100 ml) y agua (3 x 300 ml). Los sólidos se secaron a presión reducida para proporcionar 5-fenil-1-tritol-1H-tetrazol (125 g) como un sólido blanco. ES m/z: [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₀N₄, 389,1, encontrado 389,1.

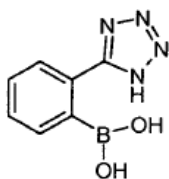
55 Una solución del tetrazol protegido (70,0 g, 180,2 mmol, 1,0 equiv) en THF (seco) (560 ml) se colocó en un matraz que había sido purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -25 °C. Se añadió butil-litio para parar la traza de agua en la mezcla de reacción hasta que el color de la mezcla permaneció roja durante al menos 5 minutos. A continuación se añadió butil-litio (80,0 ml, 2,5 mol/l) gota a gota a la mezcla durante un período de aproximadamente 40 minutos a una temperatura por debajo de 25 °C. La temperatura de la mezcla se

5 elevó a -5 °C, y la mezcla se agitó a 5 °C durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a -25 °C y se añadió borato de triisopropilo (50,8 g, 270,1 mmol, 1,5 equiv) gota a gota. La mezcla se calentó a una temperatura en el intervalo de 25-35 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió de nuevo en el rango 0-5 °C, y se añadió lentamente 3 % de AcOH acuoso (470 ml) durante 30-40 minutos. La mezcla se agitó durante 30-40 minutos y después se filtró. El producto crudo se lavó con agua (2 x 300 ml) y se secó sobre presión reducida. Después, el producto bruto se purificó por recristalización a partir de EtOAc (1 g/15 ml) para proporcionar el compuesto del título (54 g) como un sólido blanco. ES m/z: $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{21}BN_4O_2$, 433,1, encontrado 433,1. 1H -RMN (400 MHz, DMSO, 400 ppm): δ (ppm) = 7,96 (br, 2H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 9H), 7,8-7,10 (m, 6H).

10

Preparación 2

Ácido (tetrazol-5-il) fenilborónico



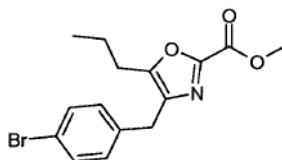
15

20 Ácido 2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il) fenilborónico (11,5 g, 26,6 mmol) se combinó con 1,4-dioxano (41,5 ml, 532,1 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (13,3 ml, 53,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió EtOAc (100 ml). Se añadió NaOH 10 M hasta que el pH ~ 9, con agitación constante. La capa orgánica se extrajo y se desechó. La capa acuosa se acidificó a pH ~ 2 con DCM (10 ml). El producto se quebró y se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (3,5 g) como un sólido blanco.

25

Preparación 3

4-(4-bromobencilo)-5-propiloxazol-2-carboxilato de metilo



30

Una solución de 2-aminoacetato de t-butilo (113,7 g, 866,8 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (1000 ml) se combinó con benzofenona (157,9 g, 866,5 mmol, 1,0 equiv) y ácido 4-metilbencenosulfónico (14,9 g, 86,5 mmol, 0,1 equivalentes). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después, la mezcla se concentró a vacío hasta 600 ml. La mezcla se enfrió a 15 °C con un baño de agua/hielo. El producto precipitó y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con éter de petróleo (5x150 ml) para producir 2-(difenilmetileno)acetato de t-butilo (125 g) como un sólido blanco.

35

40 Una solución del acetato (80 g, 265,4 mmol, 1,0 equiv) en THF (500 ml) se colocó en un matraz que había sido purgado y mantenido en atmósfera de nitrógeno. Esto fue seguido por la adición de LiHMDS (268,3 ml, 1,1 equiv, 1,1 M) gota a gota con agitación a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 4 horas a -30 ~ 0 °C en un baño de nitrógeno líquido. A esto se añadió una solución de 1-bromo-4-(bromometil) benceno (67,7 g, 270,9 mmol, 1,0 equiv) en THF (200 ml) gota a gota con agitación a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas. La mezcla resultante se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío para dar t-butilo 3-(4-bromofenil)-2-(difenilmetileno) propanoato de metilo (115 g) como un sólido de color amarillo. Una solución de este sólido (115 g, 148,6 mmol, 1,0 equiv) en HCl/H₂O (6 N) (300 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y el producto bruto se lavó con EtOAc para proporcionar clorhidrato de ácido 2-amino-3-(4-bromofenil)-propanoico (52,7 g) como un sólido blanco.

45

50

Una solución de clorhidrato del ácido propanoico (52,7 g, 140,9 mmol, 1,0 equiv) en THF (200 ml) se combinó con una solución de NaOH (15 g, 375,0 mmol, 2,0 equiv) en agua (200 ml), y $(Boc)_2O$ (43 g, 197,0 mmol, 1,1 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío y el pH se ajustó a 5 con AcOH. La solución resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con agua (1 x 300 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 300 ml), después se concentró a vacío. El producto bruto se lavó con éter de petróleo para proporcionar 3-(4-bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonil) propanoico

(45 g). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,37 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 4,97 (1H, d), 4,62 (1H, m), 3,02-3,22 (2H, d), 1,40 (9H, s).

5 Una solución del ácido propanoico (45 g, 117,7 mmol, 1,0 equiv) en DCM (400 ml) se combinó con clorhidrato de N-metoximetanamina (15,3 g, 156,9 mmol, 1,2 equiv), EDC·HCl (30,1 g, 157,0 mmol, 1,2 equivalentes), HOBT (21,2 g, 156,9 mmol, 1,2 equiv), y trietilamina (30 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 ml). La mezcla resultante se lavó con ácido cítrico 2M (2 x 200 ml) y NaHCO_3 saturado (1 x 200 ml), después se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-bromofenil)-1-(metoxi (metil) amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de t-butilo (26 g) como un sólido blanco.

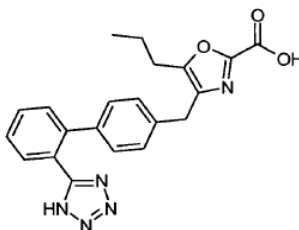
15 Se añadió una solución de bromuro de propilmagnesio (29,7 g, 201,6 mmol, 3,0 equiv) en THF (200 ml) gota a gota con agitación a 0 °C a una solución del carbamato (26 g, 66,5 mmol, 1,0 equiv) en THF (200 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (200 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con NaHCO_3 saturado (200 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), después se secó sobre MgSO_4 anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/EtOAc (5: 1) para producir 1-(4-bromofenil)-3-oxohexan-2-ilcarbamato de t-butilo (14 g) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,43 (2H, d, J = 6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,13 (1H, d), 4,53 (1H, m), 2,87-3,11 (2H, d), 2,42 (2H, t), 1,59 (2H, m), 1,43 (9H, s), 0,9 (3H, t)

25 Una solución del carbamato (8,0 g, 21,2 mmol, 1,0 equiv) en éter (100 ml) se colocó en un matraz, y el gas HCl se introdujo durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para proporcionar clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromofenil) hexan-3-ona bruto (7,2 g) como un sólido blanco. Una solución de este sólido (7,2 g, 1,0 equiv) en THF (100 ml) y metil 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (2,9 g, 1,0 equiv) se combinó con trietilamina (4,7 g, 2,0 equiv), que se añadió gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con NaCl acuoso saturado (1 x 100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/EtOAc (5:1) para producir 2-(1-(4-bromofenil)-3-oxohexan-2-ilamino)-2-oxoacetato de metilo (4,7 g) como de un sólido blanco.

35 Una solución del oxoacetato (4,7 g, 13,0 mmol, 1,0 equiv) en tricloruro de fosforilo (30,3 g) se agitó durante 2 horas a 130 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (100 ml). El pH se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/ éter de petróleo (01:10) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g) como un sólido de color amarillo claro. ES m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,42 (2H, dd, J = 3,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9 Hz), 3,96 (3H, s), 3,86 (2H, s), 2,64 (2H, t), 1,67 (2H, m), 0,91 (3H, t)

Preparación 4

45 ácido 5-propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico



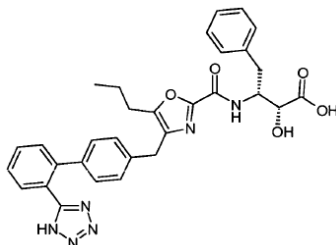
50 Una solución de 4-(4-bromobencil)-5-propiloxazol-2 carboxilato de metilo (500,0 mg, 1,474 mmoles), ácido (tetrazol 5-il) fenilborónico (336 mg, 1,8 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (85,2 mg, 73,7 mmol), NaOH 1 M en agua (4,7 ml, 4,7 mmoles), y MeOH (7,2 ml, 177 mmol) se calentó a 90 °C durante 2 horas en el horno de microondas. Se añadió HCl acuoso 6M hasta que se alcanzó pH 7. La mezcla se concentró al vacío. El concentrado se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (540 mg).

55 Los compuestos tales como ácido 5-etoxi-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico, así como ácido 4-propil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico y ácido 4-etoxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico se pueden preparar de una manera similar o mediante técnicas que son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, los compuestos en los que R^3 es -O- alquilo C_{1-5} (por ejemplo, ácido 5-etoxi-4-[2'-(1H-

tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico), pueden realizarse mediante los métodos descritos en Thalhammer et al. (2009) Tetrahedron Letters 50: 1045-1047 y Tussetschläger et al. (2006) Z. Naturforsch 61b: 420-426.

Ejemplo 1

5 Ácido (2R, 3R)-2-hidroxi-4-fenil-3-({5-propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifeníl-4-ilmetil]-oxazol-2-carbonil} amino) butírico

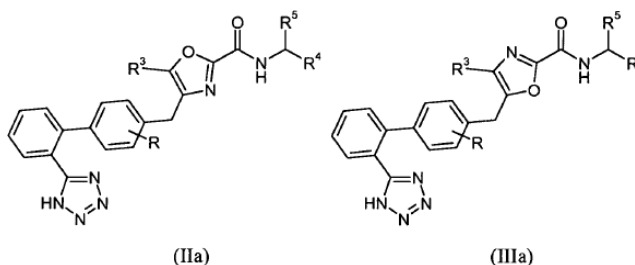


10 Una solución de 5-propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-4-ilmetil]oxazol-2-carboxílico (600 mg, 1 mmol), (2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico éster de ácido etil • HCl (560 mg, 2,2 mmol), HATU (820 mg, 2,2 mmol), DIPEA (939 ml, 5,4 mmol) y DMF (8 ml) se preparó y se agitó durante la noche. Se añadieron EtOAc (20 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). La capa orgánica se extrajo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio bruto, que después se disolvió en MeOH (5 ml) y NaOH acuoso 1M (5 ml). Después de 3 horas, la mezcla se acidificó con AcOH (2 ml) y se concentró a vacío. La HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título (30 mg; 92 % de pureza), así como ácido (2S,3R)-2-hidroxi-4-fenil-3-({5-propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifeníl-4-ilmetil]-oxazol-2-carbonil} amino) butírico (4 mg; 96 % de pureza). Para ambos compuestos, EM m/z: [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₀N₆O₅, 567,23; encontrado 567,6.

20 Ejemplo 2

Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos IIa-1 a IIa-18 y IIIa-1 a IIIa-18, que tienen la siguiente fórmula, se pueden preparar también:

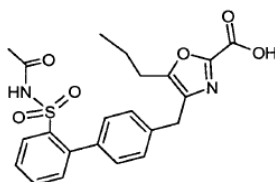
25



Nº	R	R ³	R ⁴	R ⁵
1	3-F	etoxi	-CH ₂ SH	bencilo
2	-	propilo	-CH ₂ SH	i-butilo
3	2-F	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
4	-	propilo	-CH ₂ COOH	2-Br-bencilo
5	2-F	etoxi	-CH ₂ COOH	bencilo
6	2-F	propilo	-CH ₂ COOH	2-F-bencilo
7	-	etoxi	-CH ₂ COOH	2-CH ₃ -bencilo
8	-	propilo	-CH ₂ COOH	2-CF ₃ -bencilo
9	3-F	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
10	-	propilo	-CH(OH)C(O)OCH ₃	bencilo
11	-	propilo	-CH(OH)COOH	2-Cl-bencilo
12	3,5-diF	propilo	-CH ₂ C(O)OCH ₃	bencilo
13	3,5-diF	etoxi	-CH ₂ C(O)OCH ₃	2-Cl-bencilo
14	-	etoxi	-CH ₂ C(O)OCH ₃	2-CH ₃ -bencilo
15	-	propilo	-CH ₂ -N(OH)C(O)H	bencilo
16	3,5-diF	etoxi	-CH ₂ C(O)NH(OH)	bencilo
17	-	propilo	-CH ₂ C(O)NH(OH)	2-Cl-bencilo
18	-	propilo	-CH(OH)C(O)NH(OH)	bencilo

Preparación 5

Ácido 4-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-metil)-5-propiloxazol-2-carboxílico



5

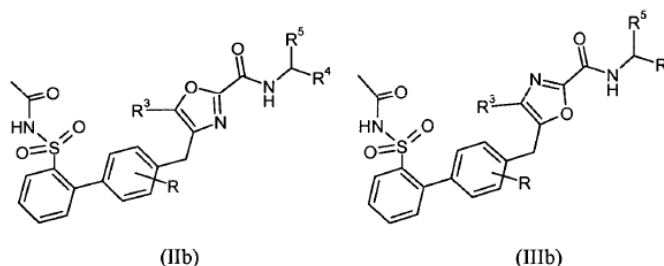
El compuesto del título se puede preparar de una manera similar a la Preparación 4, usando una sulfonamida protegida, seguido por un paso de desprotección.

10 Los compuestos tales como ácido 4-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-5-etoxioxazol-2-carboxílico, ácido 5-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-4-propiloxazol-2-carboxílico, y ácido 5-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-4-etoxioxazol-2-carboxílico se pueden preparar de una manera similar.

Ejemplo 3

15

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos IIb-1 a IIb-18 y IIIb-1 a IIIb-18, que tienen la siguiente fórmula, se pueden preparar también:



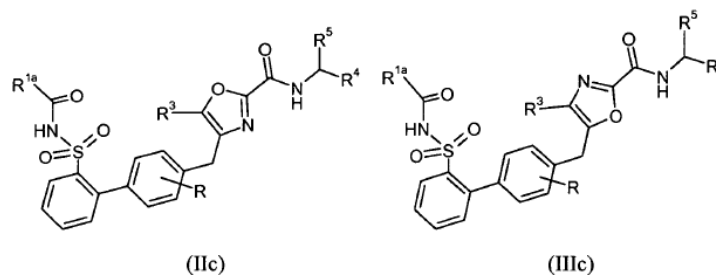
20

Nº	R	R³	R⁴	R⁵
1	3-F	etoxi	-CH₂SH	bencilo
2	-	propilo	-CH₂SH	i-butilo
3	2-F	propilo	-CH₂COOH	2-Cl-bencilo
4	-	propilo	-CH₂COOH	2-Br-bencilo
5	2-F	etoxi	-CH₂COOH	bencilo
6	2-F	propilo	-CH₂COOH	2-F-bencilo
7	-	etoxi	-CH₂COOH	2-CH₃-bencilo
8	-	propilo	-CH₂COOH	2-CF₃-bencilo
9	3-F	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
10	-	propilo	-CH(OH)C(O)OCH₃	bencilo
11	-	propilo	-CH(OH)COOH	2-Cl-bencilo
12	3,5-diF	propilo	-CH₂C(O)OCH₃	bencilo
13	3,5-diF	etoxi	-CH₂C(O)OCH₃	2-Cl-bencilo
14	-	etoxi	-CH₂C(O)OCH₃	2-CH₃-bencilo
15	-	propilo	-CH₂-N(OH)C(O)H	bencilo
16	3,5-diF	etoxi	-CH₂C(O)NH(OH)	bencilo
17	-	propilo	-CH₂C(O)NH(OH)	2-Cl-bencilo
18	-	propilo	-CH(OH)C(O)NH(OH)	bencilo

Ejemplo 4

25

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos IIc-1 a IIc-21 y IIIc-1 a IIIc-21, que tienen la siguiente fórmula, se pueden preparar también:

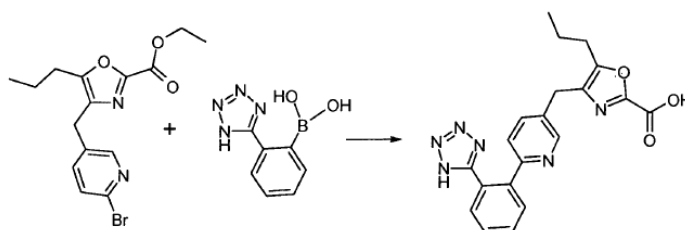


Nº	R ^{1a}	R	R ³	R ⁴	R ⁵
1	-NH(CH ₃)	2-F	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
2	-N(CH ₃) ₂	-	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
3	-NH(CH ₂ CH ₃)	-	epoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
4	etilo	3-F	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
5	ciclopropilo	-	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
6	fenilo	-	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
7	2F-fenilo	3,5-diF	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
8	4-piridilo	2-F	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
9	-3-isoxazolil-5-metilo	-	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
10	-5-isoxazolilo	-	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
11	-OCH ₂ CH ₃	3-F	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
12	-CH ₂ OCH ₃	-	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
13	-CH ₂ OCH ₃	-	etoxi	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
14	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	3,5-diF	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
15	2-piridilo	2-F	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
16	-CH ₂ OH	-	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
17	-CH(CH ₃)OH	-	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
18	-C(CH ₃) ₂ OH	3-F	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
19	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	-	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo
20	1-pirrolidilo	-	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
21	4-morfolinilo	3,5-diF	etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo

Preparación 6

5

ácido 5-propil-4-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-ilmetil}oxazol-2-carboxílico

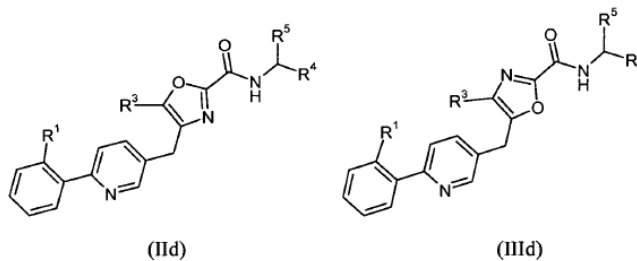


- 10 El compuesto del título puede prepararse como sigue: Una solución de ácido (tetrazol-5-il) fenilborónico (1,0 mmol), 4-(6-bromopiridin-3-ilmetil)-5-propiloxazol-2-carboxilato de etilo (809 pmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (40 mmol), 1,0 M de NaOH en agua (mmol) y MeOH (100 mmol) se burbujea brevemente, se tapa en atmósfera de nitrógeno y se calienta en el microondas a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se filtra para eliminar el Pd (enjuagado con MeOH). El filtrado se concentra entonces para eliminar el MeOH, y después se extrae con EtOAc. La capa orgánica se extrae con NaOH 1N. Las capas acuosas combinadas se acidifican con HCl 1 N a pH 3-4 y se extraen con EtOAc. Los orgánicos se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto del título, que se puede utilizar sin purificación adicional.

- 20 Otros compuestos, tales como ácido 4-propil-5-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-ilmetil}oxazol-2-carboxílico, ácido 5-etoxi-4-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-ilmetil}-oxazol-2-carboxílico, y ácido 4-etoxi-5-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-ilmetil}-oxazol-2-carboxílico, se pueden preparar de una manera similar.

Ejemplo 5

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos II-d-1 a II-d-22 y III-d-1 a III-d-22, que tienen la siguiente fórmula, se pueden preparar también:

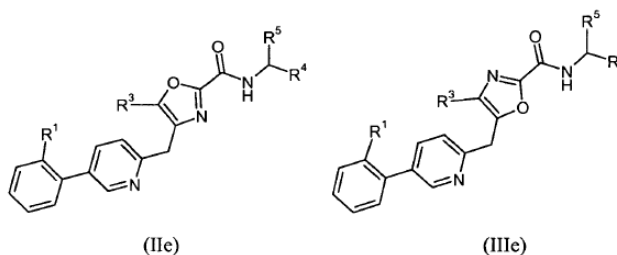


5

Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
2	1H-tetrazol-5-ilo	etoxi	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
3	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	2-CF ₃ -bencilo
4	1H-tetrazol-5-ilo	etoxi	-CH ₂ COOH	2-CF ₃ -bencilo
5	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	2-F-bencilo
6	1H-tetrazol-5-ilo	etoxi	-CH ₂ COOH	2-F-bencilo
7	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
8	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ SH	bencilo
9	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	2-Br-bencilo
10	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH(OH)COOH	2-Cl-bencilo
11	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	bencilo
12	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	i-butilo
13	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH(OH)COOH	i-butilo
14	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
15	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	
16	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	
17	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	3-F-bencilo
18	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	4-F-bencilo
19	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
20	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	propilo	-CH ₂ SH	bencilo
21	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
22	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	propilo	-CH ₂ COOH	bencilo

Ejemplo 6

10 Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos II-e-1 a II-e-4 y III-e-1 a III-e-4, que tienen la siguiente fórmula, se pueden preparar también:

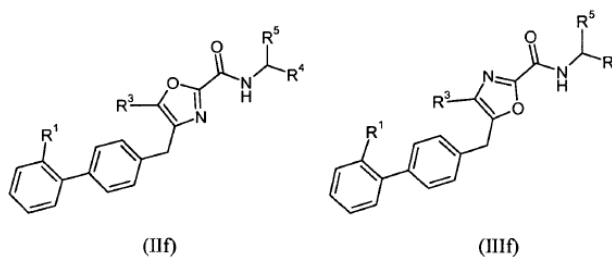


15

Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
2	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
3	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
4	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo

Ejemplo 7

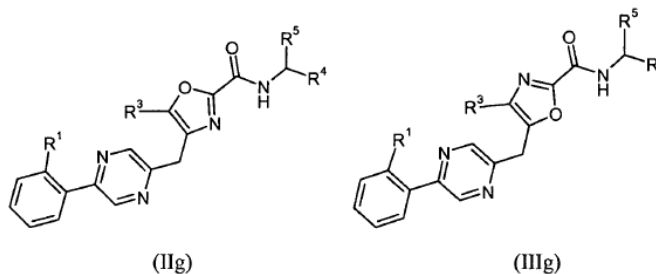
5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos IIf-1 a IIf-7 y IIIf-1 a IIIf-7, que tienen la siguiente fórmula, se pueden preparar también:



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1		propilo	-CH ₂ SH	bencilo
2		propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
3		propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
4		propilo	-CH ₂ COOH	bencilo
5		propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
6		propilo	-CH(OH)COOH	2-Cl-bencilo
7		etoxi	-CH(OH)COOH	bencilo

10 Ejemplo 8

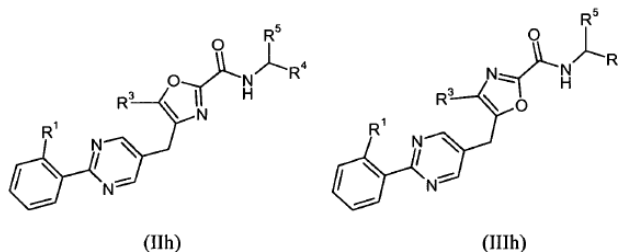
15 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos IIg-1 a IIg-6 y IIIg-1 a IIIg-6, que tiene la siguiente fórmula, se pueden preparar también:



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	bencilo
2	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
3	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
4	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	propilo	-CH ₂ COOH	bencilo
5	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo
6	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo

Ejemplo 9

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos IIh-1 y IIIh-1, que tiene la siguiente fórmula, se puede preparar también:



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH ₂ COOH	2-Cl-bencilo
1	1H-tetrazol-5-ilo	propilo	-CH(OH)COOH	bencilo

10 ENSAYO 1

Ensayos de unión a radioligando de AT₁ y AT₂

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

15 Preparación de membranas de células que expresan los receptores AT₁ o AT₂ humanos

20 Se cultivaron líneas celulares derivadas de ovario de hámster chino (CHO-K1) que expresan de forma estable los receptores clonados AT₁ o AT₂ humanos, respectivamente, en medio F12 de HAM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, 10 µg/ml de penicilina/estreptomicina, y 500 µg/ml de geneticina en un incubador de CO₂ 5 % humidificado a 37 °C. Las células que expresan el receptor AT₂ se cultivaron en la presencia adicional de PD123, 319 100 nM (antagonista de AT₂). Cuando los cultivos alcanzaron una confluencia del 80-95 %, las células se lavaron a fondo en PBS y se levantaron con EDTA 5 mM. Las células se sedimentaron por centrifugación y se congelaron rápidamente en hielo seco-MeOH y se almacenaron a -80 °C hasta su uso posterior.

25 Para la preparación de la membrana, los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de lisis (25 mM de Tris/HCl, pH 7,5 a 4 °C, EDTA 1 mM, y un comprimido de los comprimidos de cóctel de inhibidor de proteasa completo con 2 mM de EDTA por 50 ml de tampón (Roche Nº cat. 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) y se homogeneizó utilizando un homogeneizador de vidrio Dounce ajustado (10 golpes). El homogeneizado se centrifugó a 1000 xg, el sobrenadante se recogió y se centrifugó a 20.000 x g. El sedimento final se resuspendió en tampón de membranas (Tris 75 mM/HCl pH 7,5, 12,5 mM de MgCl₂, 0,3 mM EDTA, 1 mM de EGTA, sacarosa 250 mM a 4 °C) y se homogeneizaron por extrusión a través de una aguja de calibre 20G. La concentración de proteínas de la suspensión de membranas se determinó mediante el método descrito en Bradford (1976) Anal Biochem. 72:248-54. Las membranas se congelaron rápidamente en hielo seco-MeOH y se almacenaron a -80 °C hasta su uso posterior.

35 Ensayo de unión a ligando para determinar las afinidades del compuesto para los receptores de la angiotensina AT₁ y AT₂ humanos

40 Los ensayos de unión se realizaron en placas Acrowell de filtro de 96 pocillos (Pall Inc., Nº Cat 5020) en un volumen de ensayo total de 100 µl con 0,2 µg de proteína de membrana para membranas que contienen el receptor AT₁ humano, o 2 µg de proteína de membrana para las membranas que contienen el receptor AT₂ humano en tampón de ensayo (50 mM Tris/HCl, pH 7,5 a 20 °C, 5 mM de MgCl₂, EDTA 25 µM, 0,025 % de BSA). Se realizaron estudios de unión de saturación para la determinación de los valores K_d del ligando angiotensina-II marcado con europio en el extremo N terminal ([Eu] Ang II, H-(Eu-N¹)-Ahx-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH; PerkinElmer, Boston, MA) a 8 concentraciones diferentes que van desde 0,1 nM a 30 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK_i de los compuestos de ensayo se realizaron con [Eu] Ang II a 2 nM y 11 concentraciones diferentes de fármaco que van desde 1 pM a 10 µM. Los fármacos se disolvieron a una concentración de 1 mM en DMSO y a partir de ahí se diluyeron en serie en tampón de ensayo. La unión no específica se determinó en presencia de angiotensina-II 10 µM no marcada. Los ensayos se incubaron durante 120 minutos en la oscuridad, a temperatura ambiente o 37 °C, y las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida a través de las placas de filtro Acrowell seguido de tres lavados con 200 µl de tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM Tris/HCl, pH 7,5 a 4 °C, MgCl₂ 5 mM) usando un colector de filtración Waters. Las placas se secaron y taparon y se incubaron con 50 µl de solución potenciadora DELFIA (PerkinElmer Nº cat 4001-0010) a temperatura

ambiente durante 5 minutos en un agitador. Se cuantificó [Eu]Ang II unida al filtro inmediatamente en un lector de placas Fusion (PerkinElmer) utilizando fluorescencia resuelta en tiempo (TRF). Los datos de unión se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el programa GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para la competencia en un sitio. El FONDO (curva mínima) se fijó al valor para la unión no específica, determinado en presencia de angiotensina II 10 μ M. Los valores de K_i para los fármacos se calcularon a partir de los valores CI_{50} observados y el valor K_d de [Eu]Ang II de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff descrita en Cheng et al. (1973) *Biochem Pharmacol.* 22 (23): 3099-108. Las selectividades de los compuestos de ensayo para el receptor de AT_1 sobre el receptor AT_2 se calcularon como la relación de AT_2K_i/AT_1K_i . Las afinidades de unión de los compuestos de ensayo se expresaron como los logaritmos negativo decimal de los valores de K_i (pK_i).

En este ensayo, un valor de pK_i mayor indica que el compuesto de prueba tiene una mayor afinidad de unión para el receptor analizado. Se espera que los compuestos de la invención analizados en este ensayo tengan una pK_i en el receptor AT_1 mayor o igual a aproximadamente 7,0, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene una pK_i en el receptor AT_1 mayor que 7,5.

Ensayo 2

Ensayos in vitro para la cuantificación de potencias de inhibidor (CI_{50}) en NEP humano y de rata y ECA humano

Las actividades inhibitoras de los compuestos en NEP humano y de rata y ECA humana se determinaron utilizando ensayos in vitro como se describe a continuación.

Extracción de Actividad NEP de riñones de ratas

Se preparó NEP de rata a partir de los riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron riñones enteros en PBS frío y se incubaron en tampón de lisis enfriado con hielo (1 % de Triton X-114, NaCl 150 mM, Tris 50 mM pH 7,5; Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256: 1604-1607) en una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Las muestras fueron homogeneizadas utilizando un triturador manual de tejidos polytron sobre hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 1000 xg en un rotor basculante durante 5 minutos a 3 °C. El sedimento se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis de hielo frío y se incubó en hielo durante 30 minutos. Las muestras (15-20 mL) se suspendieron en 25 ml de tampón amortiguador enfriado con hielo (6 % p/v de sacarosa, Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-114 0,06 %), se calentaron a 37 °C durante 3-5 minutos y se centrifugaron a 1.000 xg en un rotor de cubeta oscilante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se aspiraron, dejando un precipitado oleoso viscoso que contenía la fracción de membrana enriquecida. Se añadió glicerol a una concentración de 50 % y las muestras se almacenaron a -20 °C. Las concentraciones de proteínas se cuantificaron utilizando un sistema de detección de BCA con BSA como estándar.

Ensayos de inhibición de la enzima

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

Los ensayos se realizaron en placas opacas blancas de 384 pocillos a temperatura ambiente usando los respectivos péptidos fluorogénicos a una concentración de 10 μ M en tampón de ensayo (50 mM de Tris/HCl a 25 °C, NaCl 100 mM, 0,01 % de Tween-20, 1 mM de Zn, 0,025 % de BSA). Se utilizaron NEP humano y ECA humano en concentraciones que dieron lugar a la proteólisis cuantitativa de Mca-BK2 5 μ M de a los 20 minutos a temperatura ambiente. La preparación de enzima NEP de rata se utilizó a una concentración que dio la proteólisis cuantitativa de 3 μ M de Mca-RRL a los 20 minutos a temperatura ambiente.

Los compuestos de prueba se diluyeron a 12 concentraciones entre 10 μ M y 20 pM en tampón de ensayo. Los ensayos se iniciaron mediante la adición de 25 μ l de enzima a 12,5 μ l, de compuesto de prueba a cada una de las 12 concentraciones. Los compuestos de prueba se dejaron equilibrar con la enzima durante 10 minutos antes de añadir 12,5 μ l de los sustratos fluorogénicos para iniciar la reacción. Las reacciones se terminaron mediante la adición de 10 μ l de ácido acético glacial 3,6 % después de 20 minutos de incubación.

Para los compuestos de prueba que contienen sulfhidrilo, los compuestos de prueba pueden diluirse en tampón de ensayo que contiene una concentración 400 μ M de clorhidrato de tris (2-carboxietil) fosfina (Thermo Scientific, Rockford, IL) (TCEP). Los compuestos de prueba se dejaron reducir durante 40 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de la enzima. Los compuestos de prueba se dejaron equilibrar a continuación con la enzima durante 20 minutos antes de la adición de los sustratos fluorogénicos. Las reacciones se terminan igual que antes.

Las placas se leyeron en un fluorímetro con longitudes de onda de excitación y emisión fijados a 320 nm y 405 nm, respectivamente. Los datos en bruto (unidades relativas de fluorescencia) se normalizaron a % de actividad de las medias de las lecturas más altas (sin inhibición, actividad enzimática del 100%) y las medias de las lecturas más bajas (inhibición completa, concentración de inhibidor más alta, actividad enzimática 0 %) utilizando tres NEP estándar y los inhibidores de la ECA, respectivamente. La regresión no lineal de los datos normalizados se realizó con un modelo de competición de un sitio (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los datos se presentan como valores pCl_{50} . Se espera que los compuestos de la invención analizados en este ensayo tengan una pCl_{50} para la enzima NEP mayor o igual a aproximadamente 6,0, con la excepción de aquellos compuestos que son profármacos. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene una pCl_{50} para la enzima NEP mayor que 6,0.

ENSAYO 3

Ensayo farmacodinámico (PD) para la actividad ECA, AT_1 y NEP en ratas anestesiadas

Se anestesiaron ratas normotensas macho, Sprague Dawley, con 120 mg/kg (ip) de inactina. Una vez anestesiado, se canulan la vena yugular, la arteria carótida (tubos PE 50) y la vejiga (sonda urinaria de silicona URI-1) y se realiza una traqueotomía (aguja de teflon, tamaño 14) para facilitar la respiración espontánea. Después los animales se les permite un período de estabilización de 60 minutos y se mantuvieron infundidos continuamente con 5mL/kg/h de solución salina (0,9 %), para mantenerlos hidratados y garantizar la producción de orina. La temperatura del cuerpo se mantuvo durante todo el experimento mediante el uso de una almohadilla calefactada. Al final del período de estabilización de 60 minutos, los animales se dosifican por vía intravenosa (iv) con dos dosis de angiotensina (AngI, 1,0 μ g/kg, para la actividad de inhibidor de la ECA; Ang II, 0,1 μ g/kg, para la actividad antagonista del receptor AT_1) en 15 minutos de diferencia. A los 15 minutos después de la segunda dosis de angiotensina (AngI o AngII), los animales se tratan con vehículo o compuesto de prueba. Cinco minutos más tarde, los animales son tratados adicionalmente con una inyección de bolo iv de péptido natriurético atrial (ANP; 30 μ g/kg). La recolección de orina (en tubos Eppendorf de pre-pesados) se inicia inmediatamente después del tratamiento de la ANP y continuó durante 60 minutos. Tras la recolección de orina a los 30 y 60 minutos, los animales se vuelven a tratar con la angiotensina (AngI o Ang II). Se realizaron mediciones de la presión arterial utilizando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina se congelaron a -20 °C hasta que se usaron para el ensayo de cGMP. Las concentraciones de cGMP en orina se determinaron mediante inmunoensayo enzimático utilizando un equipo comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, N° Cat. 901-013). El volumen de orina se determinó gravimétricamente. La salida urinaria de cGMP se calcula como el producto de la producción de orina y la concentración de cGMP en orina. La inhibición de la ECA o antagonismo de AT_1 se evalúa mediante la cuantificación del % de inhibición de la respuesta presora a la angiotensina II o AngI, respectivamente. La inhibición de la NEP se evaluó mediante la cuantificación de la potenciación de la elevación inducida por ANP en la producción de cGMP urinario.

ENSAYO 4

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

Se permitió a las ratas espontáneamente hipertensas (SHR, 14-20 semanas de edad) un mínimo de 48 horas de aclimatación tras su llegada al lugar del ensayo. Siete días antes del ensayo, los animales se sometieron a una dieta restringida baja en sal con comida que contenía 0,1 % de sodio para SHR sin sodio (SD-SHR) o se sometieron a una dieta normal para SHR con sodio (SR-SHR). Dos días antes del ensayo, los animales se implementan quirúrgicamente con catéteres en una arteria carótida y la vena yugular (tubo de polietileno PE50) conectado a través de un tubo de polietileno PE10 a un tubo de silicona seleccionado (tamaño 0,020 DI x 0,037 DE x 0,008 pared) para la medición de la presión sanguínea y liberación del compuesto de prueba, respectivamente. A los animales se les permitió recuperarse mediante cuidados postoperatorios adecuados. El día del experimento, los animales se colocaron en sus jaulas y los catéteres se conectaron mediante una placa giratoria a un transductor de presión calibrado. Después de 1 hora de aclimatación, se hizo una medición basal durante un período de al menos cinco minutos. Después los animales se dosifican por vía intravenosa con vehículo o compuesto de prueba en dosis acumuladas ascendentes cada 60 minutos, seguido por 0,3 ml de solución salina para limpiar el catéter después de cada dosis. Los datos se registran de forma continua durante la duración del estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se guarda como señales digitales electrónicas. En algunos estudios, se monitorizan los efectos de una sola dosis intravenosa u oral (alimentación forzada) durante al menos 6 horas después de la dosificación. Los parámetros medidos son la presión sanguínea (sistólica, diastólica y media de la presión arterial) y la frecuencia cardíaca.

ENSAYO 5

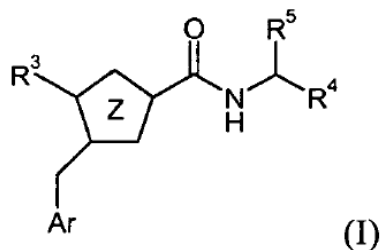
Evaluación in vivo de los efectos antihipertensivos en el modelo de hipertensión DOCA-sal en ratas conscientes

Se permitió a las ratas CD (machos, adultos, 200 a 300 gramos, Charles River Laboratory, EE.UU.) un mínimo de 48 horas de aclimatación tras su llegada al lugar del ensayo antes de someterse a una dieta alta en sal. Una semana

- 5 después del inicio de la dieta alta en sal, una bolita de DOCA-sal (100 mg, 21 días de tiempo de liberación, Innovative Research of America, Sarasota, FL) se implanta por vía subcutánea y se realiza nefrectomía unilateral. A los 16 ó 17 días después de la implantación de la bolita con DOCA-sal, se implantan quirúrgicamente catéteres a los animales en una arteria carótida y la vena yugular con un tubo de polietileno PE50, que a su vez estaba conectado a través de un tubo de polietileno PE10 a un tubo de silicona seleccionado (tamaño de 0,020 DI x 0,037 DE x 0,008 OD pared) para la medición de la presión sanguínea y liberación del compuesto de prueba, respectivamente. A los animales se les permitió recuperarse mediante cuidados postoperatorios adecuados.
- 10 El día del experimento, cada animal se mantuvo en su jaula y se conectó mediante una placa giratoria a un transductor de presión calibrado. Después de 1 hora de aclimatación, se hizo una medición basal durante un período de al menos cinco minutos. Después los animales se dosifican por vía intravenosa con un vehículo o compuesto de prueba en dosis acumuladas ascendentes cada 60 minutos, seguido por 0,3 ml de solución salina para limpiar el catéter después de cada dosis. En algunos estudios, se monitorizan los efectos de una sola dosis intravenosa u oral (alimentación forzada) durante al menos 6 horas después de la dosificación. Los datos se registran de forma continua durante la duración del estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se guarda como señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos son la presión sanguínea (sistólica, diastólica y media de la presión arterial) y la frecuencia cardíaca. Para la dosificación acumulativa y única, se determina el porcentaje de cambio en la presión arterial media (PAM, mmHg) o frecuencia cardíaca (FC, lpm) como se describió para el Ensayo 4.
- 15

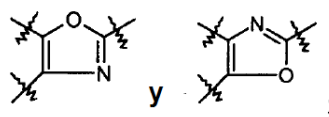
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



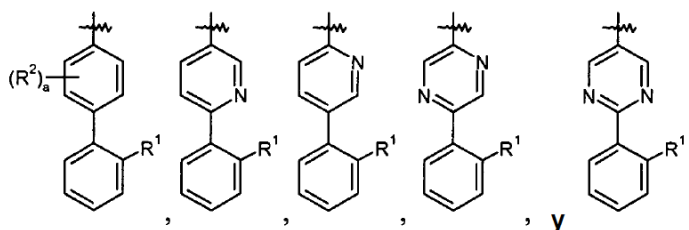
5

en el que: Z es un oxazol seleccionado de:



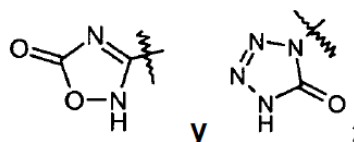
10

Ar se selecciona a partir de:



15

R¹ se selecciona de -COOR, -SO₂NHC(O)R^{1a}, tetrazolilo,



20

en el que R^{1a} es alquilo C₁₋₆, alquileo-C₀₋₆-OR, cicloalquilo C₃₋₇, alquileo C₀₋₅-NRR, piridilo, isoxazolilo, metilisoaxazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y fenilo opcionalmente sustituido con halo; en el que cada R se selecciona independientemente de H y -alquilo C₁₋₆;

a es 0, 1, o 2; R² es F,

R³ se selecciona de alquilo C₂₋₅ y-O-alquilo C₁₋₅;

R₄ se selecciona de CH₂-SR^{4a}, -CH₂-N(OH)C(O)H, -CH(R^{4b})C(O)NH(OH), y-CH(R^{4b})COOR^{4c}; en el que R^{4a} es H o -C(O)-alquilo C₁₋₆; R^{4b} es H o -OH; y R^{4c} es H o alquilo C₁₋₆, y

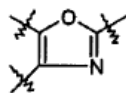
25

R⁵ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -CH₂-furanilo, -CH₂-tiofenilo, bencilo, y bencilo sustituido con uno o más grupos halo, -CH₃, o -CF₃;

en el que cada anillo en Ar está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -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 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

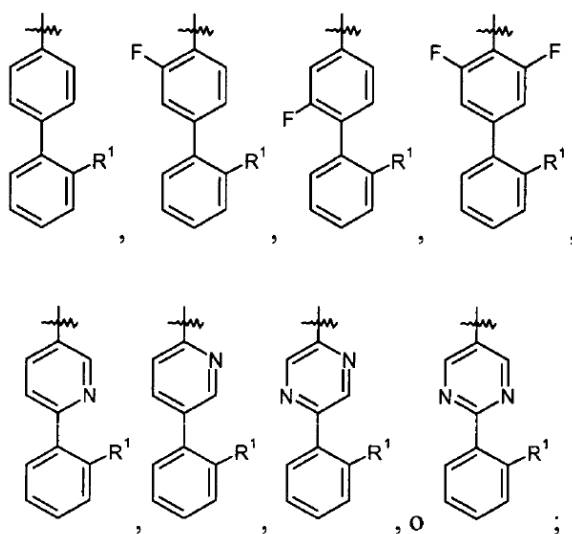
30

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es:



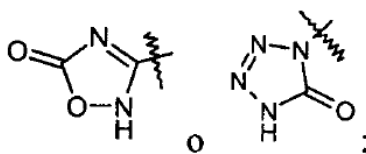
35

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



4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es es -SO₂NHC(O)CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂CH₃, -SO₂NHC(O)OCH₃, -SO₂NHC(O)OCH₂CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OH, -SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH, -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃, -SO₂NHC(O)-ciclopropilo, -SO₂NHC(O)NH(CH₃), -SO₂NHC(O)N(CH₃)₂, -SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃), -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂, -SO₂NHC(O)-2-piridilo, -SO₂NHC(O)-4-piridilo, -SO₂NHC(O)-5-isoxazolilo, -SO₂NHC(O)-3-isoxazolil-5-metilo, -SO₂NHC(O)-1-pirrolidilo, -SO₂NHC(S)-4-morfolinilo, -SO₂NHC(O)fenilo, -SO₂NHC(O)-2-fluorofenilo, 1H-tetrazol-5-ilo,

10

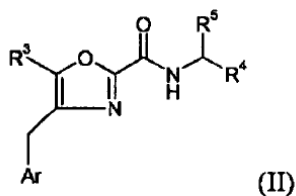


15

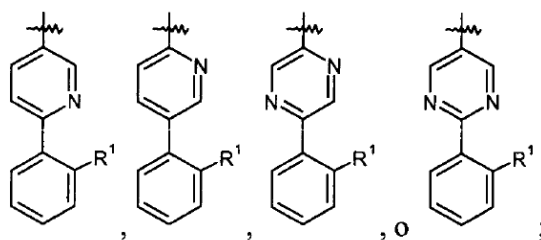
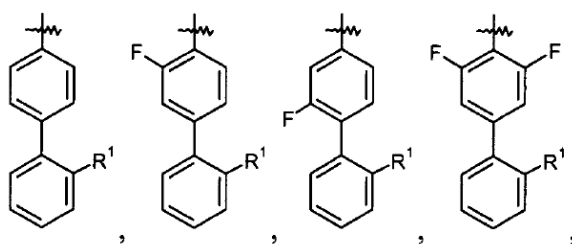
20

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es propilo, etilo, butilo, o etoxi.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es -CH₂SH, -CH₂N(OH)C(O)H, -CH₂C(O)NH(OH), -CH(OH)C(O)NH(OH), -CH(OH)COOH o -CH₂COOH.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es -CH₂-S-C(O)CH₃, -CH(OH)COOCH₃, o -CH₂COOCH₃.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es i-butilo, -CH₂-furan-2-ilo, -CH₂-tiofen-3-ilo, bencilo, 2-bromobencilo, 2-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metilbencilo, o 2-trifluorometilbencilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:

25



en la que: Ar es:



5 R¹ es -SO₂NHC(O)CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂CH₃, -SO₂NHC(O)OCH₃, -SO₂NHC(O)OCH₂CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OH, -SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH, -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃, -SO₂NHC(O)-ciclopropilo, -SO₂NHC(O)NH(CH₃), -SO₂NHC(O)N(CH₃)₂, -SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃), -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂, -SO₂NHC(O)-2-piridilo, -SO₂NHC(O)-4-piridilo, -SO₂NHC(O)-5-isoxazolilo, -SO₂NHC(O)-3-isoxazolil-5-metilo, -SO₂NHC(O)-1-pirrolidilo, -SO₂NHC(O)-4-morfolinilo, -SO₂NHC(O)fenilo, -SO₂NHC(O)-2-fluorofenilo, 1H-tetrazol-5-ilo,



R³ es propilo, etilo, butilo o etoxi;
 R⁴ es -CH₂SH, -CH₂-S-C(O)CH₃, -CH₂N(OH)C(O)H, -CH₂C(O)NH(OH), -CH(OH)C(O)NH(OH), -CH(OH)COOH, CH(OH)COOCH₃, -CH₂COOH o -CH₂COOCH₃; y
 15 R⁵ es i-butilo, -CH₂-furan-2-ilo, -CH₂-tiofen-3-ilo, bencilo, 2-bromobencilo, 2-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metilbencilo, o 2-trifluorometilbencilo.

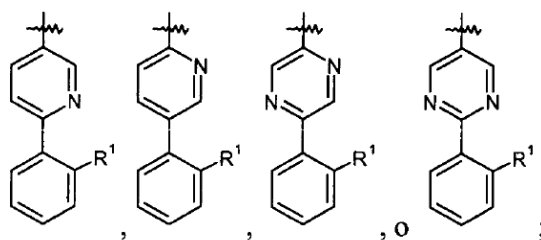
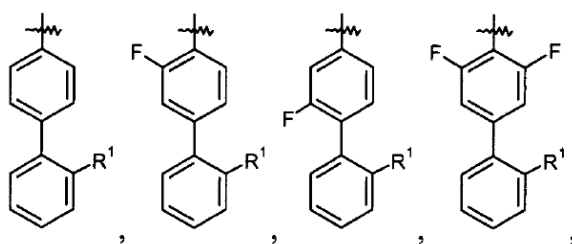
10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV:



11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que Z es:



Ar es:



5 R¹ es -SO₂NHC(O)CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂CH₃, -SO₂NHC(O)OCH₃, -SO₂NHC(O)OCH₂CH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃, -SO₂NHC(O)CH₂OH, -SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH, -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH, -SO₂NHC(O)CH₂OCH₃-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃, -SO₂NHC(O)-ciclopropilo, -SO₂NHC(O)NH(CH₃), -SO₂NHC(O)N(CH₃)₂, -SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃), -SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂, -SO₂NHC(O)-2-piridilo, -SO₂NHC(O)-4-piridilo, -SO₂NHC(O)-5-isoxazolilo, -SO₂NHC(O)-3-isoxazolil-5-metilo, -SO₂NHC(O)-1-pirrolidilo, -SO₂NHC(O)-4-morfolinilo, -SO₂NHC(O)fenilo, -SO₂NHC(O)-2-fluorofenilo, 1H-tetrazol-5-ilo,



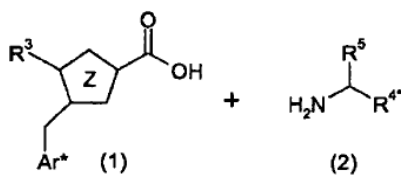
R³ es propilo, etilo, butilo o etoxi;
 R⁴ es -CH₂SH, -CH₂-S-C(O)CH₃, -CH₂N(OH)C(O)H, -CH₂C(O)NH(OH), -CH(OH)C(O)NH(OH), -CH(OH)COOH, CH(OH)COOCH₃, -CH₂COOH o -CH₂COOCH₃; y
 15 R⁵ es i-butilo, -CH₂-furan-2-ilo, -CH₂-tiofen-3-ilo, bencilo, 2-bromobencilo, 2-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metilbencilo, o 2-trifluorometilbencilo.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

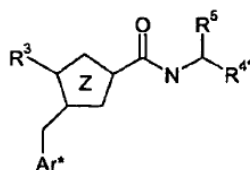
25 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en diuréticos, bloqueadores de los receptores adrenérgicos β₁, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor AT₁, inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antilípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina /neprilisina, antagonistas del receptor de vasopresina, y combinaciones de los mismos.

30 14. Un proceso para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:

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



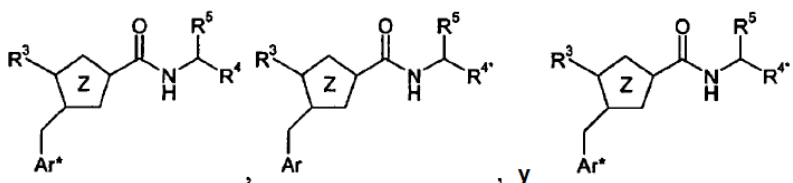
35 para producir un compuesto que tiene la fórmula:



5 en el que: Ar* representa Ar-R^{1*}, en el que R^{1*} es R¹ o una forma protegida de R¹ y R^{4*} representa R⁴ o una forma protegida de R⁴, y opcionalmente desproteger el producto cuando R^{1*} es una forma protegida de R¹ y/o R^{4*} es una forma protegida de R⁴.

(b) cuando R^{1*} es una forma protegida de R¹ y/o R^{4*} es una forma protegida de R⁴, desproteger el producto del paso (a) para producir un compuesto de fórmula I.

10 15. Un intermediario útil para la síntesis de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado del grupo que comprende:



15 En el que: Ar* es Ar-R^{1*}; R^{1*} es -SO₂NH-P⁶ o tetrazolil-P⁴; R^{4*} es -CH₂-S-P³, -CH₂-N(o-P⁵)-C(O)H, -CH(R^{4b})C(O)NH(o-P⁵), o-CH(R⁴)COO-P²; P² es un grupo protector de carboxi seleccionado de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo; P³ es un grupo protector de tiol seleccionado de éteres y ésteres; P⁴ es un grupo protector de tetrazol seleccionado de tritilo y difenilmetilo; P⁵ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de alquilo C₁₋₆, grupos sililo, grupos acilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo, y P⁶ es un grupo protector de sulfonamida seleccionado de t-butilo y grupos acilo, o una sal de los mismos.

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en terapia.

25 17. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 16, para el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.