(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 548 887**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/14	(2006.01)	***C07D 249/18***	(2006.01)
C07D 231/20	(2006.01)	***C07D 257/04***	(2006.01)
C07D 231/22	(2006.01)	***C07D 261/18***	(2006.01)
C07D 231/40	(2006.01)	***C07D 263/34***	(2006.01)
C07D 237/24	(2006.01)	***C07D 263/38***	(2006.01)
C07D 239/36	(2006.01)		
C07D 239/54	(2006.01)		
C07D 249/04	(2006.01)		
C07D 249/10	(2006.01)		
C07D 249/12	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2011** **E 11805709 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2651900**

(54) Título: **Inhibidores de neprilisina**

(30) Prioridad:

15.12.2010 US 423175 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2015

(73) Titular/es:

THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC (100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

SMITH, CAMERON;
FLEURY, MELISSA;
GENDRON, ROLAND;
HUDSON, RYAN y
HUGHES, ADAM D.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 548 887 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de neprilisina

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen actividad inhibidora de la neprilisina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y describe procesos y compuestos intermedios para preparar dichos compuestos, y métodos de usar dichos compuestos para tratar enfermedades tales como la hipertensión, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y enfermedad renal.

Estado de la técnica

La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP), es una membrana endotelial unida a Zn^{2}+metalopeptidasa que se encuentra en muchos órganos y tejidos, incluyendo el cerebro, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón y la vasculatura periférica. La NEP degrada e inactiva numerosos péptidos endógenos, tales como encefalinas, bradiquinina circulante, péptidos de angiotensina y péptidos natriuréticos, el último de los cuales tiene varios efectos que incluyen, por ejemplo, vasodilatación y natriuresis/diuresis, así como inhibición de la hipertrofia cardiaca y la fibrosis ventricular. De esta manera, NEP tiene un importante papel en la homeostasia de la tensión arterial y la salud cardiovascular.

Se han estudiado inhibidores de NEP, tales como tiorfano, candoxatrilo y candoxatrilat, como agentes terapéuticos potenciales. Se conocen también los compuestos que inhiben la NEP y la enzima convertidora de la angiotensina-I (ACE), e incluyen omapatrilat, gempatrilat y sampatrilat. En referencia a los inhibidores de la vasopeptidasa, se describe esta última clase de compuestos en Robl *et al.* (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677.

El documento WO 2010/136474 describe derivados del ácido aminobutírico como inhibidores de la neprilisina.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos para los que se ha encontrado actividad inhibidora de la enzima neprilisina (NEP). De acuerdo con ello, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para tratar dolencias tales como la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1.

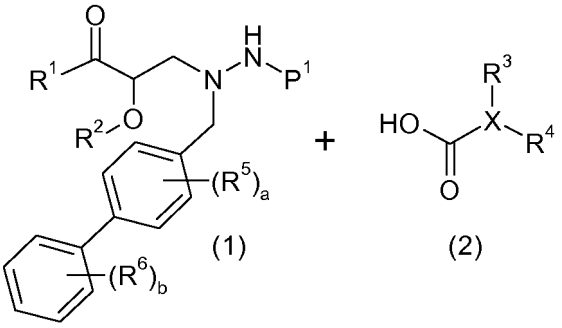
Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Dichas composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos. De acuerdo con ello, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención como el primer agente terapéutico, uno o más agentes terapéuticos secundarios y un transportador farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de principios 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 adicional *(S)*. Cuando se formulan por separado, se puede incluir un transportador farmacéuticamente aceptable con el agente adicional *(S)*. De esta manera, otro aspecto más de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo la combinación: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer transportador farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico y un segundo transportador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que contiene dichas composiciones farmacéuticas, por ejemplo, cuando la primera y segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos de la invención poseen actividad inhibidora de la enzima NEP y se espera por tanto que sean útiles como agentes terapéuticos para tratar pacientes que padecen de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo la enzima NEP o aumentando los niveles de sus sustratos peptídicos. De esta manera, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo la enzima NEP, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para tratar la hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Otro aspecto más de la invención encuentra utilidad en un método para inhibir una enzima NEP en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención.

Como los compuestos de la invención poseen actividad inhibidora de NEP, son también útiles como herramientas de investigación. De acuerdo con ello, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de usar un compuesto de la invención como herramienta de investigación, comprendiendo el método realizar un ensayo

biológico utilizando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar para evaluar nuevos compuestos químicos. De esta manera, otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para evaluar un compuesto de ensayo en un ensayo biológico que comprende: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo 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 (a) se realiza bien antes, después o de forma simultánea con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos ilustrativos incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP. Otro aspecto más de la invención encuentra utilidad en un método para estudiar un sistema biológico o una muestra que comprende una enzima NEP, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológica con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos producidos por el compuesto sobre el sistema o la muestra biológicos.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos e intermedios útiles para preparar compuestos de la invención. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparar compuestos de fórmula I, que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:



para producir un compuesto de fórmula I; en la que P^1 es H o un grupo amino protector seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y en el que el procedimiento además comprende la desprotección del compuesto de fórmula 1 cuando P^1 es un grupo amino protector; y en la que R^1-R^6, a, b y X son como se definen para la fórmula I. Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de base o ácido libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a preparados por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, así como intermedios novedosos usados en tales procedimientos. En un aspecto de la invención los intermedios novedosos tienen fórmulas 1, 6, 7, 8, 9, o una sal del mismo, como se define en el presente documento.

La invención encuentra también utilidad en el uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento, especialmente en la fabricación de un medicamento útil para tratar la hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados salvo que se indique otra cosa. Además, tal como se usa en el presente documento, las formas del singular "un", "una" y "el" incluyen las correspondientes formas en plural salvo que el contexto de uso indique claramente lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están previstos para ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales a los elementos relacionados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción y otros que se usan en el presente documento están preparados para modificarse en todos los casos por el término "aproximadamente", salvo que se indique claramente lo contrario. De acuerdo con ello, los números que se muestran en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se desean obtener mediante la presente invención. Como mínimo y no como intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número numérico debería considerarse al menos teniendo en cuenta el número de cifras significativas notificadas y aplicando las técnicas de redondeo usuales.

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 típicamente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C_{1-4}, -alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{2-5}, -alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-8} y -alquilo C_{1-10}. Los grupos alquilo representativos, 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.

Cuando un número específico de átomos de carbono se destina para un término particular usado en el presente documento, se muestra el número de átomos de carbono que precede al término como subíndice. Por ejemplo, la expresión "-alquilo C_{1-6}" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la expresión "-cicloalquilo C_{3-7}" significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, en los que los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

El término "alquileno" significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina lo contrario, tales grupos alquileno contienen típicamente de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquileno C_{0-1}, -alquileno C_{0-6}, -alquileno C_{1-3} y -alquileno C_{1-6}. Los grupos alquileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etan-1,2-diil ("etileno"), propan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo y pentan-1,5-diilo. Se entiende que cuando el término alquileno incluye cero carbonos, tal como -alquileno C_{0-1}, tales expresiones pretenden incluir ausencia de átomos de carbono, es decir, el grupo alquileno no está presente excepto por un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquileno.

El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un anillo único (es decir, fenilo) o uno o más anillos fusionados. Los sistemas de anillos fusionados incluyen los que están completamente insaturados (por ejemplo, naftaleno) así como los que están parcialmente insaturados (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se defina de otra manera, tales grupos arilo contienen típicamente de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C_{6-10}. Los grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo, naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo.

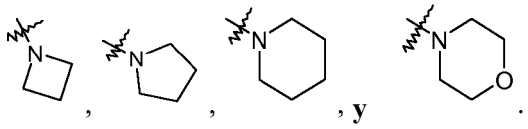
El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo carbocíclico monovalente. A menos que se defina de otra manera, tales grupos cicloalquilo contienen típicamente de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C_{3-5}, -cicloalquilo C_{3-6} y -cicloalquilo C_{3-7}. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

El término "heterociclo" pretende incluir heterociclos insaturados monovalentes (aromáticos) que tienen un anillo único o dos anillos fusionados así como grupos monovalentes saturados y parcialmente insaturados que tienen un anillo único o múltiples anillos condensados. El anillo heterociclo puede contener de 3 a 15 átomos en total en el anillo, de los que de 1 a 14 son átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Típicamente, sin embargo, el anillo heterociclo contiene de 3 a 10 átomos en total en el anillo, de los que de 1 a 9 son átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo. El punto de unión está en cualquier anillo de nitrógeno o carbono disponible. Los heterociclos ejemplares incluyen, por ejemplo, -heterociclo C_{1-7}, -heterociclo C_{3-5}, -heterociclo C_{2-6}, -heterociclo C_{3-2}, -heterociclo C_{5-9}, -heterociclo C_{1-9}, -heterociclo C_{1-11} y -heterociclo C_{1-14}.

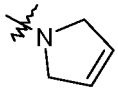
Los heterociclos insaturados monovalentes también son comúnmente denominados como grupos "heteroarilo". A menos que se indique otra cosa, los grupos heteroarilo grupos contienen típicamente de 5 a 10 átomos en total en el anillo, de los que de 1 a 9 son átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo, e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo C_{1-9} y -heteroarilo C_{5-9}. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirrol (por ejemplo, 3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (por ejemplo, 2-imidazolilo), furano (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (por ejemplo, 2-tienilo), triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (por ejemplo, 2-oxazolilo), isoxazol (por ejemplo, 3-isoxazolilo), tiazol (por ejemplo, 2-tiazolilo y 4-tiazolilo) e isotiazol (por ejemplo, 3-isotiazolilo), piridina (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (por ejemplo, 3-piridazinilo), pirimidina (por ejemplo, 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), indolilo (por ejemplo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (por ejemplo, benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (por ejemplo, benzo*[b]*tien-2-ilo y benzo*[b]*tien-5-ilo), benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (por ejemplo, 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina y quinoxalina.

Los heterociclos saturados monovalentes contienen típicamente de 3 a 10 átomos en total en el anillo, de los que de 2 a 9 son átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C_{3-5}. Los heterociclos saturados monovalentes representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina y 3-pirrolina. En algunos casos, los restos pueden ser descritos como siendo tomado juntos para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Tales grupos incluyen:



Los heterociclos monovalentes parcialmente insaturados contienen típicamente de 3 a 10 átomos en total en el anillo, de los que de 2 a 11 son átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 son heteroátomos en el anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C_{3-5} y -heterociclo C_{2-12}. Los heterociclos monovalentes parcialmente insaturados incluyen,

a modo de ejemplo, pirano, benzopirano, benzodioxol (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo), tetrahidropiridazina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, dihidroimidazol, dihidrotriazol, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiadiazol, tetrahidropiridazina, hexahidropirroloquinoxalina y dihidrooxadiazabenzo[e]azuleno. En algunos casos, los restos pueden ser descritos como siendo tomado juntos para formar un -heterociclo C_{3-5} parcialmente insaturado. Tales grupos incluyen:



La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o puede estar sustituido una o varias veces, tal como de 1 a 3 veces, o de 1 a 5 veces o de1 a 8 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos halo, puede estar sin sustituir o puede contener 1,2, 3, 4 o 5 átomos halo; y un grupo alquilo que está "opcionalmente sustituido " con átomos de flúor puede estar sin sustituir o puede contener 1,2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de flúor;. De forma análoga, un grupo que está "opcionalmente sustituido" con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6}, puede estar sin sustituir o puede contener uno o dos grupos -alquilo C_{1-6}.

Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura " no se pretende que sea limitante y se usa del mismo modo que se usa comúnmente la expresión "que comprende". Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que están abarcadas todas las formas estereoisómeras y tautómeras, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo inaceptable cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable " se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse en un paciente sin provocar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales farmacéuticamente aceptables materiales típicamente han cumplido los estándares requeridos de las pruebas toxicológicas y de fabricación, e incluyen los materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la administración de Estados Unidos de Fármacos y Alimentos.

La expresión "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 de mamífero aceptable para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se entiende que las sales cubiertas por la invención no se requiere que sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de compuestos intermedios que no están destinados para la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como una amina, piridina o imidazol y un resto ácido, tal como ácido carboxílico o tetrazol, pueden formarse zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, de manganeso, potásicas, sódicas y de cinc y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas producidas de manera natural y similares, tal como argentina, 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, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido bórico, carbónico, hidroácidos (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxilalifáticos (por ejemplo, ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílico alifáticos (por ejemplo, ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxilo aromáticos (por ejemplo, ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), ácidos ascórbico, dicarboxílico (por ejemplo, ácidos fumárico, maleico, oxálico succínico), ácidos glucorónico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, alcanfordulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónicos) y ácido xinafoico.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "profármaco" signifique un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se ha convertido en su forma activa en el cuerpo en condiciones fisiológicas, por ejemplo, mediante procesos metabólicos normales. Es posible que dichos compuestos no tengan actividad farmacológica sobre NEP, pero se pueden administrar por vía oral o parenteral y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos que sean farmacológicamente activos para NEP. Los

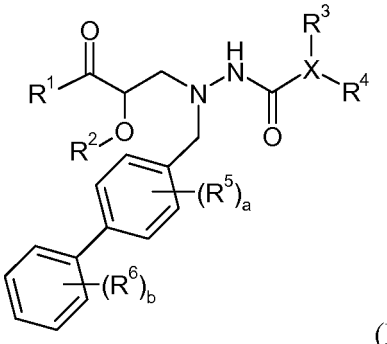
profármacos ilustrativos incluyen ésteres tales como ésteres de alquilo C_{1-6} y ésteres de aril-C_{1-6} alquilo. En una realización, el compuesto activo tiene un carboxilo libre y el profármaco es un éster derivado del mismo, es decir, el profármaco es un éster tal como $-C(O)OCH_2CH_3$. Dichos profármacos de ésteres se convierten a continuación mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas en el compuesto carboxilo libre. Se pretende también que el término incluya determinados derivados protegidos de los compuestos de fórmula I que se pueden preparar antes de una etapa de desprotección final. De esta manera, todos los derivados y profármacos protegidos de los compuestos de fórmula I se incluyen en el alcance de la invención.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesita, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar la hipertensión es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar, o prevenir los síntomas de la hipertensión, o tratar la causa subyacente de la hipertensión. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad de fármaco necesaria para reducir la tensión arterial o la cantidad de fármaco necesaria para mantener una tensión arterial normal. Por otra parte, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende una enzima NEP, una "cantidad eficaz" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la enzima.

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento significa el trato o tratamiento de una enfermedad o dolencia médica (tal como hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) evitar que se produzca la enfermedad o dolencia médica, es decir, evitar la reincidencia de la enfermedad o dolencia médica o el tratamiento profiláctico de un paciente que está predispuesto a la enfermedad o dolencia médica; (b) mejorar la enfermedad o dolencia médica, es decir, eliminar o producir la regresión de la enfermedad o dolencia médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o dolencia médica, es decir, retrasar o detener el desarrollo de la enfermedad o dolencia médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o dolencia médica en un paciente. Por ejemplo, el término "tratar la hipertensión" incluiría evitar que aparezca la hipertensión, mejore la hipertensión, suprima la hipertensión y alivie los síntomas de la hipertensión (por ejemplo, disminuyendo la tensión arterial). Se pretende que el término "paciente" incluya aquellos mamíferos, tales como seres humanos, que necesitan el tratamiento o la prevención de la enfermedad, o que reciben tratamiento actualmente para la prevención de la enfermedad o reciben tratamiento para una enfermedad o dolencia médica específica, así como los sujetos de ensayo en los cuales se están evaluando o se están utilizando los compuestos de la invención en un ensayo, por ejemplo, un modelo animal.

Se pretende que el resto de los demás términos utilizados en el presente documento tengan su significado ordinario entendido por los expertos en la materia a la cual se refieren.

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



(I)

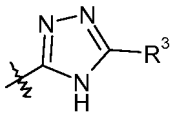
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto de la invención" incluye todos los compuestos abarcados por la fórmula I tal como las especies abarcadas en las fórmulas Ia y Ib, así como los compuestos abarcados por las fórmulas II y III y especies de los mismos. Además, los compuestos de la invención también pueden 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 salinas. Todas las formas salinas se incluyen dentro del ámbito de la invención. Además, los compuestos de la invención también pueden existir como profármacos. Por consiguiente, los expertos en la materia reconocerán que la referencia a un compuesto en el presente documento, por ejemplo, referencia a un "compuesto de la invención" o un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I así como sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de ese compuesto a menos que se indique otra cosa. Además, la expresión "o una sal y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales y profármacos, tal como una forma de una sal farmacéuticamente aceptable de un profármaco. Además, se incluyen solvatos de compuestos de fórmula I dentro

del ámbito de esta invención.

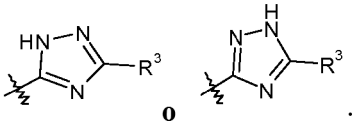
Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y por lo tanto, estos compuestos pueden prepararse y usarse en diversas formas estereoisoméricas. Por consiguiente, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas enriquecidas de estereoisómeros y similares a menos que se indique otra cosa. Cuando una estructura química está representada en el presente documento sin cualquier estereoquímica, se entiende que todos los estereoisómeros posibles se abarcan por tal estructura. Por lo tanto, por ejemplo, las expresiones "compuesto de fórmula I", "compuestos de fórmula II" y en adelante, pretenden incluir todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De forma análoga, cuando se muestra o nombra un estereoisómero en particular en el presente documento, se entenderá por los expertos en la materia que cantidades menores de otros estereoisómeros pueden presentarse en las composiciones de la invención a menos que se indique otra cosa, con la condición de que la utilidad en su conjunto no se elimina por la presencia de de tales otros isómeros. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse por numerosos procedimientos que son bien conocidos en la técnica, que incluyen cromatografía quiral usando una fase o soporte estacionario quiral o sustento o mediante la conversión química de ellos mismos en diaestereoisómeros, separando los diaestereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, después, regenerando el estereoisómero original.

Además, donde sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del ámbito de la invención a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, si X se representa como (siendo R^4 hidrógeno):



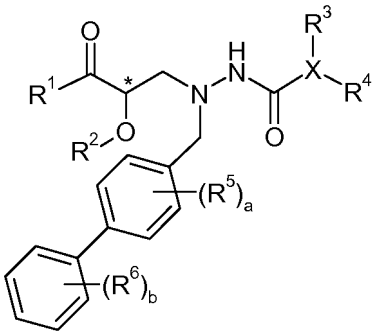
,

se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica, tal como:

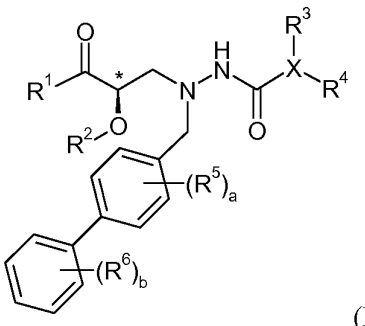


o .

Más específicamente, los compuestos de fórmula I pueden contener al menos un centro quiral indicado por el símbolo * en la siguiente fórmula:



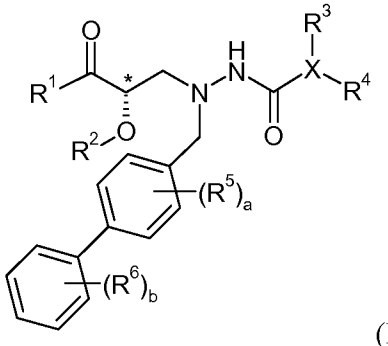
En una realización de la invención, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración *(R)*. Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia:



(Ia)

En esta realización, los compuestos tienen la configuración *(R)* en el átomo de carbono * o se enriquecen en una forma estereoisomérica que tiene la configuración *(R)* en este átomo de carbono.

En otra realización, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tienen la configuración *(S)*. Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ib:



(Ib)

En esta realización, los compuestos tienen la configuración *(S)* en el átomo de carbono * o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tienen la configuración *(S)* en este átomo.

En algunas realizaciones, para optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, para tratar la hipertensión, puede desearse que el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene una configuración *(R)* o *(S)* en particular o se enriquece en una forma estereoisomérica que tiene tal configuración. Por ejemplo, en una realización, los compuestos de la invención tienen la configuración *(R)* de fórmula Ia están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tienen la configuración *(R)* y en otra realización, los compuestos de la invención tienen la configuración *(S)* de fórmula Ib, o se enriquecen en una forma estereoisomérica que tienen la configuración *(S)*. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se presentan como una mezcla racémica, por ejemplo como una mezcla de enantiómeros de fórmula Ia y Ib.

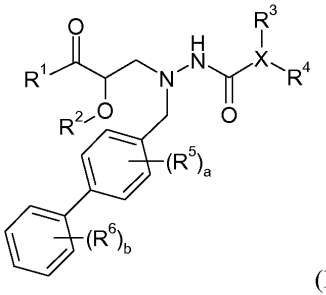
Los compuestos de la invención, así como los compuestos usados en sus síntesis, también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente, es decir, en los que uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, incluyen, pero sin limitación, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{36}Cl y ^{18}F. Son de particular interés compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que puede usarse, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos; compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio, especialmente en un sitio del metabolismo resultante, por ejemplo, en compuestos que tienen mayor estabilidad metabólica; y compuestos de fórmula I enriquecidos en un isótopo emisor de positrones, tal como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de Tomografía por emisión de positrones (PET).

La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos de la invención se ejemplifica en los Ejemplos en el presente documento. Esta nomenclatura ha sido obtenida usando el programa AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, California).

REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

Los siguientes sustituyentes y valores están destinados para proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Estos valores representativos están destinados para definir y ejemplificar adicionalmente tales aspectos y realizaciones y no están destinados a excluir otras realizaciones o a limitar el ámbito de la invención. En este sentido, la representación que un valor o sustituyente es preferido no pretende en modo alguno excluir otros valores o sustituyentes a menos que se indique específicamente.

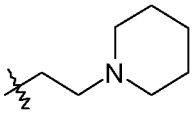
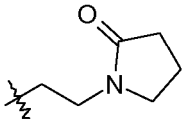
En un aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula I:



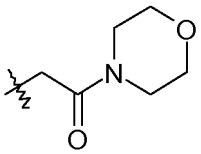
(I)

R^1 es $-OR^7$. El resto R^7 se selecciona entre:

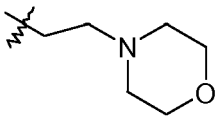
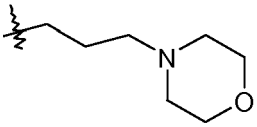
H;
-alquilo C_{1-8}, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$,-$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_5CH_3$ y $-(CH_2)_6CH_3$;
-alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, por ejemplo, bencilo;
-alquilen C_{1-3}heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, $-CH_2$-piridinilo y $-(CH_2)_2$-piridinilo;
-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopentilo;
$-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$ y $-[(CH_2)_2O]_2CH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_3$,$-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-ciclopentilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo, $-CH(CH_3)-OC(O)-O$-ciclohexilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo, $-CH_2OC(O)O$-fenilo, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ y $-CH(CH_3)OC(O)-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, por ejemplo, $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,


, y

;

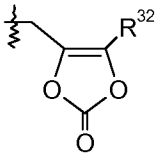
-alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, por ejemplo, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)O$-bencilo, $-CH_2C(O)-N(CH_3)_2$, y


;

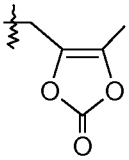
-alquilenmorfolinilo C_{0-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2$-morfolinilo y $-(CH_2)_3$-morfolinilo:

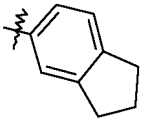

y

;

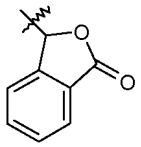
-alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$;


,

por ejemplo

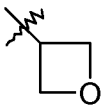

;


;



;

y

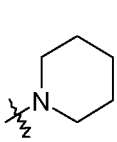
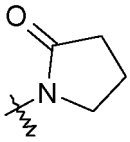
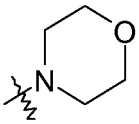


.

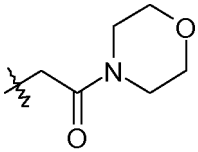
El resto R^{10} se selecciona entre:

-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$;
-O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$, $-O-CH_2CH_3$ y $-O-CH(CH_3)_2$;
-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopentilo);
-O-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo y -O-ciclopentilo; fenilo;
-O-fenilo;
$-NR^{12}R^{13}$;
$-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$;
$-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O$-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$; y $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$.

Los restos R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, CH_3) y bencilo. De manera alternativa, los restos R^{12} y R^{13} pueden tomarse juntos como $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, por ejemplo para formar un grupo tal como:


,

, y

.

El resto R^{31} se selecciona entre –O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$, -O-bencilo y $-NR^{12}R^{13}$, por ejemplo, $-N(CH_3)_2$, y

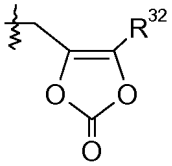


.

El resto R^{32} es -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$ y $-C(CH_3)_3$) o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10}.

Además, cada grupo alquilo en R^1 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R^7 es -alquilo C_{1-8}, R^1 también puede ser un grupo tal como $-OCH(CH_3)CF_3$,$-OCH_2CF_2CF_3$, $-OCH(CF_3)_2$, $-O(CH_2)_2CF_3$, $-OCH(CH_2F)_2$, $-OC(CF_3)_2\ CH_3$ y $-OCH(CH_3)CF_2CF_3$.

En una realización, R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilenmorfolinilo C_{0-6} y

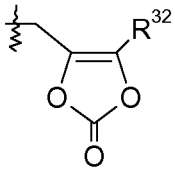
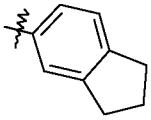
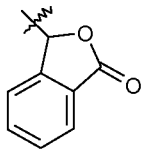


;

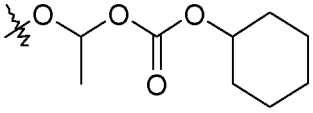
en la que R^{32} es -alquilo C_{1-6}; y en la que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

En una realización, R^7 es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

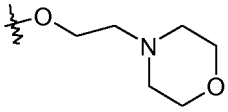
En otra realización, R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}; -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6};


,

, y

.

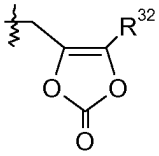
En una realización, R^7 es -alquilen C_{1-6}-OC(O)R^{10}, tal como -O-CH(CH_3)OC(O)-O-ciclohexilo:

R^1= 
,

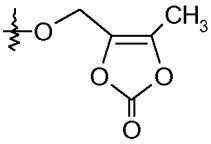
haciendo el compuesto un éster de cilexetilo; o R^7 es -alquilenmorfolinilo C_{0-6} tal como -O-$(CH_2)_2$-morfolinilo:

R^1= 
,

haciendo el compuesto un éster de 2-morfolinoetilo o mofetilo; o R^7 es



tal como -O-CH_2-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:

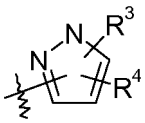
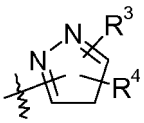
R^1= 
,

haciendo el compuesto un éster de medoxomilo.

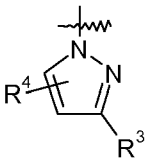
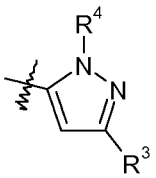
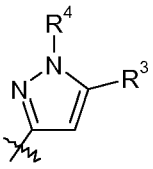
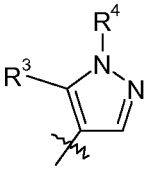
R^2 es H.

El punto de unión para el resto "X" es en cualquier átomo del anillo de nitrógeno o carbono disponible. Tenga en cuenta que en algunas realizaciones, R^3 y/o R^4 pueden estar ausentes. Cuando está presente, R^3 está en cualquier átomo de carbono disponible. Cuando está presente, R^4 está en cualquier átomo de nitrógeno o átomo de carbono disponible. X puede ser:

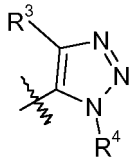
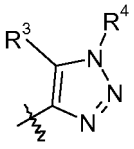
anillos de pirazol, tales como:


y

,

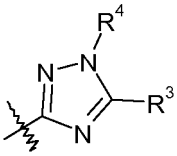
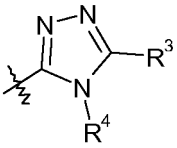
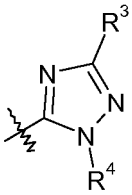
ejemplos específicos de los cuales incluyen:


,

,

, y

;

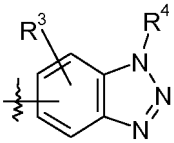
anillos de triazol, que incluyen 1,2,3-triazol, tal como:


y

,

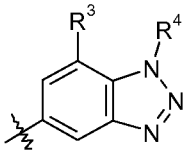
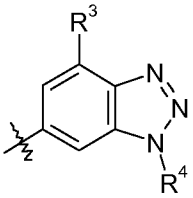
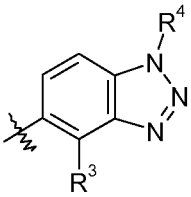
así como 1,2,4-triazol, tal como:


,

, y

;

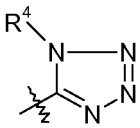
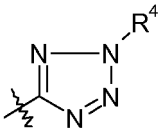
anillos de benzotriazol, tal como:


,

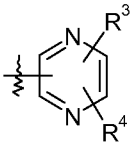
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



, y

;

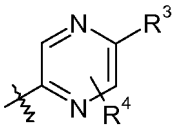
anillos de tetrazol, tal como:


y

;

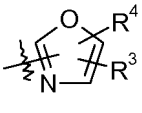
anillos de pirazina:


,

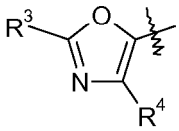
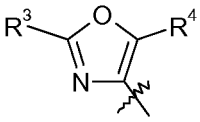
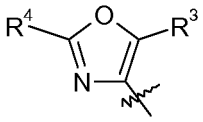
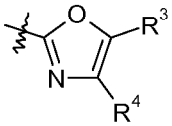
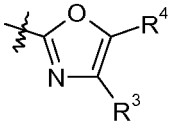
un ejemplo específico de los cuales incluye:


;

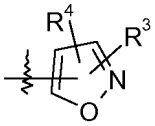
anillos de oxazol:


,

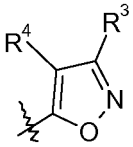
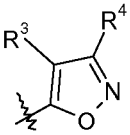
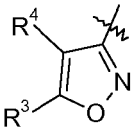
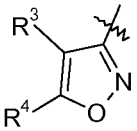
ejemplos específicos de los cuales incluyen:


,

,

,

, y

;

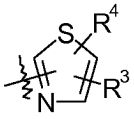
anillos de isoxazol:


,

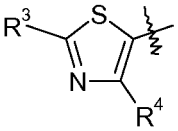
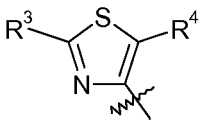
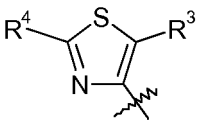
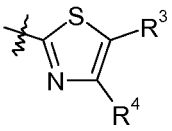
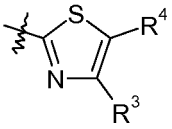
ejemplos específicos de los que incluyen:


,

,

, y

;

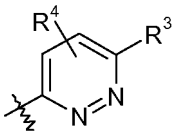
anillos de tiazol:


,

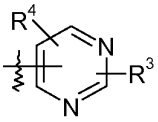
ejemplos específicos de los cuales incluyen:


,

,

,

, y

;

anillos de piridazina:

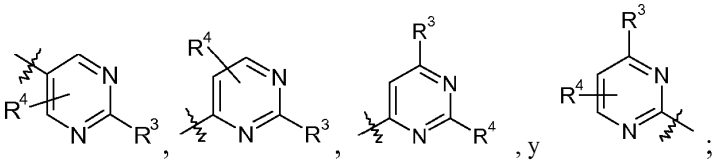

;

anillos de pirimidina:

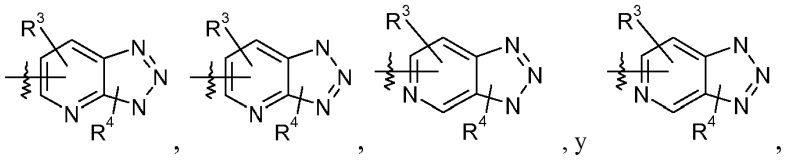


,

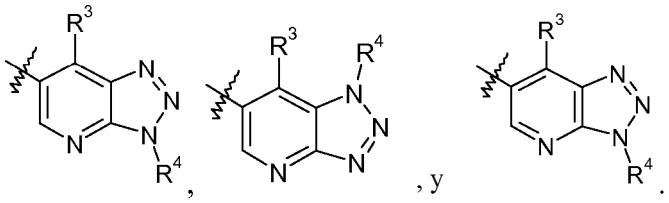
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



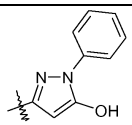
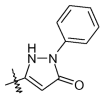
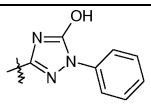
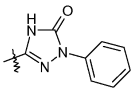
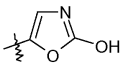
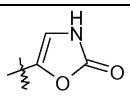
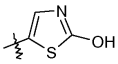
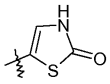
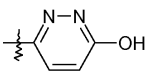
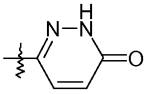
y anillos de piridiltriazol, tal como:



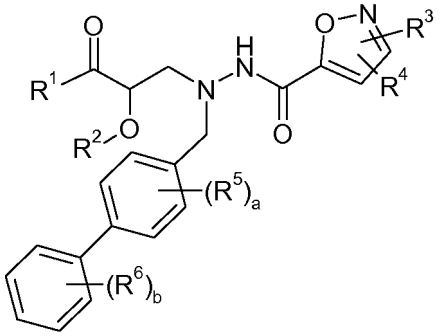
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



Se entiende que algunos anillos heteroarilo pueden existir en una forma tautomérica y que tales formas tautoméricas son parte de la invención. Por lo tanto, si un compuesto se representa con un anillo heteroarilo, se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica y viceversa, y que ambas formas se cubren por la invención.

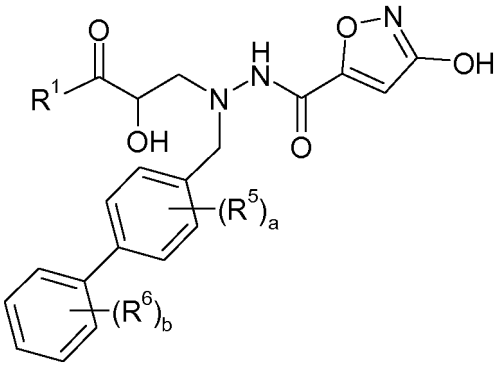
X	anillo ejemplar	tautómero o tautómeros ejemplares
pirazol		
triazol		
oxazol		
tiazol		
piridazina		

X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridazina, pirimidina y piridiltriazol. En una realización X es un isoxazol y en una realización específica, los compuestos tienen fórmula III:



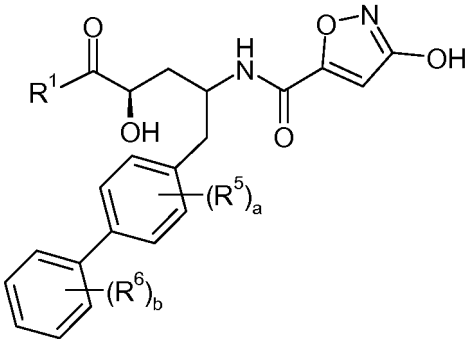
(III)

en la que R^1-R^6, a y b son como se definen para la fórmula I. En otra realización más, los compuestos de la invención tienen fórmula IIIa:



(IIIa)

en la que R^1, R^5, R^6, a y b, son como se definen para la fórmula I. Aún en otra realización, los compuestos de la invención tienen fórmula IIIb:



(IIIb)

en la que R^1, R^5, R^6, a y b, son como se definen para la fórmula I.

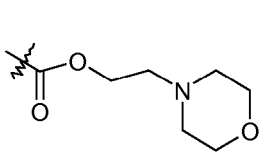
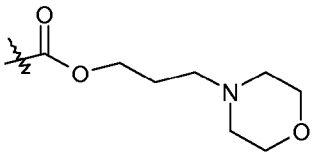
El resto R^3 puede estar ausente. Cuando está presente, R^3 está unido a un átomo de carbono en el grupo "X", y se selecciona entre:

H;
halo, por ejemplo, cloro y flúor;
-alquilen C_{0-5}-OH, por ejemplo, -OH, -CH_2OH, -CH(OH)CH_3 y -C(CH_3)$_2$-OH;
-NH_2;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -CH_3, -(CH_2)$_2$$CH_3$, -CH($CH_3$)$_2$ y -(CH_2)$_3$-CH_3;
-CF 3;
-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo;
-alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -OCH3, -OCH2CH3, -CH2-OCH3 y -(CH2)2-OCH3;
-C(O)R^{20}, por ejemplo, -C(O)H y -C(O)CH_3;
-alquilen C_{0-1}-COOR^{21}, por ejemplo, -COOH, -CH_2-COOH, -C(O)O-CH_2CH_3, -C(O)O-(CH_2)$_2$$OCH_3$ -C(O)O-

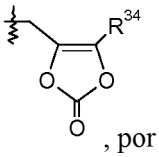
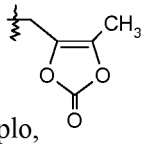
$CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)O-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH_2-C(O)O-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-C(O)O-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$, $-C(O)O-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-C(O)O-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-ciclopentilo, $-C(O)O-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo, $-C(O)O-CH(CH_3)-OC(O)-O$-ciclohexilo, $-C(O)O-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-C(O)O-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo, $-C(O)O-CH_2OC(O)O$-fenilo, $-C(O)O-CH_2$-piridina, $-C(O)O-CH_2$-pirrolidina, $-C(O)O-(CH_2)_2$-morfolinilo, $-C(O)O-(CH_2)_3$-morfolinilo y $-C(O)O-(CH_2)_2-SO_2-CH_3$;
$-C(O)NR^{22}R^{23}$, por ejemplo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH-(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NH-CH_2COOH$, $-C(O)NH-(CH_2)_2-OH$, $-C(O)NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH$-ciclopropilo, $-C(O)NH-(CH_2)_2$-imidazolilo, $-C(O)N(CH_3)-CH_2CH(CH_3)_2$ y $-C(O)N(CH_3)[(CH_2)_2OCH_3]$;
$-NHC(O)R^{24}$, por ejemplo, $-NHC(O)-CH_2CH_3$, $-NHC(O)-(CH_2)_3CH_3$, $-NHC(O)O-CH_2CH_3$, $-NHC(O)-CH_2-OCH_3$, -NHC(O)-2-metoxifenilo, -NHC(O)-2-clorofenilo y -NHC(O)-2-piridina;
=O;
$-NO_2$;
$-C(CH_3)=N(OH)$;
fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ y fenilo (por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-$NHC(O)CH_3$-fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxi, 5-fluorofenilo y 3,4-diclorofenilo);
naftalenilo;
piridinilo;
pirazinilo;
pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo;
tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo (por ejemplo, cloro);
furanilo; y
$-CH_2$-morfolinilo.

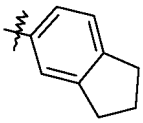
El resto R^{20} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$). El resto R^{21} se selecciona entre:

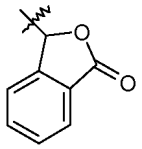
H;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$;
-alquilen C_{1-3}-C_{6-10}arilo;
-alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, $-CH_2$-piridina;
-cicloalquilo C_{3-7};
$-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-ciclopentilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo, $-CH(CH_3)-OC(O)-O$-ciclohexilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo y $-CH_2OC(O)O$-fenilo; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, por ejemplo, $-CH_2$-pirrolidina;
-alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$;
-alquilenmorfolinilo C_{0-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2$-morfolinilo y $-(CH_2)_3$-morfolinilo:


y

;

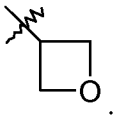
-alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2-SO_2-CH_3$;


, por ejemplo,

;


;


;

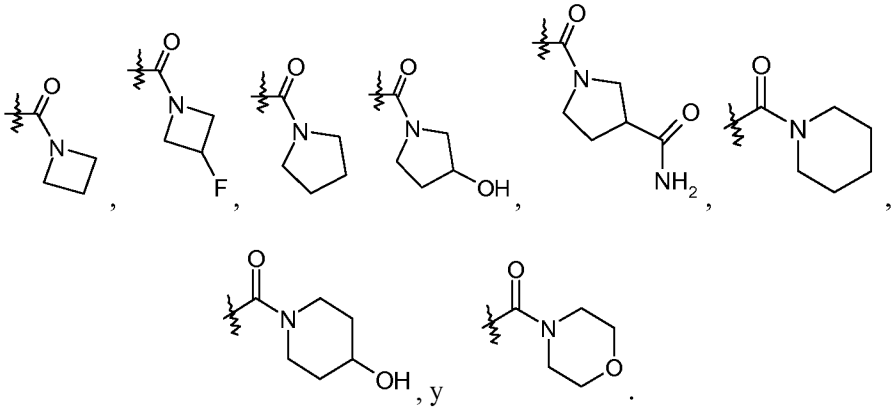
y


.

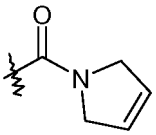
Los restos R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre:

H;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y $-(CH_2)_2CH_3$;
$-CH_2COOH$;
$-(CH_2)_2OH$;
$-(CH_2)_2OCH_3$;
$-(CH_2)_2SO_2NH_2$;
-(CH2)2 N(CH3)2;
-alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopropilo y $-CH_2$-ciclopropilo; y
$-(CH_2)_2$-imidazolilo.

R^{22} y R^{23} también pueden tomarse juntos para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH o $-CONH_2$ y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Los -heterociclos C_{3-5} saturados incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina, tal que los grupos R^3 ejemplares incluyen:


, , , , , , , , y .

Los -heterociclos C_{3-5} parcialmente insaturados incluyen 2,5-dihidro-1H-pirrol, tal que los grupos R^3 ejemplares incluyen:


.

El resto R^{24} se selecciona entre:

-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, -CH2CH3 y -(CH2)3CH3;
-alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}-, por ejemplo, $-O-CH_2CH_3$ y $-CH_2-OCH_3$;
fenilo opcionalmente sustituido con halo o $-OCH_3$, por ejemplo, -2clorofenilo o -2-metoxifenilo; y
-heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, 2-piridina.

R^{25} se selecciona entre:

-alquilo C_{1-6}-, por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y $-(CH_2)_3CH_3$;
-O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$;

-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopentilo;
-O-cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, -O-ciclopropilo, -O-ciclopentilo y -O-ciclohexilo; fenilo;
-O-fenilo;
$-NR^{27}R^{28}$;
$-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$;
$-CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$; y
$-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$.

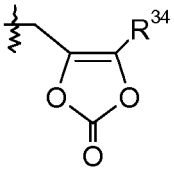
R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o R^{27} y R^{28} se toman juntos como $-(CH_2)_{3-6}-$, $-C(O)-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; R^{33} se selecciona entre –O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo y $-NR^{27}R^{28}$; y R^{34} es alquilo C_{1-6}- (por ejemplo, $-CH_3$ y $-C(CH_3)_3$) o –alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10}.

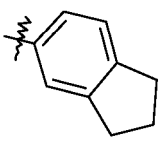
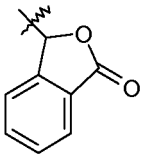
Además, cada grupo alquilo en R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R^3 es -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$ y R^{21} es -alquilo C_{1-6}, R^3 también puede ser un grupo tal como $-COOCH(CH_3)CF_3$, $-COOCH_2CF_2CF_3$, $-COOCH(CF_3)_2$, $-COO(CH_2)_2CF_3$, $-COOCH(CH_2F)_2$, $-COOC(CF_3)_2CH_3$ y $-COOCH(CH_3)CF_2CF_3$.

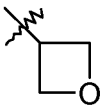
En una realización, R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-Oalquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH y $-OCH_3$; piridinilo; y pirazinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} es H; R^{22} es H o -alquilo C_{1-6}; R^{23} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ y –alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} se toman juntos para formar un –heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo u -OH y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; y R^{24} es fenilo sustituido con $-OCH_3$. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

En una realización, R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; y R^{21} es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

En otra realización, R^3 es -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$ y R^{21} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},



;

,


, y


.

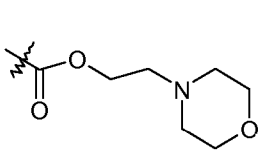
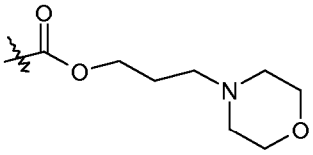
En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar una utilidad particular como profármacos o como intermedios en los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

El resto R^4 puede estar ausente. Cuando está presente, R^4 está unido a un átomo de nitrógeno o carbono en el grupo "X" y se selecciona entre:

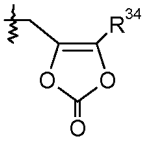
H;
-OH;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$;
-alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$, por ejemplo, $-CH_2COOH$ y $-(CH_2)_2$-COOH;
$-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$;
$-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, por ejemplo, $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$;
$-OCH_2OC(O)CH_3$;
$-CH_2OP(O)(OH)_2$;
$-CH_2CH(OH)CH_2OH$;
$-CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6};
piridinilo; y
fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-SCF_3$ (por ejemplo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro, 5-fluorofenilo, 3-trifluorometoxi, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilsulfanilo, 4-clorofenilo, 2,6-diflúor, 4-clorofenilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-cloro, 5-fluorobencilo, 3-cloro, 5-fluorobencilo, 2-flúor, 4-clorobencilo, 3-cloro, 4-fluorobencilo, 3-OCF3, 4-clorobencilo, 3-SCF3, 4-clorobencilo,

2,6-diflúor, 3-clorobencilo, 2,6-diflúor, 4-clorobencilo y 2,3,5,6-tetraflúor, 4-metoxi bencilo).
El resto R^{35} se selecciona entre:

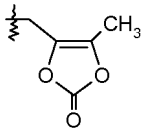
H;
-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$;
-alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10};
-alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, por ejemplo, $-CH_2$-piridina;
-cicloalquilo C_{3-7};
$-[(CH2)_2O]_{1-3}CH_3$, por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$;
-alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$, por ejemplo, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH_2OC(O)O-CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-ciclopentilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopropilo, $-CH(CH_3)-OC(O)-O$-ciclohexilo, $-CH_2OC(O)O$-ciclopentilo, $-CH_2CH(CH_3)OC(O)$-fenilo y $-CH_2OC(O)O$-fenilo; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, por ejemplo, $-CH_2$-pirrolidina;
-alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$;
-alquilenmorfolinilo C_{0-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2$-morfolinilo y $-(CH_2)_3$-morfolinilo:

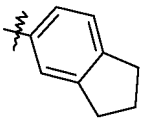

y

;

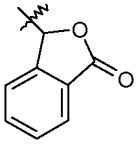
-alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, $-(CH_2)_2-SO_2-CH_3$;


,

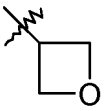
por ejemplo,


;


;


;

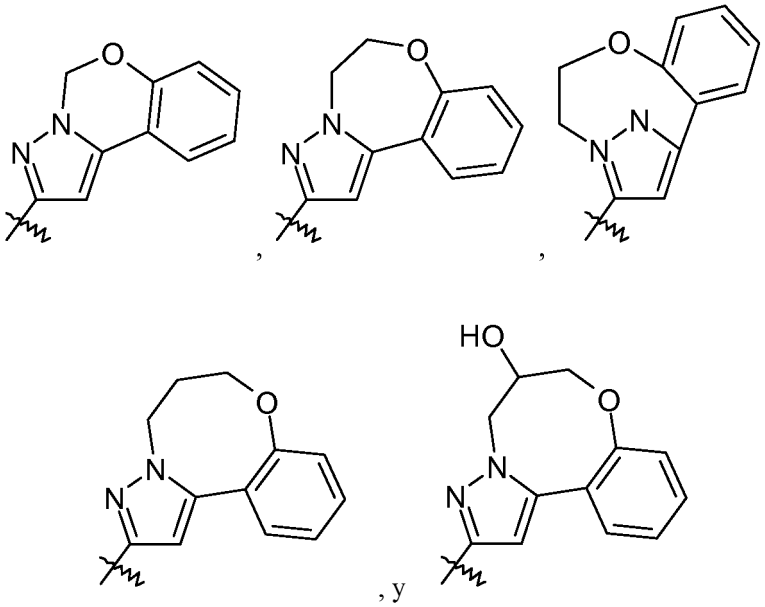
y



Los restos R^{25}, R^{27}, R^{28}, R^{33} y R^{34} son como se definen anteriormente. El resto R^{36} se selecciona entre H, $-CH(CH_3)_2$, fenilo y bencilo.

Además, cada grupo alquilo en R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R^4 es -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$ y R^{35} es -alquilo C_{1-6}, R^4 también puede ser un grupo tal como $-COOCH(CH_3)CF_3$, $-COOCH_2CF_2CF_3$, $-COOCH(CF_3)_2$, $-COO(CH_2)_2CF_3$, $-COOCH(CH_2F)_2$, $-COOC(CF_3)_2CH_3$ y $-COOCH(CH_3)CF_2CF_3$.

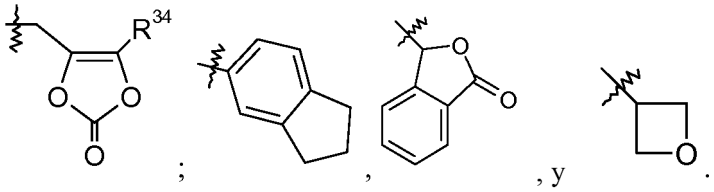
El resto R^4 también puede tomarse junto con R^3 para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-O-CH_2-CHOH-CH_2-. Solo para los propósitos de la ilustración, estas realizaciones se representan a continuación con X siendo pirazol. Se entiende que otros grupos X también pueden usarse.



En otra realización particular, R^4 se selecciona entre H; -OH; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo y -OCH_3; y R^{35} es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

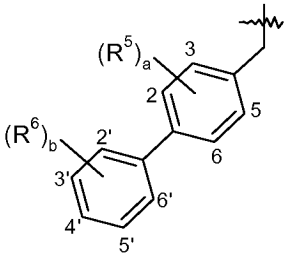
En una realización, R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; -$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -$COOR^{35}$, -OCH_3, -OCF_3 y -SCF_3; y R^{35} es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

En otra realización, R^4 se selecciona entre -$OCH_2OC(O)CH_3$; -$CH_2OP(O)(OH)_2$; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -$COOR^{35}$; en el que R^{35} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{16}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},

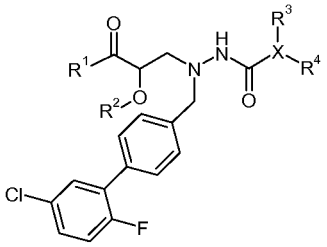
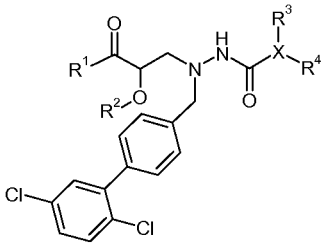
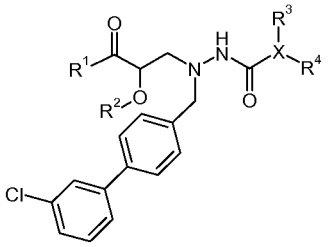


En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar una utilidad particular como profármacos o como intermedios en los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III.

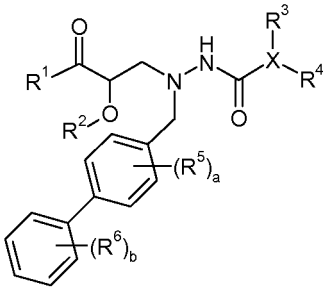
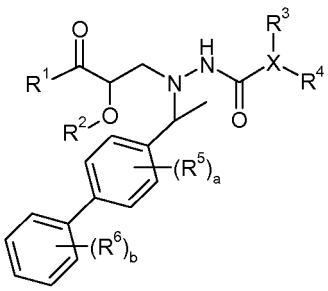
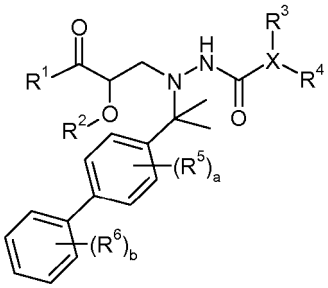
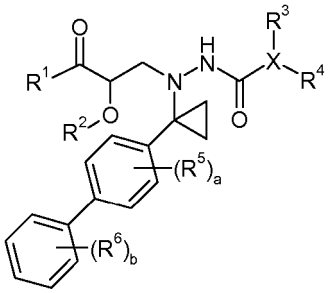
La numeración para los grupos R^5 y R^6 es como sigue a continuación:



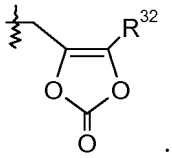
El número entero "a" es 0 o 1. El resto R^5, cuando está presente, se selecciona entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y -CN. En una realización, a es 0. En otra realización, a es 1 y R^5 se selecciona entre halo y -CN, tal como 2-cloro, 2-flúor, 3-ciano, 3-cloro o 3-flúor. El número entero "b" es 0 o un número entero de 1 a 3. El resto R^6, cuando está presente, se selecciona independientemente entre halo, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$. En una realización, b es 0. En otra realización, b es 1 y R^6 se selecciona entre Cl, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$, tal como 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-flúor, 3'-flúor, 2'-hidroxi, 3'-hidroxi, 3'-metilo, 2'-metoxi o 3'-trifluorometilo. En una realización, b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2',5'-diflúor, 2'-metil-5'-cloro, 3'-fluoro-5'-cloro, 3'-hidroxi -5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-diflúor, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-flúor, 2'-hidroxi-5'-flúor, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro o 2'-hidroxi-3'-cloro; y en otra realización, b es 2 y cada R^6 es independientemente halo, -OH, $-CH_3$, o $-OCH_3$, por ejemplo, 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2'-metil-5'-cloro, 3'-hidroxi -5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-diflúor, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-flúor, 3'-fluoro-5'-cloro, 2'-hidroxi-5'-flúor, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro o 2'-hidroxi-3'-cloro. En otra realización, b es 3 y cada R^6 es independientemente halo o $-CH_3$, tal como 2'-metil-3', 5'-dicloro o 2'-fluoro-3'-metil-5'-cloro. En otra realización más, a es 1 y b es 1 y R^5 y R^6 son independientemente halo, por ejemplo, 3-cloro y 3'cloro. En otras realizaciones estos compuestos tienen fórmula III. Son de particular interés los compuestos de las fórmulas:


,

, y

.

El engarce metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6} o ciclopropilo. Por ejemplo, en una realización, el engarce metileno en el bifenilo está sin sustituir; en otra realización, el engarce metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_3$); y aún en otra realización, el engarce metileno en el bifenilo está sustituido con dos grupos -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, dos grupos $-CH_3$); en otra realización, el engarce metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo ciclopropilo. Estas realizaciones se representan, respectivamente, como:


,

,

, y

.

En otra realización, R^1 es OR^7; R^2 es H; X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridazina, pirimidina y piridiltriazol; R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}-; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}-; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH y $-OCH_3$; piridinilo; y pirazinilo; R^4 se selecciona entre H; -OH; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo y $-OCH_3$; a es 0; o a es 1 y R^5 se selecciona entre halo y -CN; b es 0; o b es 1 y R^6 se selecciona entre Cl, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$; o b es 2 y cada R^6 es independientemente halo, -OH, $-CH_3$ o $-OCH_3$; o b es 3 y cada R^6 es independientemente halo o $-CH_3$; R^7 se selecciona entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, y

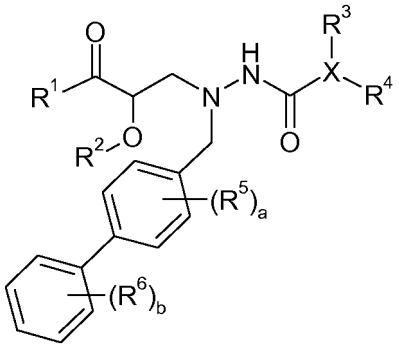


;

R^{32} es -alquilo C_{1-6}; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} es H; R^{22} es H o -alquilo C_{1-6}; R^{23} se selecciona entre –alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_2OH$, -$(CH_2)_2OCH_3$, -$(CH_2)_2SO_2NH_2$ y –alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} se toman juntos para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo u -OH y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R^{24} es fenilo sustituido con -OCH_3; y R^{35} es H; y en el que cada grupo alquilo en R^1 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor.

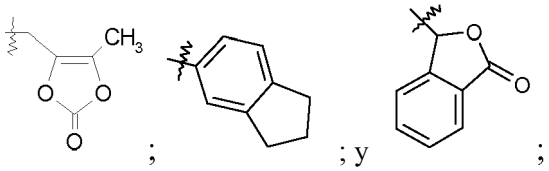
Todavía en otra realización, R^2 es H; X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridazina y pirimidina; R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}-; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; -C(O)R^{20}; -alquilen C_{0-1}-COOR^{21}; -C(O)N$R^{22}R^{23}$; -NHC(O)R^{24}; =O; fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH y -OCH_3; piridinilo; y pirazinilo; R^4 se selecciona entre H, -OH y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; a es 0; o a es 1 y R^5 es halo; b es 0; o b es 1 y R^6 es halo o -CH_3; o b es 2 y cada R^6 es independientemente halo, -OH, -CH_3 o -OCH_3; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} es H; R^{22} es -alquilo C_{1-6}; R^{23} es -alquilo C_{1-6} o –alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} se toman juntos para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado opcionalmente sustituido con halo u -OH; y R^{24} es fenilo sustituido con -OCH_3.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I junto con compuestos no relacionados dentro del ámbito de la presente invención se desvelan en la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/423,175, presentada el 15 de diciembre de 2010, que desvela compuestos de fórmula II:



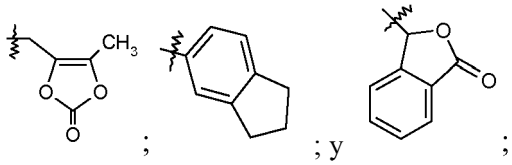
(II)

en la que: R^1 es -OR^7 y -NR^8R^9; R^7 se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10};-alquilen C_{1-3}-heteroaarilo C_{1-9}; -cicloalquilo C_{3-7}; -$(CH_2)_2OCH_3$; -alquilen C_{1-6}-OC(O)R^{10}; -CH_2-piridina; -CH_2-pirrolidina; -alquilen C_{0-6}-morfolina; -alquilen C_{1-6}-SO_2-lquilo C_{1-6};



en la que R^{10} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, -N$R^{12}R^{13}$ y -CH(NH_2)CH_2COOCH_3; y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}- y bencilo, o R^{12} y R^{13} se toman juntos como -$(CH_2)_{3-6}$-; R^8 se selecciona entre H; -OH; -OC(O)R^{14}; -CH_2COOH; -O-bencilo; piridilo; y -OC*(S)*N$R^{15}R^{16}$; en la que R^{14} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6}-, -arilo C_{6-10}, -OCH_2-arilo C_{6-10}, -CH_2O-arilo C_{6-10} y -N$R^{15}R^{16}$; y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4}; R^9 se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; y -C(O)R^{17}; en la que R^{17} se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -arilo C_{6-10}; y -heteroarilo C_{1-9}; R^2 es H o se toma junto con R^1 para formar -OCH$R^{18}R^{19}$- o -NHC(O)-; en la que R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y –O-cicloalquilo C_{3-7}, o R^{18} y R^{19} se toman juntos para formar =O; X es un -heteroarilo C_{1-9} o un –heterociclo C_{3-5} parcialmente insaturado; R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -NH_2; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}-; -C(O)R^{20}; -alquilen C_{0-1}-C(O)OR^{21}; -C(O)N$R^{22}R^{23}$; -NHC(O)R^{24}; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, -CF_3, -OCH_3, -NHC(O)CH_3 y fenilo; naptilo; piridina; pirazina; pirazol opcionalmente sustituido con metilo; tiofeno opcionalmente sustituido con metilo; y furano; y R^3, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono; R^{20} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6}; R^{21} se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}; -alquilen C_{1-3}-

heteroarilo C_{1-9}; -cicloalquilo C_{3-7}; $-(CH_2)_2OCH_3$; -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; $-CH_2$-piridina; $-CH_2$-pirrolidina; -alquilenmorfolina C_{0-6}; -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6};



en la que R^{25} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, -$NR^{27}R^{28}$ y $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o R^{27} y R^{28} se toman juntos como $-(CH_2)_{3-6}$-; R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre H; -alquilo C_{1-6}; -CH_2COOH; $-(CH_2)_2OH$; $-(CH_2)_2OCH_3$; $-(CH_2)_2SO_2NH_2$; $-(CH_2)_{2\ N}(CH_3)_2$; -cicloalquilo C_{3-7}; y $-(CH_2)_2$-imidazol; o R^{22} y R^{23} se toman juntos para formar un –heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con -OH, -COOH o $-CONH_2$; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6}; -O-alquilo C_{1-6}; $-CH_2$-O-alquilo C_{1-6}; fenilo sustituido con $-OCH_3$; y piridina; R^4 se selecciona entre H; -alquilo C_{1-6}; fenilo o bencilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y -SCF_3; y R^4 está unido a un átomo de nitrógeno o carbono; a es 0 o 1; R^5 es halo o $-CF_3$; y b es 0 o 1; R^6 es halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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.

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los procedimientos generales siguientes, los procedimientos expuestos en los Ejemplos o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida que son conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ejemplificar una realización particular de la invención, se entiende que otras realizaciones de la invención pueden prepararse de manera similar usando el mismo o similar procedimiento o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos ordinarios en la materia. También se apreciará que se dan las condiciones de procedimiento preferidas o típicas (por ejemplo, temperatura de la reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.) en las que, también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a menos que se indique otra cosa. En algunos casos, las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y no se tomó ninguna medición de temperatura real. Se entiende que la temperatura ambiente puede tomarse para medir una temperatura una temperatura dentro del intervalo comúnmente asociado con la temperatura ambiente en un entorno de laboratorio y estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 18 ºC a aproximadamente 30 ºC. En otros casos, las reacciones se realizaran a temperatura ambiente y realmente la temperatura se midió y se registró. Aunque las condiciones de reacción óptimas típicamente variarán dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactivos particulares, disolventes y cantidades usadas, los expertos ordinarios en la materia pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización de rutina.

De manera adicional, como será evidente para los expertos en la materia, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para prevenir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional en particular así como condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de tales grupos funcionales son bien conocidos en la técnica. Pueden usarse, si se desea, otros grupos protectores distintos de los ejemplificados en los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, numerosos grupos y su introducción y retirada, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Group in Organic Synthesis,* Cuarta Edición, Wiley, Nueva YorK, 2006 y referencias citadas en ese documento.

Los grupos carboxi protectores son adecuados para prevenir reacciones indeseadas en un grupo carboxi y los ejemplos incluyen metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM). Los grupos protectores de amino son adecuados para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino y los ejemplos incluyen *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS) y *t*-butildimetilsililo (TBDMS). Los grupos protectores de hidroxilo son adecuados para prevenir las reacciones indeseadas en un grupo hidroxilo y los ejemplos incluyen alquilos C_{1-6}, grupos sililo que incluyen grupos alquilsililo triC_{1-6}, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y *terc*-butildimetilsilil (TBDMS); ésteres (grupos acilo) que incluyen grupos alcanoílo C_{1-6}, tales como formilo, acetilo y pivaloilo y grupos acilo aromáticos tales como benzoílo; y grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenil-metilo (benzhidrilo, DPM).

Las técnicas y reactivos de desprotección estándar se usan para retirar los grupos protectores y pueden variar dependiendo del uso que se le dé al grupo. Por ejemplo, se usa comúnmente hidróxido de litio o sódico cuando el

grupo protector de carboxi es metilo, se usa comúnmente un ácido tal como TFA o HCl cuando el grupo protector de carboxi es etilo o *t*-butilo y se usa H_2/Pd/C cuando el grupo protector de carboxi es bencilo. Un grupo protector de amino BOC puede retirarse usando un reactivo ácido, tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo protector de amino Cbz puede retirarse mediante el empleo de condiciones de hidrogenación catalítica, tales como H_2 (1 atm) y Pd al 10 %/C en un disolvente alcohólico ("H_2/Pd/C"). Se usa comúnmente H_2/Pd/C cuando el grupo protector de hidroxilo es bencilo, mientras que se usa comúnmente NaOH cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo acilo.

Las bases adecuadas para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, carbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *t*-butóxido potásico e hidruros metálicos.

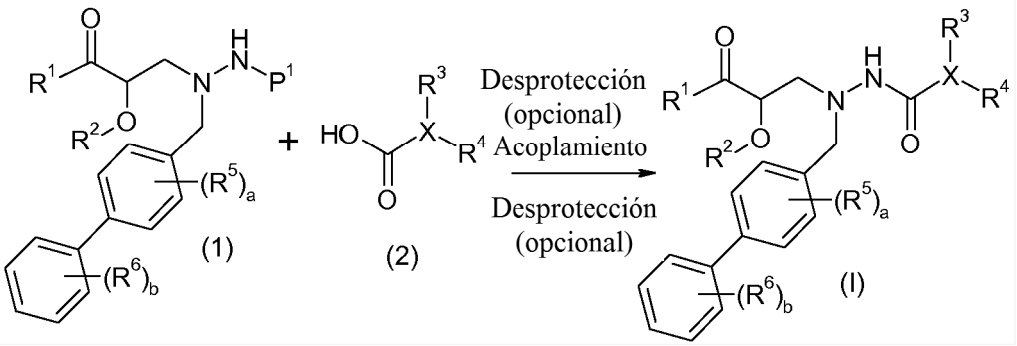
Los diluyentes o disolventes inertes adecuados para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo ($CHCl_3$), tetracloruro de carbono (CCl_4), 1,4-dioxano, metanol, etanol y agua.

Los reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico/amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (CDI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Las condiciones de acoplamiento se realizan en un diluyente inerte en presencia de una base tal como DIPEA y se llevan a cabo en condiciones de formación de enlaces de amida convencionales.

Típicamente, todas las reacciones se realizan a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78 ºC a 100 ºC, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones pueden controlarse mediante el uso de cromatografía de capa (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y/o hasta completar la CLEM. Las reacciones pueden completarse en minutos o puede tardar horas, típicamente de 1-2 horas y hasta 48 horas. A la finalización, la mezcla o producto de reacción resultante puede tratarse adicionalmente para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o repartición (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5 % en EtOAc y ácido fosfórico 1 M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, $CHCl_3$, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, Na_2CO_3 (5 %), $CHCl_3$ o NaOH 1 M); secado (por ejemplo, sobre $MgSO_4$, sobre Na_2SO_4, o al vacío*);* filtrado; cristalización (por ejemplo, a partir de EtOAc y hexanos); siendo concentrado (por ejemplo, al vacío); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía ultrarrápida, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa o cristalización).

A modo de ilustración, los compuestos de fórmula I, sí como sus sales, pueden prepararse como se muestran en el Esquema I:

Esquema I



El procedimiento comprende la etapa de acoplamiento del compuesto 1 con el compuesto 2, en el que R^1-R^6, X, a y b son como se definen para la fórmula I y P^1 es H o un grupo amino protector adecuado seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, bencillos-carbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo. Cuando P^1es un grupo amino protector, el procedimiento comprende adicionalmente la desprotección del compuesto de fórmula 1, antes o *in situ* con la etapa de acoplamiento.

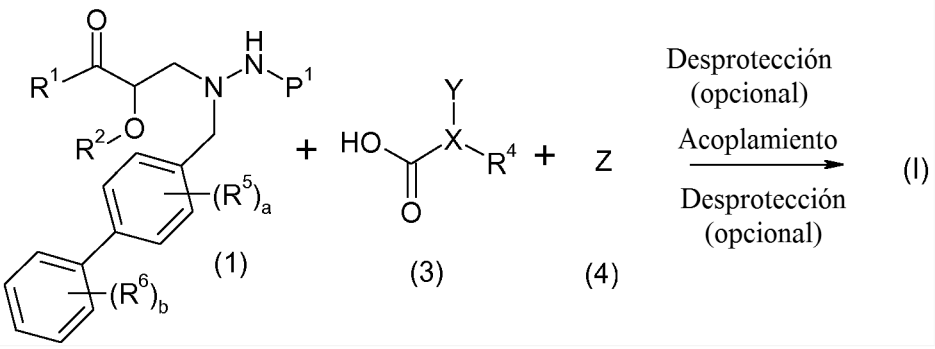
En casos en los que R^1 es un grupo tal como -OCH_3 o -OCH_2CH_3, la etapa de acoplamiento puede estar seguida de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R^1 es un grupo tal como -OH. Por lo tanto, un método de preparación de compuestos de la invención implica compuestos de acoplamiento 1 y 2, con una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

Los procedimientos de preparación del compuesto 1 se describen en los Ejemplos. El Compuesto 2 está generalmente está disponible en el mercado o pueden prepararse usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales, también pueden prepararse como se muestra en el Esquema II:

Esquema II

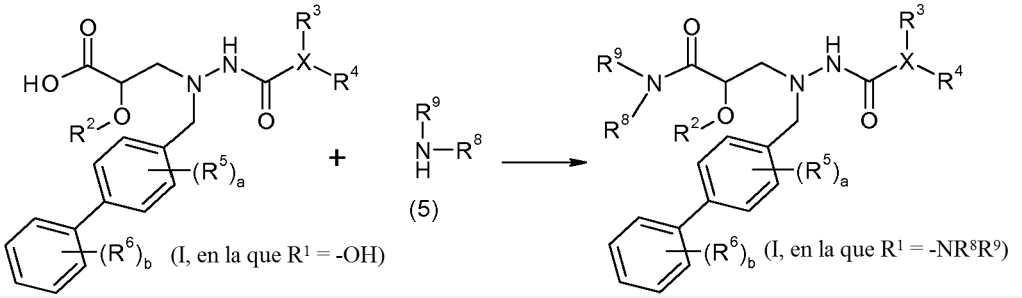


En la primera etapa, el compuesto 1 se acopla con el compuesto 3 y compuesto 3 se acopla al compuesto 4, en el que Y y Z reaccionan *in situ* para formar el resto R^3. Por ejemplo, cuando R^3 es-C(O)$NR^{22}R^{23}$, Y es -COOH y Z es $HNR^{22}R^{23}$. De manera alternativa, el compuesto 3 primero se acopla al compuesto 4 y después, el compuesto resultante se acopla con el compuesto 1. Como con el Esquema I, en casos en los que R^1 es un grupo tal como -OCH_3 o -OCH_2CH_3, la etapa de acoplamiento puede estar seguida de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R^1 es un grupo tal como -OH. Por lo tanto, un procedimiento de preparar compuestos de la invención implica compuestos de acoplamiento 1, 2 y 3, con una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los Compuestos 3 y 4 están generalmente disponibles en el mercado o pueden prepararse usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

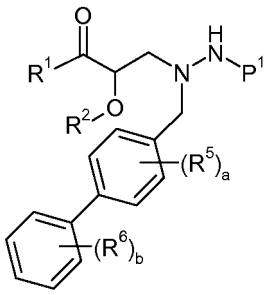
Los compuestos de fórmula I, sí como sus sales, también pueden prepararse como se muestra en el Esquema III:

Esquema III



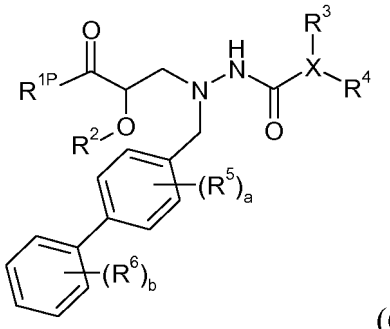
De nuevo como con los Esquemas I y II, se trata de una reacción de acoplamiento estándar entre un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es -OH y el compuesto 5, para producir un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es -NR^8R^9.

Ciertos intermedios descritos en el presente documento se cree que son novedosos y en consecuencia, tales compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención que incluyen, por ejemplo, los compuestos de fórmula 1 o una sal del mismo:



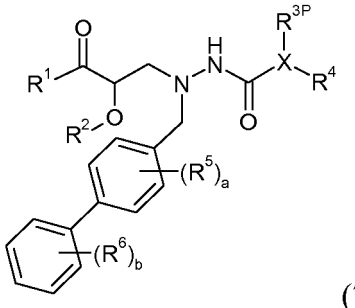
(1),

en la que P^1 es H o un grupo amino protector seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y R^1, R^2, R^5, R^6, a y b son como se definen para la fórmula I. Otro intermedio de la invención tiene fórmula 6 o una sal del mismo:



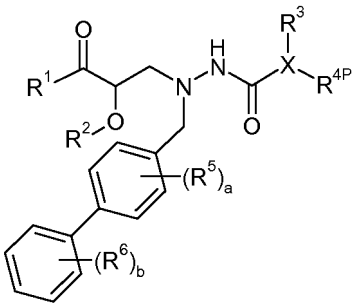
(6),

en la que R^{1P} es -O-P^3; P^3 es un grupo carboxi protector seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; y R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, a, b y X son como se definen para la fórmula I. Otro intermedio de la invención tiene fórmula 7 o una sal del mismo:



(7),

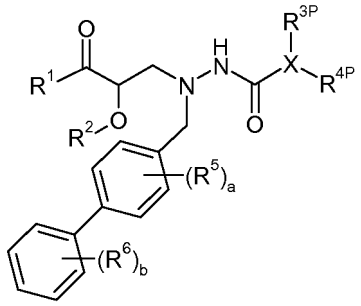
en la que R^{3P} se selecciona entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -alquilen C_{0-1}.COO-P^3 y fenilo sustituido con -O-P^4; P^3 es un grupo carboxi protector seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; P^4 es un grupo hidroxilo protector seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo; y R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, a, b y X son como se definen para la fórmula I. Aún otro intermedio de la invención tiene fórmula 8 o a sal del mismo:



(8),

en la que R^{4P} se selecciona entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^3 es un grupo carboxi protector seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo,

trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; P^4 es un grupo hidroxilo protector seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo; y R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, a, b y X son como se definen para la fórmula I. Todavía otro intermedio de la invención tiene fórmula 9 o a sal del mismo:



(9),

en la que R^{3P} se selecciona entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -C_{0-1} alquilen-COO-P^3 y fenilo sustituido con -O-P^4; R^{4P} se selecciona entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^3 es un grupo carboxi protector seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; P^4 es un grupo hidroxilo protector seleccionado entre -alquilo C_{1-6}-, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo; y R^1 R^2, R^5, R^6, a, b y X son como se definen para la fórmula I. Por lo tanto, otro procedimiento de preparar compuestos de la invención implica la desprotección de un compuesto de fórmula 1, 6, 7, 8, 9, o una sal del mismo.

Los detalles adicionales con respecto a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o se describen intermedios de los mismos en los Ejemplos expuestos a continuación.

UTILIDADES

Los compuestos de la invención poseen actividad inhibidora de la neprilisina (NEP), es decir, los compuestos son capaces de inhibir la actividad catalítica de la enzima. En otra realización, los compuestos no presentan actividad inhibidora significativa de la enzima convertidora de la angiotensina. Los compuestos de fórmula I pueden ser fármacos activos así como profármacos. De esta manera, cuando se describe la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que cualquiera de dichos profármacos tiene la actividad esperada una vez metabolizado.

Una medida de la capacidad de un compuesto de inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición (pK_j). El valor de pKj es el logaritmo negativo en base 10 de la constante de disociación (K_j), que se notifica normalmente en unidades molares. Los compuestos de la invención de particular interés son aquellos que tienen una pK_j en NEP mayor de o igual a 6,0, particularmente aquellos que tienen una pK_i mayor de o igual a 7,0, e incluso más particularmente aquellos que tienen una pK_i mayor de o igual a 8,0. En una realización, los compuestos de interés tienen una pK_i en el intervalo de 6,0-6,9; en otra realización, los compuestos de interés tienen una pK_i en el intervalo de 7,0-7,9; en otra realización adicional, los compuestos de interés tienen una pK_i en el intervalo de 8,0-8,9; y en otra realización más, los compuestos de interés tienen una pK_i en el intervalo de o mayores de o iguales a 9,0. Dichos valores se pueden determinar mediante técnicas que son bien conocidas en la materia, así como en los ensayos descritos en el presente documento.

Otra medida de la capacidad de un compuesto de inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición aparente (CI_{50}), que es la concentración molar de compuesto que da como resultado la inhibición semimáxima de conversión de sustrato por la enzima NEP. El valor de pCI_{50} es el logaritmo negativo en base 10 de CI_{50}. Los compuestos de la invención que son de particular interés, incluyen aquellos que presentan una pCI_{50} para NEP mayor de o igual a aproximadamente 5,0. Los compuestos de interés incluyen también aquellos que tienen una pC_{50} para NEP $\geq$ aproximadamente 6,0 o una pCI_{50} para NEP $\geq$ aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés tienen una pCI_{50} para NEP en el intervalo de aproximadamente 7,0-11,0; y en otra realización, en el intervalo de aproximadamente 8,0-11,0, tal como en el intervalo de aproximadamente 8,0-10,0.

Se ha señalado que, en algunos casos, los compuestos de la invención pueden poseer una débil actividad inhibidora de NEP. En esos casos, los expertos en la materia reconocerán que estos compuestos siguen teniendo utilidad como herramientas de investigación.

Se describen en los Ejemplos ensayos ilustrativos para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la actividad inhibidora de NEP, e incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, ensayos que miden la inhibición de NEP (descritos en el Ensayo 1). Los ensayos secundarios útiles incluyen ensayos para medir la inhibición de ACE (descritos también en el Ensayo 1) y la inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (descrita en Sulpizio *et al.* (2005) JPET 315:1306-1313). Se describe en el Ensayo 2 un ensayo farmacodinámico para evaluar

las potencias inhibidoras *in vivo* de ACE y NEP en ratas anestesiadas (véase también Seymour *et al.* (1985) Hypertension 7(Supl. I):I-35-I-42 y Wigle *et al.* (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528), en el que la inhibición de ACE 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 excreción de la guanosina 3', 5'-monofosfato cíclica urinaria (GMPc).

Existen muchos ensayos *in vivo* que se pueden usar para discernir las utilidades adicionales de los compuestos de la invención. El modelo de rata hipertensa espontáneamente consciente (SHR) es un modelo de hipertensión dependiente de renina y se describe en el Ensayo 3. Véase también Intengan *et al.* (1999) Circulation 100(22):2267-2275 y Badyal *et al.* (2003) Indian Journal of Pharmacology 35:349-362. El modelo de rata consciente sometida una sal de acetato de desoxicorticoesterona (sal DOCA) es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que es útil para medir la actividad de NEP y se describe en el Ensayo 4. Véase también Trapani *et al.* (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, Intengan *et al.* (1999) Hypertension 34(4):907-913 y Badyal *et al.* (2003) *más arriba).* El modelo de la sal DOCA es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para reducir la tensión arterial así como para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para prevenir o retrasar un aumento en la tensión. El modelo de rata hipertensa sensible a la sal Dahl (DSS) es un modelo de hipertensión que es sensible a la sal de la dieta (NaCl) y se describe en el Ensayo 5. Véase también Rapp (1982) Hypertension 4:753-763. El modelo de rata monocrotalina de hipertensión arterial pulmonar descrito, por ejemplo, en Kato *et al.* (2008) J. Cardiovasc. Pharmacol. 51(1):18-23, es un predictor fiable de la eficacia clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Los modelos animales de la insuficiencia cardiaca incluyen el modelo de rata DSS para la insuficiencia cardiaca y el modelo de fístula aorto-caval (derivación AV), el último de los cuales se describe, por ejemplo, en Norling *et al.* (1996) J. Amer. Soc. Nephrol. 7:1038-1044. Se pueden usar otros modelos animales, tales como el de la placa caliente, las pruebas de retirada de la cola y de la formalina, para medir las propiedades analgésicas de los compuestos de la invención, así como el modelo de dolor neuropático con ligadura del nervio espinal (SNL). Véase, por ejemplo, Malmberg *et al.* (1999) Current Protocols in Neuroscience 8.9.1-8.9.15.

Se espera que los compuestos de la invención inhiban la enzima NEP en cualquiera de los ensayos relacionados anteriormente, o ensayos de naturaleza similar. De esta manera, los ensayos anteriormente mencionados son útiles en la determinación de la utilidad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensores o agentes antidiarreicos. Se pueden demostrar otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención utilizando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos de fórmula I pueden ser fármacos activos así como profármacos. De esta manera, cuando se describe la actividad de los compuestos de la invención, se entiende es posible que cualquiera de dichos profármacos no presente la actividad esperada en un ensayo, pero se espera que presente la actividad deseada una vez metabolizado.

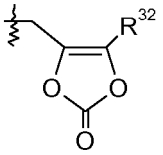
Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de dolencias médicas sensibles a la inhibición de NEP. Por tanto, se espera que pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se tratan mediante la inhibición de la enzima NEP o el aumento de los niveles de sus sustratos peptídicos se pueden tratar administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, mediante la inhibición de NEP, se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de los péptidos endógenos que se metabolizan mediante NEP, tales como los péptidos natriuréticos, bombesina, bradiquininas, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. De esta manera, se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, en los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

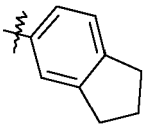
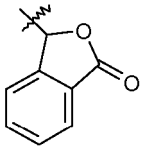
Los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo la enzima NEP se pueden tratar administrando un compuesto de la invención que esté su forma activa, es decir, un compuesto de fórmula I en el que R^7 es H, y R^2-R^6, a, b y X son como se han definido para la fórmula I.

Como alternativa, los pacientes se pueden tratar administrando un compuesto que se metaboliza *in vitro* para formar un compuesto de fórmula I en el que R^7 es H, y R^2-R^6, a, b y X son como se han definido para la fórmula I.

Como alternativa, los pacientes se pueden tratar administrando un compuesto de la invención que está en su forma de profármaco en el grupo R^1, es decir, un compuesto de fórmula I en el que:

R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquil C_{1-6},



,

, y


;

o
R^2 se toma junto con R^7 para formar $-CR^{18}R^{19}-$.

Enfermedades cardiovasculares

Al potenciar los efectos de péptidos vasoactivos análogos a los péptidos natriuréticos y a la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad en el tratamiento y/o la prevención de dolencias médicas tales como enfermedades cardiovasculares. Véase, por ejemplo, Roques *et al.* (1993) Pharmacol. Rev. 45:87-146 y Dempsey *et al.* (2009) Amer. J. of Pathology 174(3):782-796. Las enfermedades cardiovasculares de particular interés incluyen la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. La hipertensión incluye, a modo de ilustración y no de limitación: hipertensión primaria, que se denomina también hipertensión esencial o hipertensión idiopática; hipertensión secundaria; hipertensión con acompañamiento de enfermedad renal; hipertensión grave con o sin enfermedad renal acompañante; hipertensión pulmonar, incluyendo hipertensión arterial pulmonar; e hipertensión resistente. La insuficiencia cardiaca incluye, a modo de ilustración y no de limitación: insuficiencia cardiaca congestiva; insuficiencia cardiaca aguda; insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (denominada también insuficiencia cardiaca sistólica) o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (denominada también insuficiencia cardiaca diastólica); e insuficiencia cardiaca descompensada aguda y crónica, con o sin enfermedad renal acompañante. De esta manera, una realización de la invención encuentra utilidad en un método para tratar la hipertensión, particularmente la hipertensión primaria o la hipertensión arterial pulmonar, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Para el tratamiento de la hipertensión primaria, la cantidad terapéuticamente eficaz es normalmente la cantidad que es suficiente para disminuir la tensión arterial del paciente. Esto incluiría la hipertensión leve a moderada y la hipertensión grave. Cuando se usa para tratar la hipertensión, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina e inhibidores de la enzima neprilisina convertidora de la angiotensina con acción doble, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de la angiotensina (ACE2), vacunas de angiotensina II, agentes antidiabéticos, agentes antilípidos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT_1 e inhibidores del antagonista de neprilisina del receptor AT_1 de acción doble, (antagonistas del receptor β_1-adrenérgico, antagonistas del receptor β-adrenérgico/antagonistas del receptor α_1 de acción doble, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de la endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de la endotelina, inhibidores de la neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de aclaramiento de los péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la fosfodiesterasa (específicamente PDE- V inhibido*(S)*, agonistas del receptor de la prostaglandina, inhibidores de la renina, estimuladores y activadores de la guanilato ciclasa soluble y sus combinaciones. En una realización específica de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista del receptor AT_1, un diurético, un bloqueante de los canales de calcio, o una combinación de los mismos y se usa para tratar la hipertensión primaria. En otra realización específica de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista del receptor AT_1 y se usa para tratar la hipertensión patológica renal acompañante.

Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, la cantidad terapéuticamente eficaz es normalmente la cantidad que es suficiente para disminuir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son mejorar la capacidad de ejercicio de un paciente. Por ejemplo, en un escenario clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que mejora la capacidad de un paciente para caminar confortablemente durante un periodo de 6 minutos (cubrir una distancia de aproximadamente 20-40 metros. Cuando se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas α-adrenérgicos, antagonistas del receptor β_1 adrenérgico, agonistas del receptor β_2 adrenérgico, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, anticoagulantes, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de la endotelina, inhibidores de PDV-E, análogos de las prostaglandinas, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y sus combinaciones. En una realización específica de la invención, un compuesto de la invención se combina con un inhibidor de PDE-V o un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

Otra realización de la invención encuentra utilidad en un método para tratar la insuficiencia cardiaca, en particular, la insuficiencia cardiaca congestiva (incluyendo la insuficiencia cardiaca congestiva sistólica y diastólica), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Normalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que es suficiente para disminuir la tensión arterial y/o mejorar las funciones renales. En un escenario clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que es suficiente para mejorar la hemodinámica cardiaca, como, por ejemplo, la reducción en la presión de enclavamiento, la presión de la aurícula derecha, la presión de llenado y la resistencia vascular. En una realización, el compuesto se administra como una forma farmacéutica intravenosa. Cuando se usa para tratar la insuficiencia cardiaca, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de los receptores de adenosina, descomponedores avanzados de productos finales de la glicación, antagonistas de la aldosterona, antagonistas del receptor AT_1, antagonistas del receptor β_1 adrenérgico, antagonistas del receptor β-adrenérgico/antagonistas del receptor α_1 de acción doble, inhibidores de la quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la endotelina (ECE), antagonistas del receptor de la

endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de aclaramiento de los péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, análogos de las prostaglandinas, inhibidores de PDV-E, estimuladores y activadores de la guanilato ciclasa soluble y antagonistas del receptor de la vasopresina. En una realización específica de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista de la aldosterona, un antagonista del receptor β_1 adrenérgico, un antagonista del receptor AT_1, o un diurético y se usa para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva.

Diarrea

Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y de esta manera dichos compuestos pueden también encontrar utilidad para el tratamiento de la diarrea, incluyendo la diarrea infecciosa y secretora de líquido. Véase, por ejemplo, Baumer *et al.* (1992) Gut 33:753-758; Farthing (2006) Digestive Diseases 24:47-58; y Marpais-Collado (1987) Eur. J. Pharmacol. 144(2):125-132. Cuando se usan para tratar la diarrea, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más tratamientos antidiarreicos adicionales.

Enfermedades renales

Al potenciar los efectos de péptidos vasoactivos análogos a los péptidos natriuréticos y a la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención potencien la función renal (véase Chen *et al.* (1999) Circulation 100:2443-2448; Lipkin *et al.* (1997) Kidney Int. 52:792 -801; y Dussaule *et al.* (1993) Clin. Sci. 84:31-39) y encuentran utilidad en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades renales. Las enfermedades renales de particular interés incluyen la nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, la proteinuria y particularmente la lesión renal aguda o la insuficiencia renal aguda (véase Sharkovska *et al.* (2011) Clin. Lab. 57:507-515 y Newaz *et al.* (2010) Renal Failure 32:384-390). Cuando se usa para tratar la enfermedad renal, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 y diuréticos.

Tratamiento preventivo

Al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento preventivo, debido a los efectos antihipertróficos y antifibróticos de los péptidos natriuréticos (véase Potter *et al.* (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191:341-366), por ejemplo, en la prevención de la progresión de la insuficiencia cardiaca tras el infarto de miocardio, previniendo la restenosis arterial tras la angioplastia, previniendo el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos tras operaciones vasculares, previniendo la ateroesclerosis y previniendo la angiopatía diabética.

Glaucoma

Al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar el glaucoma. Véase, por ejemplo, Diestelhorst *et al.* (1989) International Ophthalmology 12:99-101. Cuando se usan para tratar el glaucoma, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más agentes antiglaucoma adicionales.

Alivio del dolor

Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y de esta manera dichos compuestos pueden encontrar también utilidad como analgésicos. Véase, por ejemplo, Roques *et al.* (1980) Nature 288:286-288 y Thanawala *et al.* (2008) Current Drug Targets 9:887-894. Cuando se usan para tratar el dolor, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más fármacos antinociceptivos adicionales tales como inhibidores de la aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de la monoamina, relajantes musculares, antagonistas del receptor de NMDA, agonistas de los receptores opiáceos, antagonistas del receptor de la serotonina $5\text{-}HT_{1D}$ y antidepresivos tricíclicos.

Otras utilidades

Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, se espera también que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitusivos, así como que encuentren utilidad en el tratamiento de la hipertensión portal asociada con cirrosis hepática (véase Sansoe *et al.* (2005) J. Hepatol. 43:791-798), cáncer (véase Vesely (2005) J. Investigative Med. 53:360-365), depresión (véase Noble *et al.* (2007) Exp. Opin. Ther. Targets 11:145-159), trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, trastornos reproductivos (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovarios poliquísticos, fracaso del implante) y disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo disfunción eréctil masculina y trastorno de la excitación sexual femenino. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (véase Pryde *et al.* (2006) J. Med. Chem. 49:4409-4424), que se define a menudo como una dificultad o incapacidad del paciente femenino de encontrar satisfacción en la expresión sexual. Esto cubre una variedad de diversos trastornos sexuales femeninos que incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, trastorno del deseo sexual hipoactivo,

trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual. Cuando se usa para tratar dichos trastornos, especialmente la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PDV-E, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos. Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, se espera también que los compuestos de la invención tengan propiedades antiinflamatorias, y se espera que tengan utilidad como tales, particularmente cuando se usan en combinación con estatinas.

Estudios recientes sugieren que NEP juega un papel en la regulación de la función nerviosa en la diabetes insulinodeficiente y en la obesidad inducida por la dieta. Coppey *et al.* (2011) Neuropharmacology 60:259-266. Por tanto, debido a sus propiedades de inhibición de NEP, se espera también que los compuestos de la invención sean útiles para proporcionar protección frente al deterioro nervioso producido por la diabetes o la obesidad inducida por la dieta.

Se puede predeterminar la cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día o se puede determinar esto sobre la base de un paciente individual teniendo en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la dolencia del paciente, la dolencia que se está tratando, la edad, peso, y el estado general de la salud del paciente, la tolerancia del paciente al principio activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto y cualquier agente secundario que se está administrando y similares. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o dolencia médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosis predeterminada o una dosis determinada por el médico a cargo del tratamiento, y continuará durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o dolencia médica. Los pacientes que experimentan dicho tratamiento se controlarán normalmente de forma rutinaria para determinar la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, se pueden utilizar medidas de la tensión arterial para determinar la eficacia del tratamiento. Son bien conocidos indicadores similares de otras enfermedades y dolencias descritos en el presente documento, y están fácilmente disponibles para el médico a cargo del tratamiento. La vigilancia continua del médico garantizará que se administre la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier momento dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de particular importancia cuando se están administrando también agentes secundarios, debido a que su selección, dosificación, y duración del tratamiento puede requerir también ajuste. De este modo, el régimen de tratamiento y el calendario de dosificación se pueden ajustar durante el tratamiento para que la cantidad más baja del principio activo que se administra tenga la eficacia deseada y, además, que la administración solamente continúe siempre que sea necesario para tratar satisfactoriamente la enfermedad o dolencia médica.

Herramientas de investigación

Como los compuestos de la invención poseen actividad inhibidora de la enzima NEP, dichos compuestos son también útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicas que tienen una enzima NEP, por ejemplo, para estudiar enfermedades en las que la enzima NEP o sus sustratos peptídicos juegan un papel. Puede emplearse cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tenga una enzima NEP en dichos estudios que se pueden realizar tanto *in vitro* como *in vivo.* Los sistemas o muestras biológicas representativas adecuados para dichos estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, 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 realización específica de la invención, la actividad de la enzima NEP en un mamífero se inhibe administrando una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Se pueden utilizar también los compuestos de la invención como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos utilizando dichos compuestos.

Cuando se usa una herramienta de investigación, un sistema o muestra biológica que comprende una enzima NEP se pone en normalmente contacto con una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención. Después que el sistema o muestra biológica se expone al compuesto, se determinan los efectos de inhibición de la enzima NEP utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como medición de la unión del receptor en un ensayo de unión o medición los cambios mediados por ligando en un ensayo funcional. La exposición abarca poner en contacto células o tejidos con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo, por vía *i.p., p.o, i.v., s. c.,* o administración inhalada, y así sucesivamente. Esta etapa de determinación puede implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (un análisis cualitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre el sistema o muestra biológica utilizando procedimientos y equipo convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y medir los cambios mediados en el sustrato o producto de la enzima en los ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden utilizar para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de la enzima NEP. Normalmente, la etapa de determinación implicará determinar los efectos de la inhibición de la enzima NEP.

Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por tanto son también útiles en los ensayos de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tiene actividad inhibidora de NEP. De esta manera, se usa un compuesto de la invención como

patrón en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen, en caso de haberla, actividad aproximadamente igual o superior. Por ejemplo, los datos de pKj de un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de pK_i de un compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de ensayo que tienen un valor de pK_i, aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, en caso de haberlos. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, la generación de datos comparativos (utilizando los ensayos adecuados) y el análisis de los datos del ensayo para identificar los compuestos de ensayo de interés. De esta manera, se puede evaluar un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo 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 (a) se realiza bien antes, después o de forma simultánea con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos ilustrativos incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

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

De acuerdo con ello, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener, si se desea, otros agentes terapéuticos y/o de formulación. Cuando se describen las composiciones, el "compuesto de la invención" puede denominarse también en el presente documento como el "principio activo" para distinguir este de otros componentes de la formulación, tales como el transportador. De esta manera, se entiende que el término "principio activo" incluye compuestos de fórmula I así como las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de este compuesto.

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

En las composiciones farmacéuticas de la invención se puede usar cualquier transportador o excipiente convencional. La elección de un transportador o excipiente concreto, o combinaciones de transportadores o excipientes, dependerá del modo de administración que está siendo utilizado para tratar un paciente o tipo concreto de dolencia médica o patología. En este sentido, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración concreto también está comprendida en el conocimiento de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, están comercialmente disponibles los transportadores o excipientes utilizados en dichas composiciones. A modo de ejemplo adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (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 carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógeno; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan normalmente mezclando intensa y completamente, o combinando el principio activo con un transportador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante uniformemente combinada se puede posteriormente conformar o introducir en comprimidos, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos, dispensadores y similares utilizando procedimientos y equipo convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral. Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, sellos, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite; elíxires o jarabes; y similares; conteniendo cada una de ellos una cantidad predeterminada del principio activo.

Cuando se pretenden para la administración oral en una forma farmacéutica sólida (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), la composición comprenderá normalmente el principio activo y uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas farmacéuticas sólidas pueden comprender también: cargas o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y/o sus valores; agentes colorantes; y agentes tamponantes.

En las composiciones farmacéuticas también pueden estar presentes agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Los agentes de revestimiento ilustrativos para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los utilizados para los revestimientos entéricos, tales como ftalato acetato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ésteres de ácido metacrílico-ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, y similares. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, propil galato, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetracético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Pueden formularse también composiciones para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo utilizando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa 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 tal manera que liberen el principio activo solo, o de forma preferente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El compuesto activo también puede estar en forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los anteriores excipientes descritos.

Las formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral incluyen, a modo de ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas líquidas comprenden normalmente el principio activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua y 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, aceite de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilenados, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando se pretenden para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse en una forma farmacéutica unitaria. El término "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar a un paciente, es decir, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado tanto solo como en asociación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, las formas farmacéuticas unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para la administración inhalada, y estarán normalmente en la forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente utilizando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco, o un inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que da lugar a que la composición se pulverice como una neblina que se lleva a cabo en el tracto respiratorio de un paciente. Una

formulación de nebulizador ilustrativa comprende el principio activo disuelto en un transportador para formar una solución, o micronizado y combinarse con un transportador para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo en seco administran el principio activo como polvo que fluye libre que se dispersa en la corriente de aire del paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo en seco ilustrativa comprende la mezcla en seco del principio activo con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido, y sus combinaciones. Los inhaladores de dosis medida descargan una cantidad medida del principio activo utilizando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida ilustrativa comprende una solución o suspensión del principio activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de dichas formulaciones incluyen cosolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina, y lauril sulfato de sodio. Dichas composiciones ser preparan normalmente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el principio activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el principio activo se microniza y a continuación se combina con el propelente. Como alternativa, se puede preparar una formulación de suspensión secando por pulverizado un revestimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del principio activo. La formulación se carga a continuación en un bote de aerosol, que forma una parte del inhalador.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para dicha administración, el principio activo se proporciona en una solución, suspensión, o emulsión estéril. Los disolventes ilustrativos para preparar dichas formulaciones incluyen agua, suero salino, 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 pueden contener también uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, y agentes dispersantes. Tensioactivos, agentes estabilizantes adicionales o agentes de ajustes del pH (ácidos, bases o tampones y antioxidantes son particularmente útiles para proporcionar estabilidad a la formulación, por ejemplo, para minimizar o evitar la hidrólisis de los enlaces éster y amida, o la dimerización de los tioles que puede estar presente en el compuesto. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación, o calor. En una realización particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como transportador farmacéuticamente aceptable. Las ciclodestrinas adecuadas incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de α-D-glucopiranosa unidas en las posiciones 1,4 mediante enlaces como en la amilasa, β-ciclodextrina o cicloheptaamilosa. Las ciclodextrinas ilustrativas incluyen derivados de ciclodextrinas tales como ciclodextrinas de éteres de hidroxipropilo y sulfobutilo tales como hidroxipropil-β-ciclodextrina and sulfobutil éter β-ciclodextrina. Los tampones ilustrativos para dichas formulaciones incluyen tampones basados en ácidos carboxílicos tales como soluciones de tampón citrato, lactato y maleato.

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

Agentes secundarios

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como un único tratamiento de una enfermedad o se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos diferentes a fin de obtener el efecto terapéutico deseado. De esta manera, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se administran simultáneamente con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (denominados también "agentes secundarios"). Dichos agentes terapéuticos son bien conocidos en la materia, e incluyen antagonistas del receptor de la adenosina, antagonistas del receptor α-adrenérgico, antagonistas del receptor β_1 adrenérgico, agonistas del receptor β_2 adrenérgico, antagonistas del receptor β-adrenérgico/antagonistas del receptor α_1 de acción doble, descomponedores avanzados de productos finales de la glicación, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de la aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina e inhibidores de la enzima neprilisina convertidora de la angiotensina con acción doble, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de la angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT_1 y antagonistas del receptor AT_1 de acción doble/inhibidores de la neprilisina y bloqueantes multifuncionales del receptor de la angiotensina, antagonistas del receptor de la bardiquinina, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de la endotelina, antagonistas del receptor de la endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, inhibidores de la recaptación de la monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de aclaramiento de los péptidos natriuréticos, inhibidores de la neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil d-aspartato, agonistas de los receptores opiáceos, inhibidores de la fosfodiesterasa, análogos de las prostaglandinas, agonistas del receptor de la prostaglandina, inhibidores de la renina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueadores de los canales de calcio,

estimuladores y activadores de la guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de la vasopresina, y sus combinaciones. Se detallan en el presente documento los ejemplos específicos de estos agentes.

De acuerdo con ello, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un agente activo secundario, y un transportador farmacéuticamente aceptable. En tercer lugar, cuarto lugar, etc. pueden incluirse también en la composición principios activos. En tratamiento combinado, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad normalmente administrada en monoterapia.

Los compuestos de la invención pueden mezclarse físicamente con el segundo principio activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente por separado y las distintas composiciones que se administran al paciente se administran simultáneamente o en momentos separados. Por ejemplo, se puede combinar un compuesto de la invención con un segundo principio activo utilizando procedimientos y equipo convencionales para formar una combinación de principios activos que comprenden un compuesto de la invención y un segundo principio activo. Además, los principios activos pueden combinarse con un transportador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo principio activo y un transportador farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan o combinan normalmente para crear una mezcla física. La mezcla física se administra a continuación en una cantidad terapéuticamente eficaz utilizando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento.

Como alternativa, los principios activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de la administración sino que se administran simultáneamente o en momentos distintos como composiciones por separado. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un kit. Cuando se administran en momentos diferentes, el agente secundario se administrará normalmente menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, variando en cualquier caso desde la administración simultánea a la administración del compuesto de la invención a aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto se denomina también administración secuencial. De esta manera, un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral simultánea o secuencialmente con otro principio activo utilizando dos comprimidos, con un comprimido por cada principio activo, en el que secuencial puede significar que se está administrando inmediatamente tras la administración del compuesto de la invención o en algún momento predeterminado posterior (por ejemplo, una hora después o tres horas después). Se contempla también que el agente secundario puede administrarse más de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención. Como alternativa, la combinación puede administrarse mediante diferentes rutas de administración, es decir, una oral y la otra mediante inhalación.

En una realización, el kit comprende una primera forma farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y al menos una forma farmacéutica adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios que se muestran en el presente documento, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma farmacéutica y la segunda forma farmacéutica (o tercera, etc.) comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o dolencia médica en un paciente.

El agente o agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de tal manera que se administran normalmente en una cantidad que produce un efecto beneficioso terapéutico cuando se administran simultáneamente con un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en la forma de una sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro farmacéuticamente aceptable, y así sucesivamente. El agente secundario puede estar en la forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo de ácido carboxílico que se ha esterificado. De esta manera, se pretende que los agentes secundarios relacionados en el presente documento incluyan dichas formas, y estén comercialmente disponibles o se puedan preparar utilizando procedimientos y reactivos convencionales.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de adenosina, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina, y tonapofilina.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor α-adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, doxazosina, prazosina, tamsulosina, y terazosina.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también en combinación con un antagonista del receptor β_1-adrenérgico ("β_1-bloqueantes"). Los β_1-bloqueantes representativos incluyen, pero no se limitan a, 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 tal 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 sus combinaciones. En una realización particular, el β_1-antagonista se selecciona entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y sus combinaciones. Normalmente, el β_1-bloqueante se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 2-900 mg por dosis.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor β_2-adrenérgico, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol, e igualmente de forma usual, el agonista del receptor β_2-adrenérgico se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 0,05-500 µg por dosis.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un descomponedor de producto final de glicación avanzada (AGE), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, alagebrium (o ALT- 711), y TRC4149.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la aldosterona, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, eplerenona, espironolactona, y sus combinaciones. Normalmente, el antagonista de la aldosterona se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 5-300 mg por día.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con una aminopeptidasa N o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa III, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, bestatina y PC18 (2-amino-4-metilsulfonil butano tiol, metionina tiol).

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de ACE representativos incluyen, pero no se limitan a, accuprilo, alaceprilo, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranaprilo, cilazaprilo, delaprilo, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidaprilo, lisinopril, moexipril, monoprilo, moveltiprilo, pentoprilo, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasina, espiraprilo, temocaprilo, trandolaprilo, zofenopril, y sus combinaciones. En una realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona entre: benazeprilo, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, y sus combinaciones. Normalmente, el inhibidor de ACE se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 1-150 mg por día.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente de acción doble, tal como una enzima convertidora de angiotensina/inhibidor de la neprilisina (ACE/NEP), cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación: AVE-0848 Ácido (('4S,7S,f2bR)-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 progenitor; BMS-182657 (Ácido 2-[2-oxo-3(S)-[3-fenil-2*(S)*-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-26303 (Ácido [N-[2-(bifenill- 4-il)-1*(S)*-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2*(S)*-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotrilo; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 (Ácido (3R,6S,9aR)-6-[3*(S)*-metil- 2*(S)*-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepina-3-carboxílico); gempatrilat; 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-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); se pueden incluir también omapatrilat; RB-105 (N-[2*(S)*-(mercaptometil)-3*(R)*-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; 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 sus combinaciones. En una realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotrilo, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un activador o estimulador de la enzima 2 convertidora de la angiotensina (ACE 2).

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con la vacuna de angiotensina II, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ATR12181 y CYT006-AngQb.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un anticoagulante, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: coumarinas tales como warfarina; heparina; e inhibidores directos de la trombina tales como argatroban, bivalirudina, dabigatran, y lepirudina.

En otra realización adicional, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos representativos incluyen fármacos inyectables así como fármacos oralmente eficaces, y sus combinaciones. Los ejemplos de fármacos inyectables incluyen, pero no se limitan a, insulina y derivados de insulina. Los ejemplos de fármacos oralmente eficaces incluyen, pero no se limitan a: biguanidas tales como metformina; antagonistas del glucagón; inhibidores de la α-glucosidasa tales como acarbosa y miglitol; inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV inhibidos) tales como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, y vildagliptina; meglitinidas tales como repaglinida; oxadiazolidinedionas; sulfonilureas tales como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, y tolazamida; tiazolidinodionas tales como pioglitazona y

rosiglitazona; y sus combinaciones.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con tratamientos antidiarreicos. Las opciones de tratamientos representativos incluyen, pero no se limitan a, soluciones rehidratantes orales (O*(S)*, loperamida, difenoxilato, y subsalicilato de bismuto.

En otra realización adicional, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antiglaucoma. Los agentes antiglaucoma representativos incluyen, pero no se limitan a agonistas: α-adrenérgicos tales como brimonidina; antagonistas del receptor β_1 adrenérgico; β_r bloqueantes tópicos tales como betaxolol, levobunolol, y timolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, brinzolamida, o dorzolamida; agonistas colinérgicos tales como cevimelina y DMXB-anabaseína; compuestos de epinefrina; mióticos tales como pilocarpina; y análogos de prostaglandinas.

En otra realización adicional, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antilipídico. Los agentes antilipídicos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) tales como anacetrapib, dalcetrapib, y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos representativos incluyen, pero no se limitan a: aspirina; agentes antiplaquetarios tales como clopidogrel, prasugrel, y ticlopidina; heparina, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor AT_1, conocidos también como bloqueantes del receptor de la angiotensina II de tipo 1 (ARB). Los ARB representativos incluyen, pero no se limitan a, abitesartan, azilsartan (por ejemplo., azilsartan medoxomilo), bencilosartan, candesartán, candesartan cilexetilo, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartán, EXP3174, fonsartan, forasartan, glicilosartan, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximilo, milfasartan, olmesartan (por ejemplo, olmesartan medoxomilo), opomisartan, pratosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartan, telmisartán, valsartán, zolasartan, y sus combinaciones. En una realización particular, el ARB se selecciona entre azilsartan medoxomilo, candesartan cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartan medoxomilo, saprisartan, tasosartan, telmisartán, valsartán, y sus combinaciones. Las sales y/o profármacos ilustrativos incluyen cilexetilo, mesilato de eprosartan, sal de potasio losartan, y olmesartan medoxomilo. Normalmente, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 4-600 mg por dosis, con dosificaciones diarias ilustrativas que varían entre 20-320 mg por día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también en combinación con un agente de acción doble, tal como un inhibidor de los antagonistas del receptor AT_1/inhibidor de neprilisina (ARB/NEP), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en las publicaciones de los EE.UU. N°s 2008/0269305 y 2009/0023228 ambas de Allegretti *et al.* presentadas el 23 de abril de 2008, tal como el compuesto ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-il-metil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Se pueden administrar también los compuestos de la invención en combinación con bloqueantes multifuncionales del receptor de la angiotensina como se describe en Kurtz & Klein (2009) Hypertension Research 32:826-834.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de la bradiquinina, por ejemplo, icatibant (HOE-140). Se espera que este tratamiento combinado pueda presentar la ventaja de prevenir el angioedema u otras consecuencias no deseadas de los niveles elevados de bradiquinina.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante del canal de calcio. Los bloqueantes del canal de calcio representativos incluyen, pero no se limitan a, amlodipina, anipamilo, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinnarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, gallopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamilo, verapamilo, y sus combinaciones. En una realización particular, el bloqueante del canal de calcio se selecciona entre amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo, y sus combinaciones. Normalmente, el bloqueante del canal de calcio se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 2-500 mg por dosis.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la quimasa, tal como TPC-806 y 2-(5-formilamino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidina-1-yl)-N-[{3,4-dioxo-1-fenil-7-(2-piridiloxi)}-2-heptil]acetamida (NK3201).

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético. Los diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorofenamida; diuréticos del asa, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, ethoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida, y xipamida, así como

diuréticos sin sulfonamida tales como ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético tales como ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos tales como manitol; diuréticos que secuestran el potasio, que incluyen antagonistas de la aldosterona tales como espironolactona, e inhibidores del canal de Na+ tales como amilorida y triamtereno; tiazida y diuréticos de tipo tiazida tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benztiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida, y triclorometiazida; y sus combinaciones. En una realización particular, el diurético se selecciona entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y sus combinaciones. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 5-50 mg por día, más normalmente 6-25 mg por día, siendo las dosificaciones comunes 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE), cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosforamidon, CGS 26303, y sus combinaciones.

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de endotelina. Los antagonistas del receptor de endotelina representativos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas selectivos del receptor de endotelina que afectan los receptores de la endotelina A, tales como avosentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, clazosentan, darusentan, sitaxentan, y zibotentan; y los antagonistas dobles del receptor de la endotelina que afectan a los receptores de la endotelina A y B, tales como bosentan, macitentan, tezosentan).

En otra realización adicional, un compuesto de la invención se administra en combinación con uno o más inhibidores de la HMG - CoA reductasa, que son conocidos también como estatinas. Las estatinas representativas incluyen, pero no se limitan a, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

En una realización, los compuestos de la administración se administran en combinación con un inhibidor de la recaptación de monoamina, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, inhibidores de la recaptación de norepinefrina tales como atomexetina, buproprion y el metabolito de buproprion, hidroxibuproprion, maprotilina, reboxetina, y viloxazina; inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI) tales como citalopram y el metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito de fluoxetina desmetilo, norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo., maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina, desmetilsertralina; inhibidores dobles de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) tal como bicifadina, duloxetina, milnacipran, nefazodona, y venlafaxina; y sus combinaciones.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un relajante muscular, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un éptido o análogo natriurético, cuyos ejemplos incluyen pero no se limitan a: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL- 3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida, y los compuestos descritos en Ogawa et al (2004) J.Biol.Chem. 279:28625-31. Estos compuestos se denominan también agonistas del receptor-A del péptido natriurético (NPR-A). En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con el antagonista del receptor de aclaramiento de un péptido natriurético (NPR-C) tal como SC-46542, cANF (4-23), y AP-811 (Veale (2000) Bioorg Med Chem Lett 10:1949-52). Por ejemplo, AP-811 ha mostrado sinergia cuando se combina con el inhibidor de NEP, tiorfano (Wegner (1995) Clin.Ex- per.Hypert. 17:861-876).

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la neprilisina (NEP). Los inhibidores de NEP representativos incluyen, pero sin limitación: AHU-377; candoxatrilo; candoxatrilat; dexecadotrilo ((+)-N-[2*(R)*-(éster de acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina bencilo); 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)*-(éster bencílico de acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclodecan-2*(S)*-ilcarbonil]-4*(R)*-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico descritos en el documento WO 2006/027680 de Hepworth *et al.* (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(RJ-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotrilo; fosforamidon; retrotiorfan; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((SJ-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 (éster etílico de N-[2(SJ-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); espinorfina; 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-fenil-propil]amino]heptanoico); tiorfan y su profármaco racecadotrilo; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxy-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino] ciclohexanocarboxílico); UK-447.841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-ciclopentilmetil}-4-metoxibutírico); UK-505.749 (ácido *(R)*-2-metil-3-{1-[3-(2-

metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-ii-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y éster etílico del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento WO 2007/056546); daglutrilo [Ácido ('3S,2'RJ-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito en el documento WO 2007/106708 de Khder *et al.* (Novartis AG); y sus combinaciones. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona entre AHU-377, candoxatrilo, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidon, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfan, y sus combinaciones. En una realización particular, el inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutrilo, que tiene también actividad como inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE) y de NEP. Se pueden usar también otros compuestos ECE/NEP de acción doble. El inhibidor de NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 20-800 mg por día, variando las dosificaciones diarias típicas entre 50-700 mg por día, más comúnmente 100-600 o 100-300 mg por día.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un donante de óxido nítrico, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a nicorandilo; nitratos orgánicos tales como tetranitrato de pentaeritritol; y sidnoniminas tales comolinsidomina y molsidomina.

En otra realización adicional, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE representativos incluyen, pero no se limitan a: acemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, aloxiprina, anirolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilon, broperamol, ácido bucloxílico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolaco, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflumico, oxaprozina, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco, y sus combinaciones. En una realización particular, el AINE se selecciona entre etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor del N-metil d-aspartato (NMDA), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, incluyendo amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ketamina, ketobemidona, memantina, metadona, y así sucesivamente.

En otra realización adicional, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de un receptor opiáceo (denominados también como analgésicos opiáceos). Los agonistas representativos de los receptores opiáceos incluyen, pero no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfán, levofanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y sus combinaciones. En determinadas realizaciones, el agonista del receptor opiáceo se selecciona entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, y sus combinaciones.

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), particularmente un inhibidor de PDE-V. Los inhibidores de PDE-V representativos incluyen, pero no se limitan a, avanafilo, lodenafilo, mirodenafilo, sildenafilo (Revatio®), tadalafilo(Adcirca®), vardenafilo(Levitra®), y udenafilo.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandina (denominados también como prostanoides o análogos de prostaciclina). Los análogos de prostaglandina representativos incluyen, pero no se limitan a, beraprost sodio, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost, y treprostinilo, siendo de particular interés bimatoprost, latanoprost, y tafluprost.

En otra realización adicional, los compuestos de la invención administran en combinación con un agonista del receptor de prostaglandina, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bimatoprost, latanoprost, travoprost, y así sucesivamente.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alisquireno, enalquireno, remiquireno, y sus combinaciones.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI). Los SSRI representativos incluyen, pero no se limitan a: citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito de fluoxetina desmetilo, norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo., maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina, desmetilsertralina, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de la 5-HT_{1D} serotonina, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, triptanos tales como

almotriptan, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan rizatriptan, sumatriptán, y zolmitriptan.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante del canal de sodio, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaina, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ataciguat, riociguat, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antidepresivo tricíclico (TCA), cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, amitriptilina, óxido de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, y sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de la vasopresina, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, conivaptan y tolvaptan.

Los agentes terapéuticos secundarios combinados pueden ser también útiles en tratamiento combinado adicional con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con un diurético y un ARB, o un bloqueante del canal de calcio y un ARB, o un diurético y un inhibidor de ACE, o un bloqueante del canal de calcio y una estatina. Los ejemplos específicos incluyen una combinación del inhibidor de ACE enaliprilo (en la forma de sal de maleato) y el diurético clorhidrato de tiazida, que se comercializa con la marca Vaseretic®, o una combinación del bloqueante del canal de calcio amlodipina (en forma de la sal de besilato) y el ARB olmesartan (en la forma del profármaco medoxomilo), o una combinación de un bloqueante del canal de calcio y una estatina, que se pueden usar también con los compuestos de la invención. Otros agentes terapéuticos tales como los agonistas del receptor α_2-adrenérgico y antagonistas del receptor de la vasopresina pueden ser también útiles en el tratamiento combinado. Los agonistas del receptor α_2-adrenérgico ilustrativos incluyen clonidina, dexmedetomidina, y guanfacina.

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

Cápsulas de gelatina dura ilustrativas para la administración oral

Un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada mediante pulverización y 10 g de estearato de magnesio se mezclaron intensamente. La composición resultante se introdujo a continuación en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcló intensamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla se hizo pasar a continuación a través de un tamiz de malla 45 U.S. y se introdujo en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Alternativamente, un compuesto de la invención (30 g), un agente secundario (20 g), 440 g de lactosa secada mediante pulverización y 10 g de estearato de magnesio se mezclaron intensamente, y se procesaron tal como se ha descrito anteriormente.

Formulación de cápsula de gelatina ilustrativa para administración oral

Un compuesto de la invención (100 mg) se mezcló intensamente con monooleato de polioxietilen sorbitán (50 mg) y polvo de almidóin (250 mg). La mezcla se introdujo a continuación en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (70 mg) y un agente secundario (30 mg) se mezclaron intensamente con monooleato de sorbitán polioxietilenado (50 mg) y polvo de almidón (250 mg), y la mezcla resultante se introdujo en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcló intensamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se introdujo a continuación en una cápsula de gelatina (Tamaño nº 1, White, Opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación de comprimido ilustrativa para la administración oral

Un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20 U.S. se tamizaron y se mezclaron vigorosamente. Los gránulos producidos de esta manera se secaron a 50-60 ºC y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla Nº 16 U.S. Una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10 % en agua estéril) se mezcló con carboximetil almidón de sodio (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg), y talco (1 mg), y esta mezcla se hizo pasar a continuación a través de un tamiz malla 16 U.S. El carboximetil almidón de sodio, estearato de magnesio y talco a los gránulos. Tras el mezclado, la mezcla se comprimió en una empastilladora para dar como resultado un comprimido que pesaba 100 mg.

Alternativamente, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcló vigorosamente con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio pirolizado (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). A continuación se comprimió la mezcla para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

Alternativamente, un compuesto de la invención (400 mg) se agitó intensamente con almidón de maiz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg). A continuación se comprimió la mezcla para formar un comprimido ranurado simple (600 mg de composición por comprimido).

Alternativamente, un compuesto de la invención (100 mg) se mezcló intensamente con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se secó y se molió hasta un polvo fino. A continuación se premezclaron celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) con la formulación de gelatina, se granularon y la mezcla resultante se comprimió para formar comprimidos (100 mg del compuesto de la invención por comprimido).

Formulación de suspensión ilustrativa para la administración oral

Se mezclaron los siguientes ingredientes para formar una suspensión que contenía 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
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum® K (silicato de aluminio magnesio)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Formulación líquida ilustrativa para la administración oral

Una formulación líquida adecuada es la que tiene un tampón basado en ácido carboxílico tal como citrato, lactato y 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 se ajusta a pH 5, o se mezcla con una solución de ácido cítrico 100 mM y se ajusta a pH 2. Dichas soluciones pueden incluir también un excipiente solubilizante tal como una ciclodextrina, por ejemplo, la solución puede incluir hidroxipropil-β-ciclodextrina al 10 %.

Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de $NaHCO_3$ al 5 %, con o sin ciclodextrina.

Formulación inyectable ilustrativa para la administración mediante inyección

Un compuesto de la invención (0,2 g) se mezcló con una solución de tampón acetato de sodio 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajustó a pH 4 utilizando una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N u una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N, según fue necesario, y a continuación se añadió suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. La mezcla se filtró a continuación a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros) para proporcionar una solución estéril adecuada para la administración mediante inyección.

Composiciones ilustrativas para la administración mediante inhalación

Un compuesto de la invención (0,2 mg) se micronizó y a continuación se mezcló con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada se introdujo a continuación en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administró utilizando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

Alternativamente, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersó en una solución preparada disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se secó mediante pulverización y a continuación se micronizó para formar una composición micronizada que comprendía partículas que tenían un diámetro medio de menos de aproximadamente 1,5 µm. La composición micronizada se cargó a continuación en cartuchos inhaladores de dosis medida que contenían 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

Alternativamente, un compuesto de la invención (25 mg) se disolvió en una solución salina (125 ml) isotónica tamponada con citrato (pH 5). La mezcla se agitó y se sonicó hasta que se disolvió el compuesto. El pH de la solución se comprobó y se ajustó, si es necesario, a pH 5 añadiendo lentamente NaOH 1 N. La solución se administró utilizando un dispositivo nebulizador que proporciona aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ejemplificar realizaciones específicas de la invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no están destinadas a limitar el ámbito de la invención de ninguna manera a menos que se indique específicamente.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa y cualquier otra abreviatura usada en el presente documento y no definida, tiene su significado estándar aceptado generalmente:

AcOH	ácido acético
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et3 N	trietilamina
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
SilicaCat®DPP-Pd	catalizador de difenilfosfina paladio (II) basándose en sílice
SilicaCat®Pd(0)	catalizador de paladio (0) basándose en sílice
THF	tetrahidrofurano

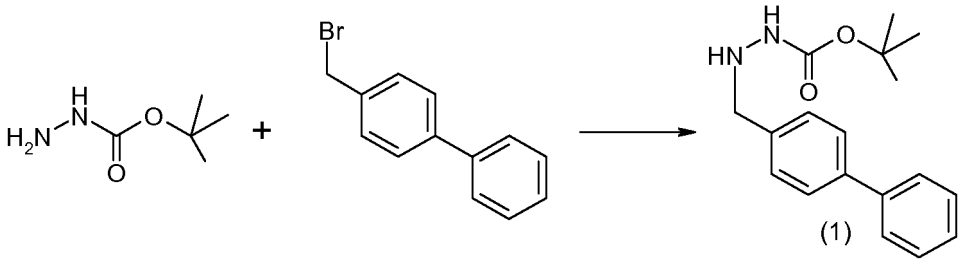
A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como los reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tal como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haen y similares) y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones se ejecutaron en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las reacciones se controló por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía de alto rendimiento analítica (HPLC anal.) y espectroscopia de masas, los detalles de las cuales se dan en ejemplos específicos. Los disolventes usados en HPLC analítica son como siguen a continuación: disolvente A fue H_2O al 98 %/MeCN al 2 %/1,0 ml/l de TFA; disolvente B fue MeCN al 90 %/H_2O al 10 %/1,0 ml/l de TFA.

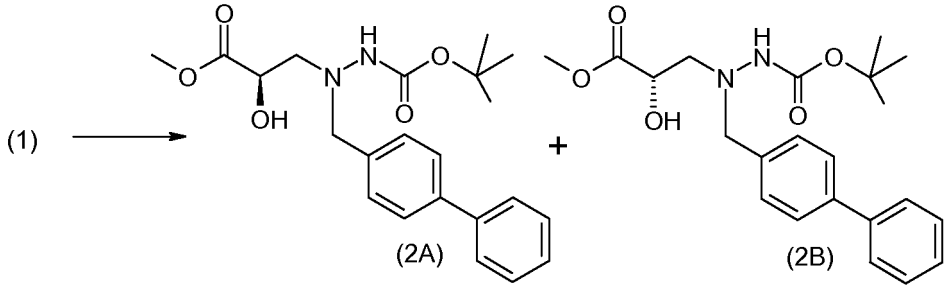
Las reacciones se trataron como se describe específicamente en cada preparación por ejemplo; comúnmente las mezclas de reacción se purificaron por extracción y otros procedimientos de purificación, tales como la temperatura-, y cristalización dependiente del disolvente y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de manera rutinaria por HPLC preparativa, típicamente usando empaquetamientos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. Típicamente, el progreso de las reacciones se midió por cromatografía líquida espectrometría de masa (CLEM). La caracterización de los isómeros se hizo mediante espectroscopia de efecto Overhauser nuclear (NOE). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente por espectroscopia de masas y RMN ^1H. Para medición por RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD_3OD, $CDCl_3$ o DMSO-d_6) y los espectros RMN ^1H se registraron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación espectrométrica de masas se realizó típicamente usando un procedimiento de ionización de electronebulización (ESMS) con un instrumento modelo API 150 EX de Applied Biosystems (Foster City, CA) o un instrumento modelo 1200 LC/MSD de Agilent (Palo Alto, CA).

Preparación 1

Éster metílico del ácido *(R)*-3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-*t*-butoxicarbonilhidrazino)-2-hidrompropiónico (2A) y Éster metílico del ácido *(S)*-3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-*t*-butoxicarbonilhidrazino)-2-hidroxipropiónico (2B)



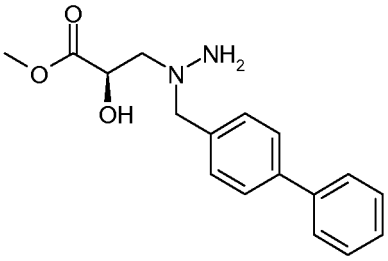
Se disolvieron 4-(bromometil)bifenilo (2,0 g, 8,1 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (1,4 ml, 1,0 equiv.) se disolvieron en DMF (40,0 ml). Se añadió carbazato de *t*-butilo (2,1 g, 16,2 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró parcialmente, y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después, la fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-60 %/hexanos con DIPEA al 0,5 %) para producir el compuesto éster *t*-butílico del ácido 1,N'-bifenil-4-ilmetilhidrazincarboxílico (1,7 g).



Se disolvió el compuesto 1 (830 mg, 2,8 mmol, 1,0 equiv.) en alcohol isopropílico (20,0 ml). Se añadió *(R)*-glicidato de metilo (365 µl, 4,2 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se calentó a 85 ºC. La mezcla se dejó en agitación durante una noche y después se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir el compuesto 2A (803 mg), que se usó sin purificación adicional. El procedimiento se repitió usando *(S)*-glicidato de metilo (365 µl, 4,2 mmol, 1,5 equiv.) para dar el compuesto 2B (717 mg), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 2

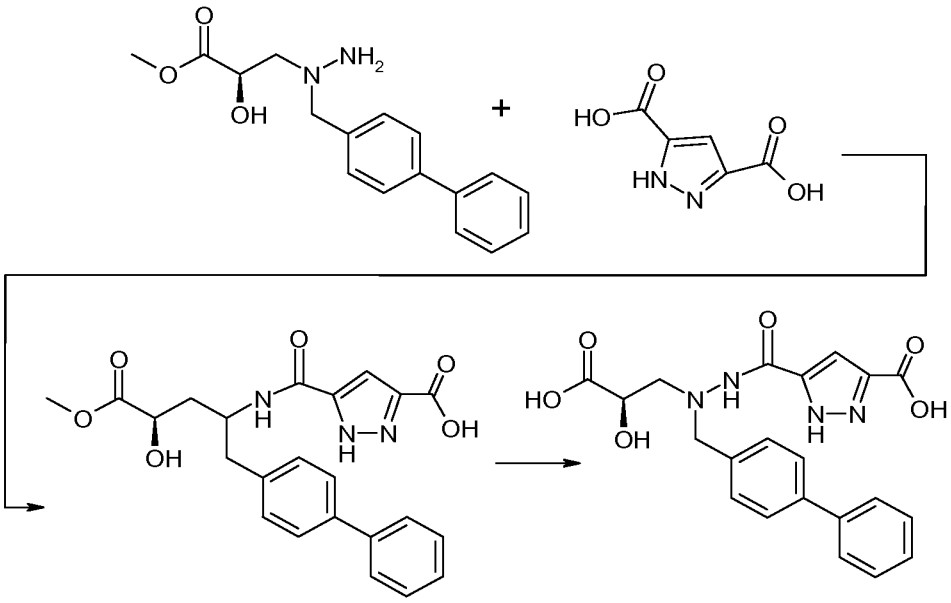
Éster metílico del ácido *(R)*-3-(N-bifenil-4-ilmetil-hidrazino)-2-hidroxipropiónico



Se disolvió éster metílico del ácido *(R)*-3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-*t*-butoxicarbonilhidrazino)-2-hidroxipropiónico (300 mg, 749 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (3,0 ml). Se añadió TFA (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (aproximadamente 1 hora). La mezcla se concentró para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 1

Ácido 5-[N'-bifenil-4-ilmetil-N'-(*(R)*-2-carboxi-2-hidroxietil)hidrazinocarbonil]-1H-pirazol-3-carboxílico

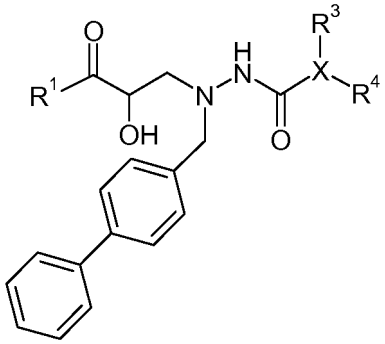


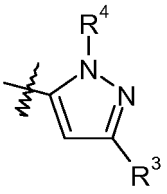
Se disolvió ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (58,4 mg, 374 µmol, 1,2 equiv.) en DMF (2 ml). Se añadió DIPEA (163 µl, 3,0 equiv.) seguido de HATU (142 mg, 374 µmol, 1,2 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió éster metílico del ácido *(R)*-3-(N-bifenil-4-ilmetil-hidrazino)-2-hidroxi-propiónico (93,7 mg, 312 µmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el intermedio en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

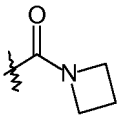
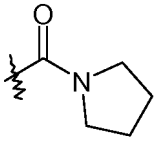
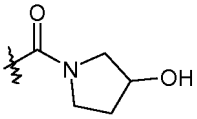
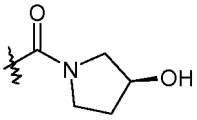
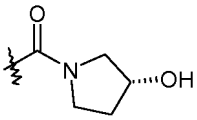
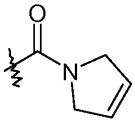
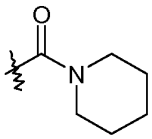
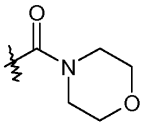
El intermedio en bruto se disolvió en THF (2,0 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidratado (131 mg, 3,1 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2,5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de AcOH (10 equiv.) y la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-70 %/H_2O) para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (31,2 mg; pureza del 100 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H2_0N_4O_6$, 425,14; encontrado 425,2.

Ejemplo 2

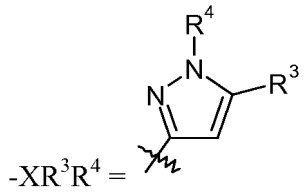
Siguiendo los procedimientos escritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos que tienen la siguiente fórmula se prepararon como sales TFA:



$-XR^3R^4 =$ 

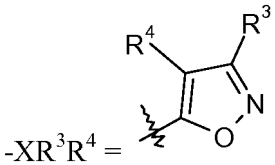
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	-COOH	H	$C_{21}H_{20}N_4O_6$	425,14	425,2
2	-OH	$-C(O)NH(CH_2)_2-OH$	H	$C_{23}H_{25}N_5O_6$	468,18	468,4
3	-OH	$-C(O)NH(CH_2)_2-SO_2NH_2$	H	$C_{23}H_{26}N_6O_7S$	531,16	531,4
4	-OH	-C(O)NH-ciclopropilo	H	$C_{24}H_{25}N_5O_5$	464,19	464,4
5	-OH	$-C(O)N(CH_3)-(CH_2)_2-OCH_3$	H	$C_{25}H_{29}N_5O_6$	496,21	496,6
6	-OH	$-C(O)N(CH_3)2$	H	$C_{23}H_{25}N_5O_5$	452,19	452,4
7	-OH	$-C(O)N(CH_3)CH_2-CH(CH_3)_2$	H	$C_{26}H_3N_5O_5$	494,23	494,6
8	-OH		H	$C_{24}H_{25}N_5O_5$	464,19	464,4
9	-OH		H	$C_{25}H_{27}N_5O_5$	478,20	478,4
10	-OH		H	$C_{25}H_{27}N_5O_6$	494,20	494,4
11	-OH		H	$C_{25}H_{27}N_5O_6$	494,20	494,4
12	-OH		H	$C_{25}H_{27}N_5O_6$	494,20	494,4
13	-OH		H	$C_{25}H_{25}N_5O_5$	476,19	476,4
14	-OH		H	$C_{26}H_{29}N_5O_5$	492,22	492,4
15	-OH		H	$C_{25}H_{27}N_5O_6$	494,20	494,4
16	-OH	fenilo	H	$C_{26}H_{24}N_4O_4$	457,18	457,4

1. Ácido 5-[N'-bifenil-4-ilmetil-N'-((*S*)-2-carboxi-2-hidroxietil)-hidrazinocarbonil]-1H-pirazol-3-carboxílico
2. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(2-hidroxietilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
3. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(2-sulfamoiletilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
4. Ácido *(R)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(5-ciclopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico
5. Ácido *(R)*-3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-{5-[(2-metoxietil)metilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}hidrazino)-2-hidroxipropiónico
6. Ácido *(R)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico
7. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(isobutilmetilcarbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
8. Ácido *(R)*-3-{N'-[5-(azetidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-N-bifenil-4-ilmetilhidrazino}-2-hidroxipropiónico
9. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
10. *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
11. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
12. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
13. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
14. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
15. Ácido *(R)*-3-{N-bifenil-4-ilmetil-N'-[5-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]hidrazino}-2-hidroxipropiónico
16. Ácido *(R)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



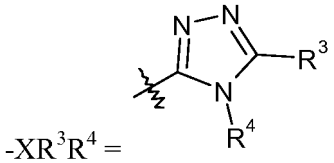
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
17	-OH	-COOH	2,6-diF, 4-Cl-bencilo	$C_{28}H_{23}ClF_2N_4O_6$	585,13	585,2
18	-OH	-COOH	2,3,5,6-tetraF, 4-metoxi bencilo	$C_{29}H_{24}F_4N_4O_7$	617,16	617,4

17. Ácido 5-[N'-bifenil-4-ilmetil-N'-((*R*)-2-carboxi-2-hidroxietil)-hidrazinocarbonil]-2-(4-cloro-2,6-difluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
18. Ácido 5-[N'-bifenil-4-ilmetil-N'-((*R*)-2-carboxi-2-hidroxietil)-hidrazinocarbonil]-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico



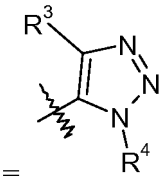
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
19	-OH	-OH	H	$C_{20}H_{19}N_3O_6$	398,13	398,4

19. Ácido *(R)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



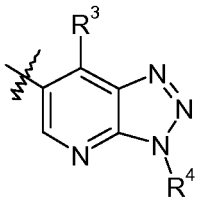
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
20	-OH	H	H	$C_{19}H_{19}N_5O_4$	382,14	382,4

20. Ácido *(S)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(4H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)hidrazino]-2-hidroxipropiónico

$-XR^3R^4 =$ 

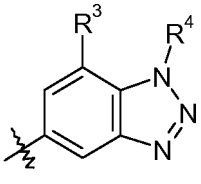
Ej.	R_1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
21	-OH	H	H	$C_{19}H_{19}N_5O_4$	382,14	382,2

21. Ácido *(R)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)hidrazino]-2-hidroxipropiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
22	-OH	H	H	$C_{22}H_{20}N_6O_4$	433,15	433,2

22. Ácido *(S)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-6-carbonil)hidrazino]-2-hidroxipropiónico

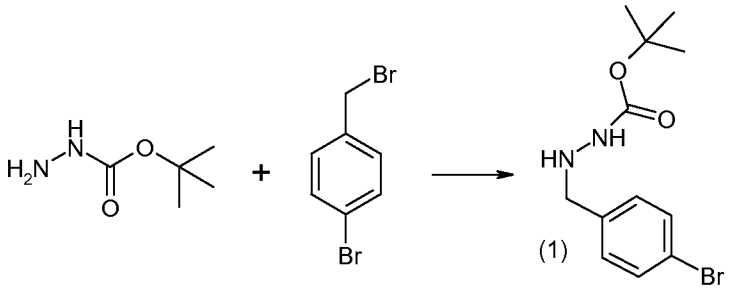
$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
23	-OH	F	H	$C_{23}H_{20}FN_5O_4$	450,15	450,0
24	-OH	F	H	$C_{23}H_{20}FN_5O_4$	450,15	450,0
25	-OH	Cl	H	$C_{23}H_{20}ClN_5O_4$	466,12	466,0

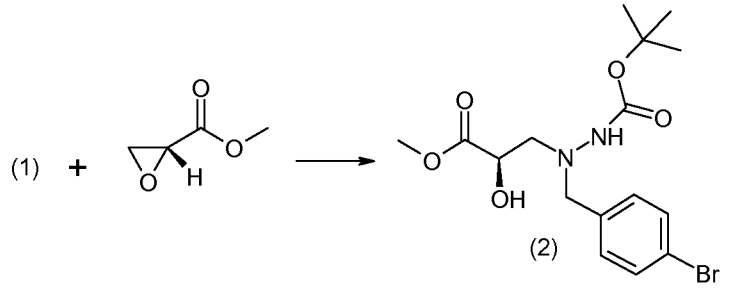
23. Ácido *(R)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(7-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico
24. Ácido *(S)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(7-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico
25. Ácido *(S)*-3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(7-cloro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico

Preparación 3

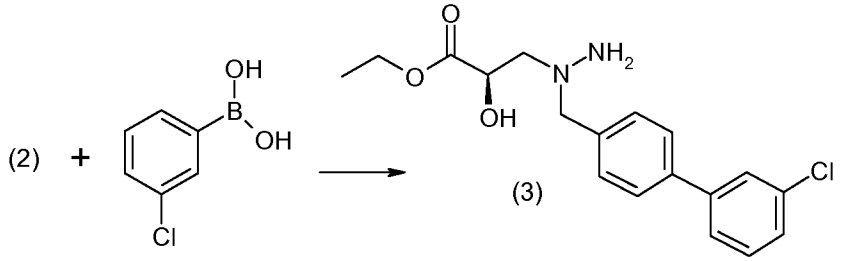
Éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromobencil)-N'-*t*-butoxicarbonil-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (compuesto 2) y éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazinol-2-hidroxipropiónico (compuesto 3)



Se disolvieron bromuro de 4-bromobencilo (5,0 g, 20 mmol) y DIPEA (3,48 ml, 20,0 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió carbazato de *t-b*utilo (7,9 g, 60,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró parcialmente, después el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después, la fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto 1 (3,8 g).



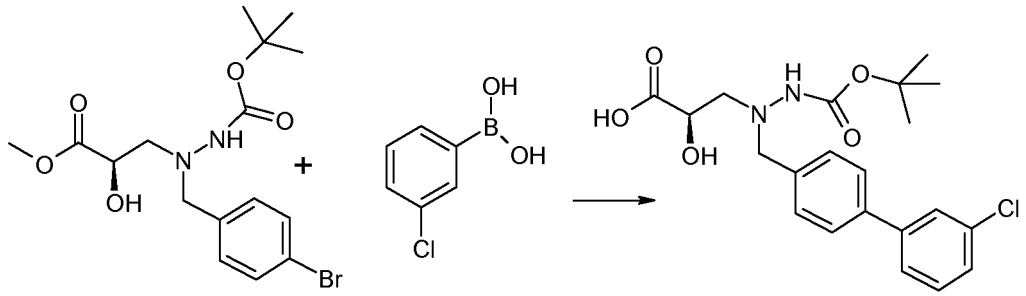
Se disolvió el compuesto 1 (1,9 g, 6,3 mmol) en alcohol isopropílico (26,4 ml). Se añadió *(2R)*-glicidato de metilo (1,1 ml 12,6 mmol) y la mezcla se calentó a 90 ºC hasta que la reacción se completó (~4 días). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir el compuesto 2 (2,5 g) en forma de un sólido de color blanco.



El compuesto 2 (600 mg, 1 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (419 mg, 2,7 mmol) y K_2CO_3 (617 mg, 4,5 mmol) se combinaron en EtOH (5 ml) y agua (1 ml), seguido de la adición de SilicaCat®Pd(0) (cargando 0,09 mmol/g, 1160 mg, 104 µmol). La mezcla se calentó a 120 ºC hasta que la reacción se completó (~30 minutos). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeN/AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 55 g; gradiente de MeCN al 30-95 % en agua con TFA al 0,1 %). Las fracciones limpias se recogieron, se concentraron y después se disolvió en HCl 4 M en dioxano (6 ml) y EtOH (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al compuesto 3 (250 mg), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 4

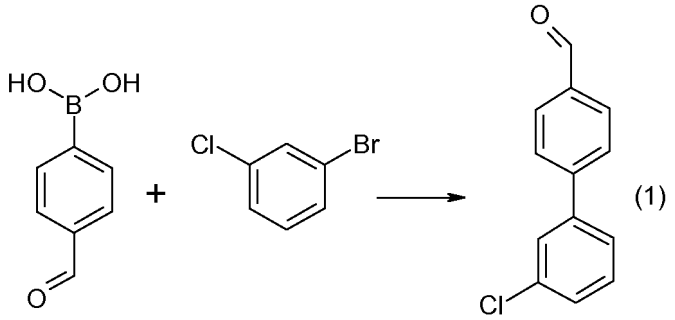
Ácido *(R)*-3-[N'-*t*-butoxicarbonil-N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



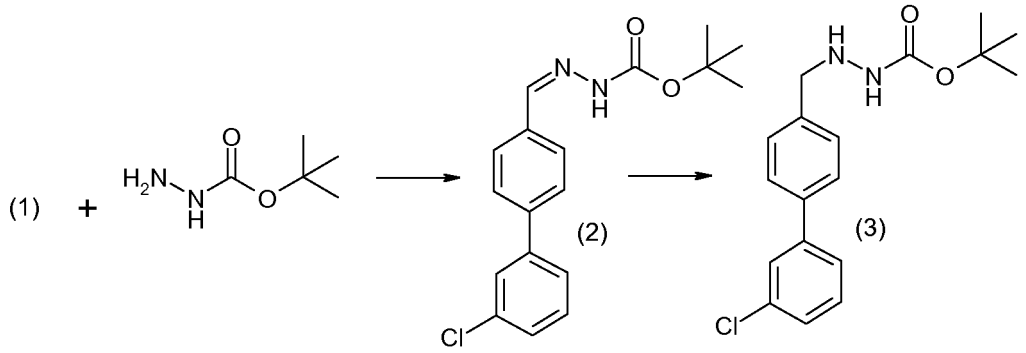
Se disolvieron éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromobencil)-N'-*t*-butoxicarbonil-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (1,0 g, 2,5mmol), ácido 3-clorofenilborónico (776 mg, 5,0 mmol) y K_2CO_3 (857 mg, 6,2 mmol) se disolvieron en una mezcla de THF (18 ml) y agua (18 ml). Después el matraz de reacción se purgó con nitrógeno y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (286 mg, 248 µmol) se añadió. La mezcla se agitó a 90 ºC durante una noche (~18 horas). La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó y se concentró. El producto se purificó (cromatografía en columna de fase inversa Interchim, MeCN al 10-80 % en agua) para producir el compuesto del título.

Preparación 5

Éster metílico del ácido *(S)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



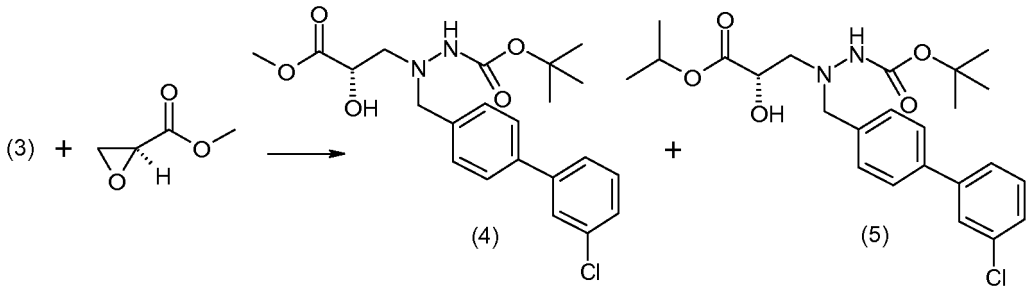
Se combinó ácido 4-formilfenilborónico (18 g, 120 mmol) se combinó con MeTHF (300 ml), 3-clorobromobenceno (14,1 ml, 120 mmol) y 1 M de Na_2CO_3 acuoso (120 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces y se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno paladio (540 mg, 840 µmol). La mezcla se enjuagó de nuevo con nitrógeno tres veces, después se agitó durante 30 minutos mientras aumentaba la temperatura a 30 ºC. Después, la mezcla se calentó a 50 ºC hasta que la reacción se completó (~2 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió Na_2CO_3 acuoso 1 M(120 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase orgánica (color pardo oscuro) se recogió y se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se concentró parcialmente (a un volumen de 150 ml). A la solución se le añadió Si-SH (gel de sílice modificado con mercaptano, ~ 2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró a través de Celite®. La torta se lavó con MeTHF (100 ml) para producir el compuesto 1 (25 g), que se usó sin purificación adicional.



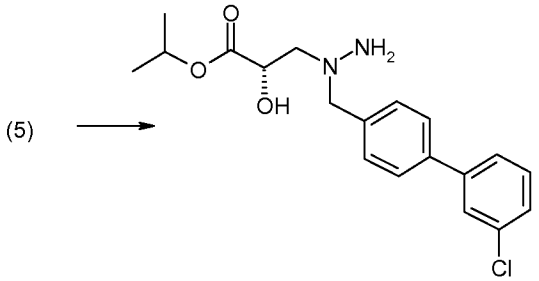
Se combinó el compuesto 1 (25,0 g, 115,4 mmol) con MeTHF (150 ml) y carbazato de *t*-butilo (15,6 g, 118,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió AcOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante

una hora, produjo el compuesto 2, que se dejó reposar durante una noche.

Se lavó abundantemente una mezcla del Compuesto 2 en MeTHF (250 ml) y AcOH (20,0 ml) con nitrógeno y se enfrió con un baño de hielo a 0 ºC. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió cianoborohidruro sódico (8,7 g, 138 mmol) durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante una hora, se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó hasta completarse (~20 horas). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió NaOH acuoso 1 M (346,2 ml, 346,2 mmol). Después, se añadió MeTHF (100 ml, 1,0 mol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 M (150 ml, 150 mmol). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir un aceite, que se disolvió en éter (250 ml, 2,4 mol) y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró para producir el compuesto 3 (35 g), que se usó sin purificación adicional.



Se combinaron el compuesto 3 (20,0 g, 60,1 mmol) y (2S)-glicidato de metilo (5,8 ml, 66,1 mmol) en alcohol isopropílico (170 ml) y la mezcla se calentó a 90 ºC y se controló hasta que la reacción se completó (~varios días), añadiendo alicuotas adicionales de (2S)-glicidato de metilo (1,8 ml y 2 ml) según progreso la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración, se aclaró con alcohol isopropílico y se secó (16 g total; compuesto 4 al 20 % y compuesto 5 al 80 %).

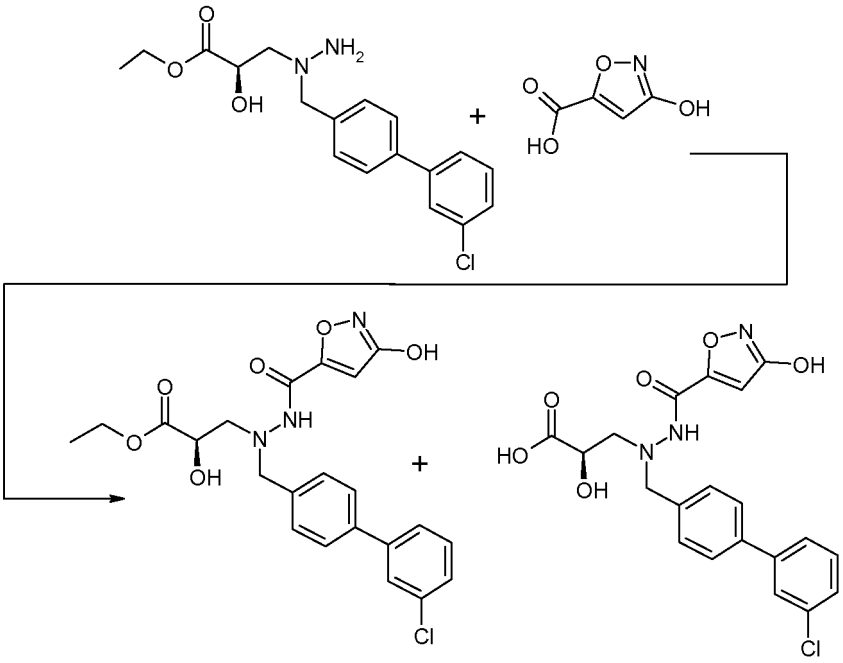


Se enfrió alcohol isopropílico (200 ml, 2 mol) se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. Acetilo cloruro (10 ml, 200 mmol) se añadió, seguido de Compuesto 5 (12,6 g, 27,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante -48 horas. El precipitado a partir de la mezcla de reacción en bruto se filtró, se secó al vacío, después se aclaró con MeCN (40 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto del título (6,8 g; pureza del 98 %).

Ejemplo 3

A. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico

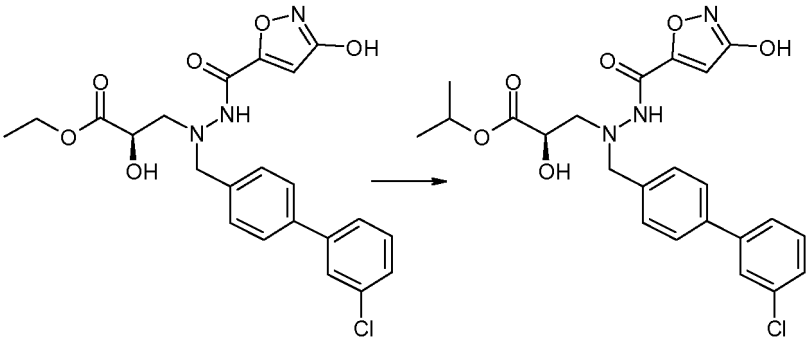
B. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se combinaron ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (888 mg, 6,9 mmol), HATU (2,6 g, 6,9 mmol) y DMF y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (2,3 ml, 13,2 mmol) y éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (2,0 g, 5,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta que la reacción se completó (20 minutos). La reacción se interrumpió con agua, la mezcla se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-90 % en hexanos con Et_3N al 0,1 %). Las fracciones limpias se recogieron y se concentraron. La fase orgánica se disolvió en DCM, y el precipitado se filtró y se aclaró con DCM para producir el compuesto éster A en forma de una sal TFA (1,3 g; pureza del 96 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_22ClN_3O_6$, 460,12; encontrado 460,4.

Una porción del compuesto éster A (350 mg) se disolvió en LiOH 1 M (4 ml) y EtOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (1 hora). La mezcla se concentró, se disolvió en AcOH y se purificó (columna de fase inversa C 18). Las fracciones limpias se recogieron y liofilizaron para producir el compuesto ácido B en forma de una sal TFA (280 mg; pureza del 99 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}ClN_3O_6$, 432,09; encontrado 432,4.

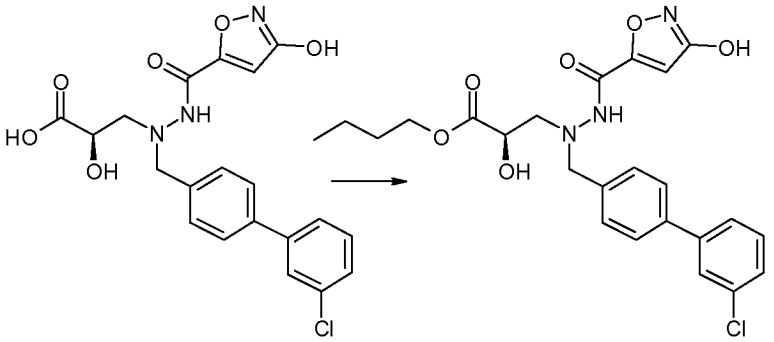
C. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se disolvió éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (1,4 g, 3,0 mmol) en alcohol isopropílico (20 ml, 0,2 mol) y se añadió HCl 4 M en dioxano (9 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (18 horas). La mezcla se calentó a 60 ºC

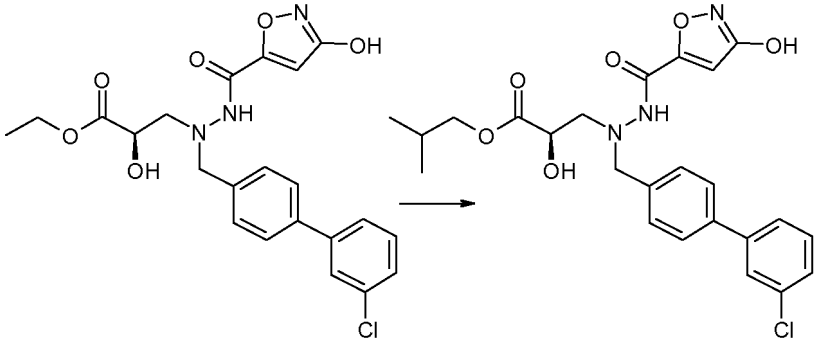
durante 1 hora, después se volvió a enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó (cromatografía en columna de fase inversa Interchim C 18, MeCN al 30-90 % en agua durante 22 minutos). Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título (110 mg; pureza del 98 %). EM *mlz* $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_6$, 474,14; encontrado 474,2.

D. Éster butílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazinol-2-hidroxipropiónico



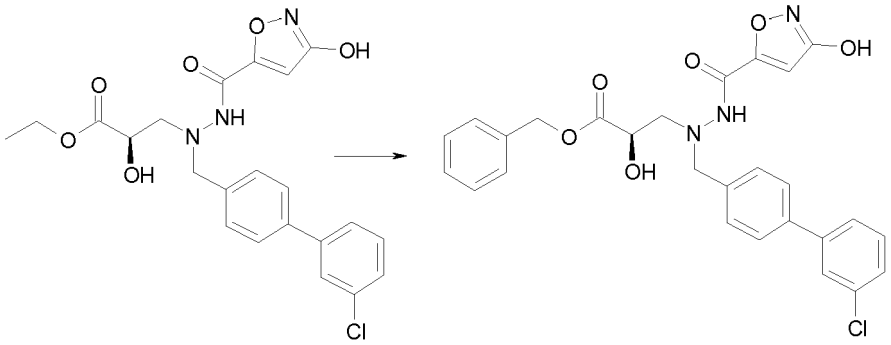
Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (60 mg, 0,1 mmol) en 1-propanol (4 ml, 50 mmol) y se añadió HCl 4 M en dioxano (700 ml, 3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~3 horas), después se evaporó a presión reducida y se purificó (cromatografía en columna de fase inversa Interchim, MeCN al 30-95 % en agua con TFA al 5 %). Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron, después se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (43 mg, pureza del 95 %). EM *mlz* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{26}ClN_3O_6$, 488,15; encontrado 488,4.

E. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



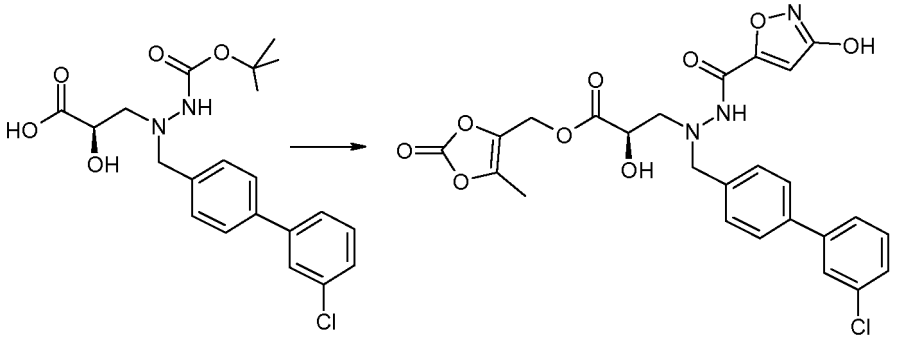
Se disolvió éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (1,5 g, 3,3 mmol) en alcohol isobutílico (20 ml, 200 mmol) y se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en agua/MeCN/MeOH y se purificó (cromatografía en columna de fase inversa Interchim C18, MeCN al 25-75 % en agua durante 22 minutos). Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título (948 mg; pureza del 99 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_24H2_6ClN_3O_6$, 488,15; encontrado 488,4.

F. Éster bencílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



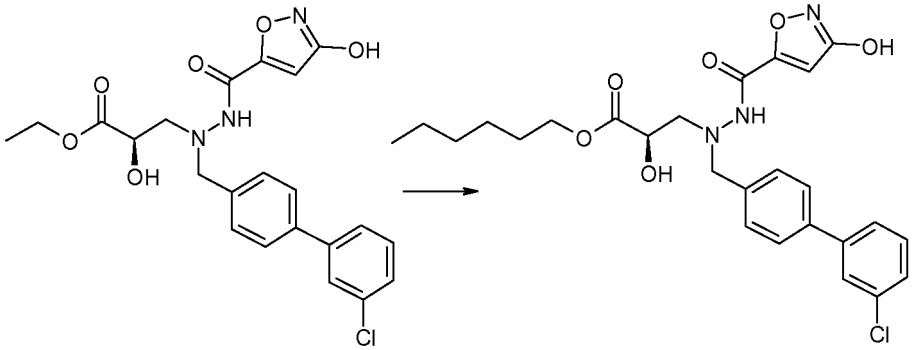
Se disolvió éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (1,5 g, 3,3 mmol) en alcohol bencílico (20 ml, 100 mmol) y se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó (Cromatografía en columna de fase inversa Interchim C18, MeCN al 30-95 % en agua con TFA al 0,05 %). Las fracciones limpias se combinaron, se liofilizaron y se purificaron para producir el compuesto del título (688 mg; pureza del 98 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{24}ClN_3O_6$, 522,14; encontrado 522,2.

G. 5-Metil-2-oxo-[1,31dioxol-4-ilmetil éster del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



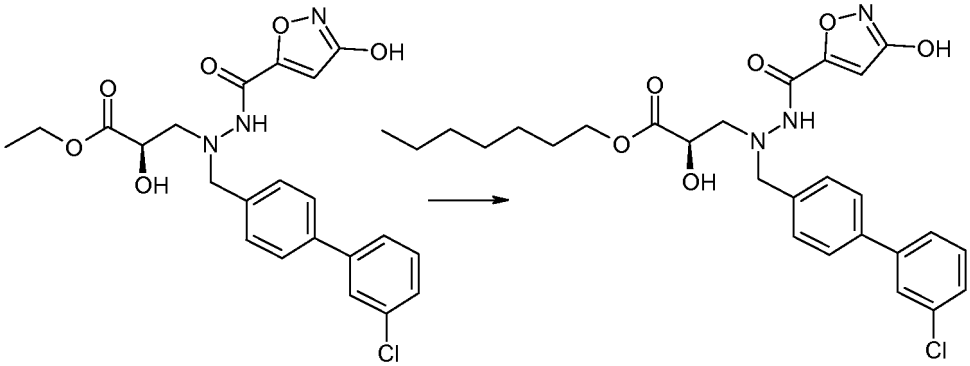
Se disolvieron ácido *(R)*-3-[N'-*t*-butoxicarbonil-N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (150 mg, 356 µmol), HOBt (140 mg, 1,1 mmol), EDC (0,19 ml, 1,1 mmol) en DCM. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadieron 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona (370 mg, 2,8 mmol) y 4-metilmorfolina (160 µl, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó (combiflash. EtOAc al 10-95 % en hexanos con Et_{3N} al 0,01 %). Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron. Se añadieron MeCN (10 ml, 200 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró para producir un intermedio de sal HCl. Se combinaron ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (55 mg, 430 µmol) y HATU (160 mg, 430 µmol) en DMF (5 ml, 60 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos seguida de la adición de DIPEA (120 µl, 710 µmol) y el intermedio de sal HCl. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (37 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{22}ClN_3O_9$, 544,10; encontrado 544,4.

H. Hexil éster del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carboni)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se disolvió éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (50 mg, 0,1 mmol) en 1-hexanol (4 ml, 30 mmol) y se añadió HCl 4 M en dioxano (500 µl, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (21 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{26}H_{30}ClN_3O_6$, 516,18; encontrado 516,6.

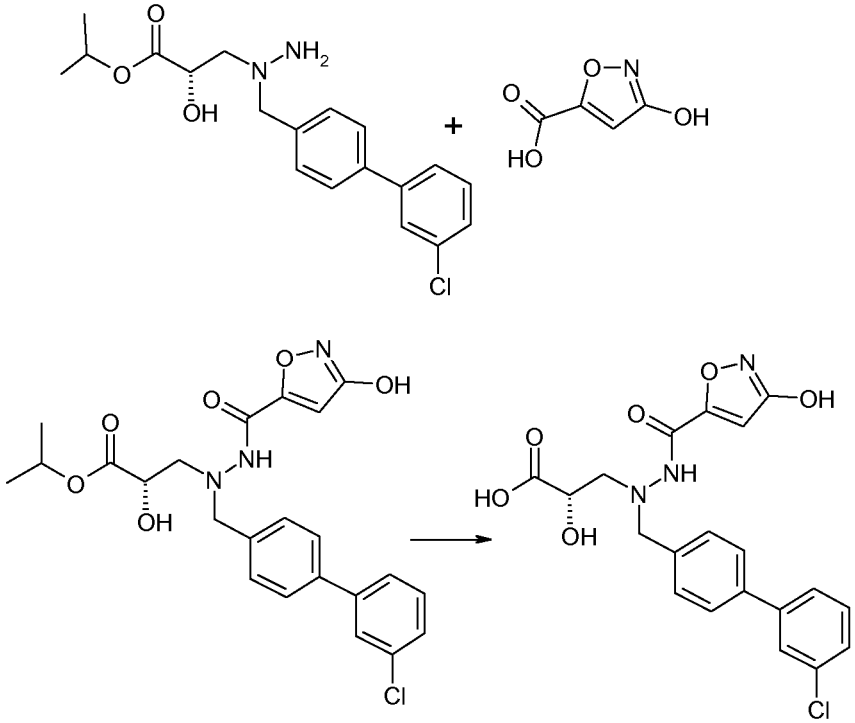
I. Heptil éster del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se disolvió éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (50 mg, 0,1 mmol) en 1-heptanol (4 ml, 30 mmol) y se añadió HCl4 M en dioxano (500 µl, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal I TFA (39 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{32}ClN_3O_6$, 530,20; encontrado 530,2.

J. Éster isopropílico del ácido *(S)*-3-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico

K. Ácido *(S)*-3-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidrox-propiónico

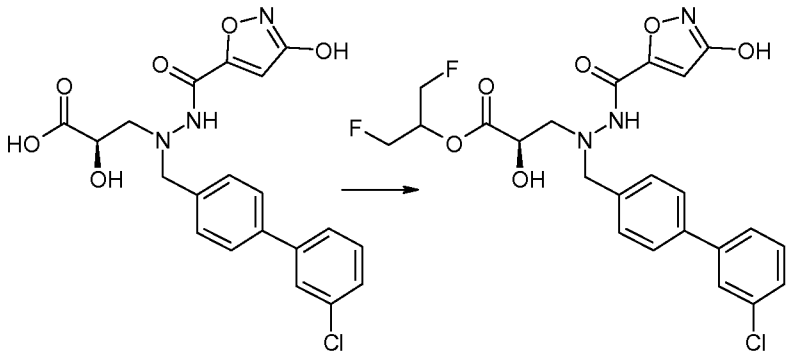


Se combinaron ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (1,6 g, 12,1 mmol), HATU (4,6 g, 12,1 mmol) y DMF (31,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (4,0 ml, 23,1 mmol) y éster isopropílico del ácido *(S)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (3,7 g, 10,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta que la reacción se completó (20 minutos). La reacción se interrumpió con agua, la mezcla se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50-90 % en hexanos). Las fracciones limpias se recogieron y se concentraron. Después de la evaporación, el compuesto éster J se recogió en forma de una sal TFA sólida de color amarillo (3,5 g). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_23H_{24}ClN_3O_6$, 474,14; encontrado 474,1.

Unos pocos gramos del compuesto éster J (350 mg) se disolvieron en EtOH (17,6 ml, 302 mmol) y se añadió NaOH acuoso 10,0 M (20,1 ml, 201 mmol). Los sólidos se filtraron y el filtrado se acidificó a pH=2 y se extrajo dos veces con DCM. La solución se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una goma de color amarillo. El material

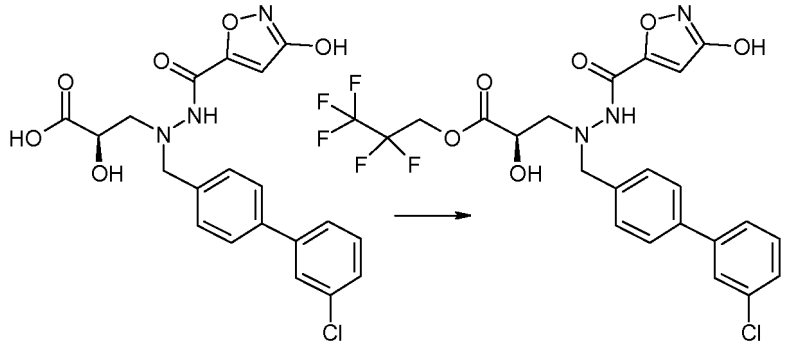
en bruto se purificó (columna de fase inversa C 18). Las fracciones se recogieron (1,4 g) y se purificaron adicionalmente para producir el compuesto ácido K en forma de una sal TFA (pureza del 100 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}ClN_3O_6$, 432,09; encontrado 432,1.

L. 2-Fluoro-1-fluorometil-etil éster del ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazinol-2-hidroxipropiónico



Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (8 mg, 20 µmol) en 1,3-difluoro-2-propanol (144 µl, 1,9 mmol) y se sometió a ultrasonidos. Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (232 µl, 0,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50 ºC durante 1 hora y se controló en su totalidad. Después, la mezcla se agitó durante una noche hasta que la reacción se completó, después se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (6,3 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_23H22ClF2N_3O_6$, 510,12; encontrado 510,1.

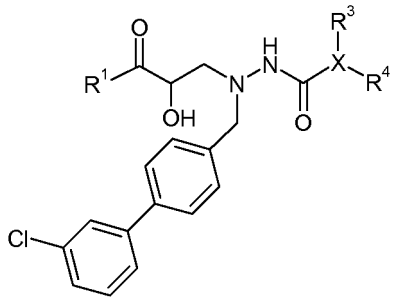
M. 2,2,3,3,3-Pentafluoropropil éster del ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

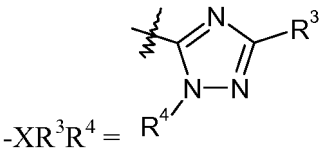


Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (8 mg, 20 µmol) en 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (0,2 ml, 1,9 mmol) y se sometió a ultrasonidos. Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (232 µl, 0,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta que la reacción se completó (~48 horas), después se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (1,9 mg). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_23H_{1\ 9}ClF_5N3O_6$, 564,09; encontrado 564,2.

Ejemplo 4

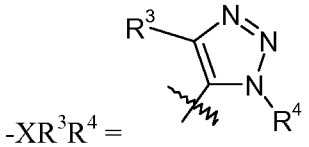
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos que tienen la siguiente fórmula se prepararon como sales TFA:





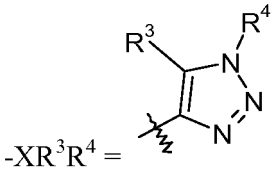
Ej.	R^1	R3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	Cl	H	$C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_4$	450,07	450,2
2	-OH	-OH	H	$C_{19}H_{18}ClN_5O_5$	432,10	432,4

1. Ácido *(R)*[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-cloro-2H-[1,2,4]tnazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
2. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-hidroxi-2H-[1,2,4]tnazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



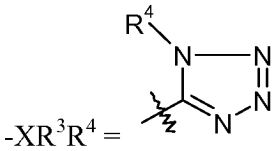
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
3	-OH	H	H	$C_{19}H_{18}ClN_5O_4$	416,10	416,2

3. Ácido *(R)*-3[N-(3 '-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



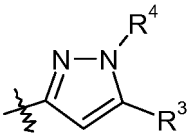
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
4	-OH	H	-OH	$C_{19}H_{18}ClN_5O_5$	432,10	432,4

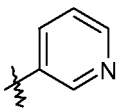
4. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]tnazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



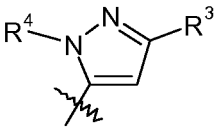
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
5	-OH	ausente	H	$C_{18}H_{17}ClN_6O_4$	417,10	417,4
6	$-OCH_2-CH(CH_3)_2$	ausente	H	$C_{22}H_{25}ClN_6O_4$	473,16	473,4
7	$-OCH(CH_3)_2$	ausente	H	$C_{21}H_{23}ClN_6O_4$	459,15	459,4
8	$-OCH_2CH_3$	ausente	H	$C_{20}H_{21}ClN_6O_4$	445,13	445,4

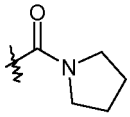
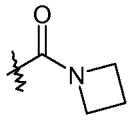
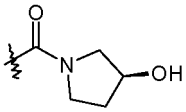
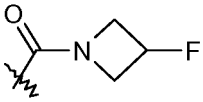
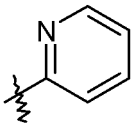
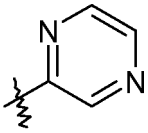
5. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
6. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1 H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
7. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
8. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
9	-OH		H	$C_{25}H_{22}ClN_5O_4$	492,14	492,2
10	-OH	ciclopropilo	H	$C_{23}H_{23}ClN_4O_4$	455,14	455,2

9. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-pyndm-3-il-1H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (di-sal de TFA)
10. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

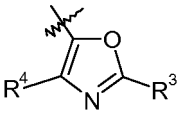
$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
11	-OH		H	$C_{25}H_{26}ClN_5O_5$	512,16	512,4
12	-OH		H	$C_{24}H_{24}ClN_5O_5$	498,15	498,6
13	-OH	$-C(O)N(CH_3)_2$	H	$C_{23}H_{24}ClN_5O_5$	486,15	486,4
14	-OH		H	$C_{25}H_{26}ClN_5O_6$	528,16	528,2
15	-OH	2-clorofenilo	H	$C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_4$	525,10	525,4
16	-OH	$-C(O)N(CH_3)-[CH_2CH(CH_3)_2]$	H	$C_{26}H_{30}ClN_5O_5$	528,19	528,2
17	-OH	$-C(O)N(CH_3)$-ciclopropilo	H	$C_{26}H_{28}ClN_5O_5$	526,18	526,4
18	-OH		H	$C_{24}H_{23}ClFN_5O_5$	516,14	516,4
19	-OH	2-hidroxifenilo	H	$C_{26}H_{23}ClN_4O_5$	507,14	507,2
20	-OH	2-metoxifenilo	H	$C_{27}H_{25}ClN_4O_5$	521,15	521,2
21	-OH		H	$C_{25}H_{22}ClN_5O_4$	492,14	492,2
22	-OH	-(CH2)3CH3	H	$C_{24}H_{27}ClN_4O_4$	471,17	471,2
23	-OH	-COOH	H	$C_{21}H_{19}ClN_4O_6$	459,10	459,2
24	-OH		H	$C_{24}H_{21}ClN_6O_4$	493,13	493,2
25	-OH	-C(O)CH3	H	$C_{22}H_{21}ClN_4O_5$	457,12	457,2
26	-OH	$-CH_2OCH_3$	H	$C_{22}H_{23}ClN_4O_5$	459,14	459,2
27	-OH	$-C(CH_3)_2OH$	H	$C_{23}H_{25}ClN_4O_5$	473,15	473,2

11. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico

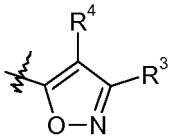
12. Ácido *(R)*-3-[N'-[5-(Azetidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

13. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
14. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
15. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(2-clorofenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
16. Ácido *(R)*-3-{N-(3^Clorobifenil-4-ilmetil)-N45-(isobutil-metil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
17. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(ciclopropilmetil-metil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
18. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
19. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(2-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
20. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
21. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (di-sal de TFA)
22. Ácido *(R)*-3-[N'-(5-Butil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
23. Ácido 5-[N'-((*R*)-2-Carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazinocarbonil]-1H-pirazol-3-carboxílico
24. Ácido *(R)*-3-[N-(3'Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-pirazm-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (di-sal de TFA)
25. Ácido *(R)*-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
26. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-metoximetil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
27. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
28	-OH	fenilo	H	$C_{26}H_{22}ClN_3O_5$	492,12	492,2

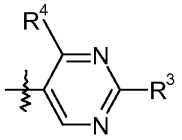
28. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-fenil-oxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
29	-OH	2-cloro-fenilo	H	$C_{26}H_{21}Cl_2N_3O_5$	526,09	526,4
30	-OH	2-metoxi-fenilo	H	$C_{27}H_{24}ClN_3O_6$	522,14	522,2
31	-OH	2-fluorofenilo	H	$C_{26}H_{21}ClFN_3O_5$	510,12	510,4
32	-OH	$-OCH_3$	H	$C_{21}H_{20}ClN_3O_6$	446,10	446,0
33	$-OCH_2CH_3$	$-OCH_3$	H	$C_{23}H_{24}ClN_3O_6$	474,14	474,2

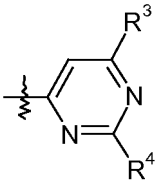
29. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-clorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazmo}-2-hidroxi-propiónico
30. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
31. Ácido *(R)*-3-{N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluorofenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazmo}-2-hidroxi-propiónico

32. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
33. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

-XR^{3}R^4 = 

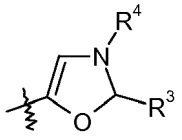
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
34	-OH	-OH	H	$C_{21}H_{19}ClN_4O_5$	443,10	443,2

34. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxi-pynmidin-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

-XR^{3}R^4 = 

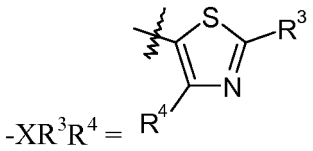
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
35	-OH	-COOH	H	$C_{22}H_{19}ClN_4O_6$	471,10	471,4
36	-OH	-OH	-OH	$C_{21}H_{19}ClN_4O_6$	459,10	459,4
37	-OH	H	-OH	$C_{21}H_{19}ClN_4O_5$	443,10	443,2
38	-OH	-COOH	-OH	$C_{22}H_{19}ClN_4O_7$	487,09	487,4

35. Ácido 6-[N'-(*(R)*-2-Carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazinocarbonil]-pirimidina-4-carboxílico
36. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2,6-dihidroxi-pynmidin-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
37. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxi-pynmidin-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
38. Ácido 6-[N'-(*(R)*-2-Carboxi-2-hidroxi-etil)-N'-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazinocarbonil]-2-hidroxi-pirimidina-4-carboxílico

-XR^{3}R^4 = 

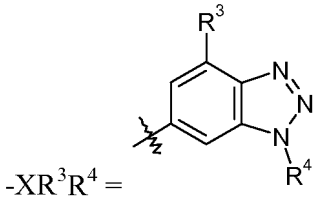
Ej.	R1	R3	R4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
39	-OH	=O	H	$C_{20}H_{18}ClN_3O_6$	432,09	432,4

39. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
40	-OH	-OH	H	$C_{20}H_{18}ClN_3O_5S$	448,07	448,0

40. Ácido *(R)*-3-[N-(3'Clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxi-tiazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

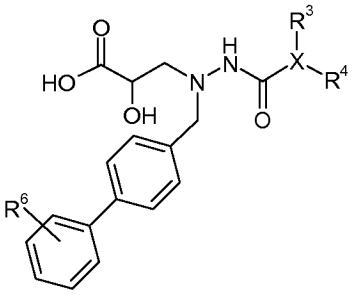


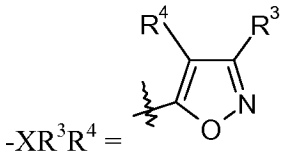
Ej.	R^1	R^3	R^4	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
41	-OH	H	-OH	$C_{23}H_{20}ClN_5O_5$	482,12	482,0
42	-OH	F	H	$C_{23}H_{19}ClFN_5O_4$	484,11	484,4

41. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-benzotriazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
42. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

Ejemplo 5

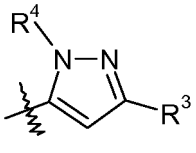
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos que tienen la siguiente fórmula se prepararon como sales TFA:





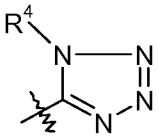
Ej.	R^3	R^4	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
1	-OH	H	3'-F	$C_{20}H_{18}FN_3O_6$	416,12	416,2
2	-OH	H	3'-CF3	$C_{21}H_{18}F_3N_3O_6$	466,11	466,2
3	-OH	H	3'-OH	$C_{20}H_{19}N_3O_7$	414,12	414,4
4	-OH	H	3'-CH_3	$C_{21}H_{21}N_3O_6$	412,14	412,2
5	-OH	H	2'-OCH_3	$C_{21}H_{21}N_3O_7$	428,14	428,2
6	-OH	H	2'-OH	$C_{20}H_{19}N_3O_7$	414,12	414,2
7	-OH	H	2'-Cl	$C_{20}H_{18}ClN_3O_6$	432,09	432,4
8	-OH	H	2'-F	$C_{20}H_{18}FN_3O_6$	416,12	416,4

1. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-Fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
2. Ácido *(R)*-2-hidroxi-3-[N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-N-(3'-tnfluorometil-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-propiónico
3. Ácido *(S)*-2-hidroxi-3-[N-(3'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-propiónico
4. Ácido *(S)*-2-hidroxi-3-[N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-N-(3'-metil-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-propiónico
5. Ácido *(R)*-2-hidroxi-3-[N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-N-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-propiónico
6. Ácido *(R)*-2-hidroxi-3-[N-(2'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-propiónico
7. Ácido *(R)*-3-[N-(2'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
8. Ácido *(R)*-3-[N-(2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^3	R^4	R^6	Fórmula	EM *m/z*: [M+H|+	
					calculado	encontrado
9	-C(O)CH3	H	2'-OCH_3	$C_{23}H_{24}N_4O_6$	453,17	453,2

9. Ácido *(S)*-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

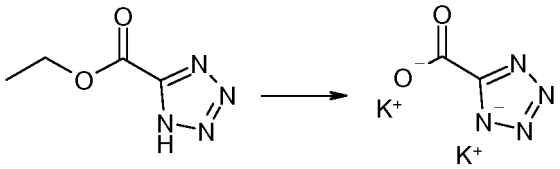
$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^3	R^4	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
					calculado	encontrado
10	ausente	H	2'-OCH_3	$C_{19}H_{20}N_6O_5$	413,15	413,4

10. Ácido *(R)*-2-hidroxi-3-[N-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-propiónico

Preparación 6

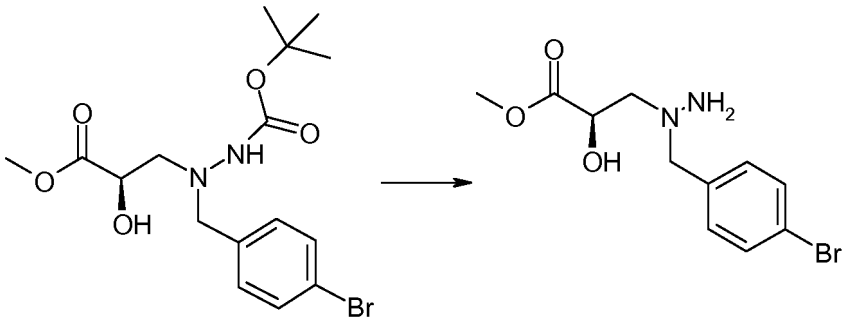
1H-Tetrazol-5-carboxilato dipotásico



Una solución de hidróxido potásico (1,3 g, 23,2 mmol) en agua (4,2 ml, 230 mmol) se añadió a una solución de tetrazol-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 7,7 mmol) en EtOH (24 ml, 410 mmol). Inmediatamente se formo un producto sólido y se recogió y se lavó con EtOH frío para producir el compuesto del título (1,5 g).

Preparación 7

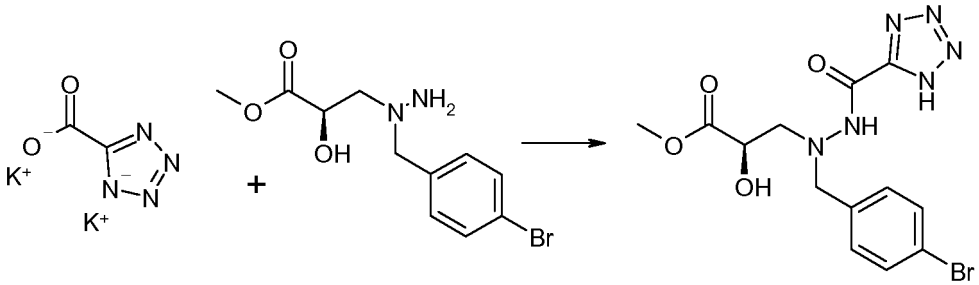
Éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromobencil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



Se disolvió éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-Bromobencil)-N'-*t*-butoxicarbonil-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (1,1 g, 2,8 mmol) en MeCN (10 ml) y en HCl 4 N en dioxano (6 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la desprotección (1 hora). El precipitado se filtró y se secó para producir el compuesto del título (840 mg) en forma de una sal HCl.

Preparación 8

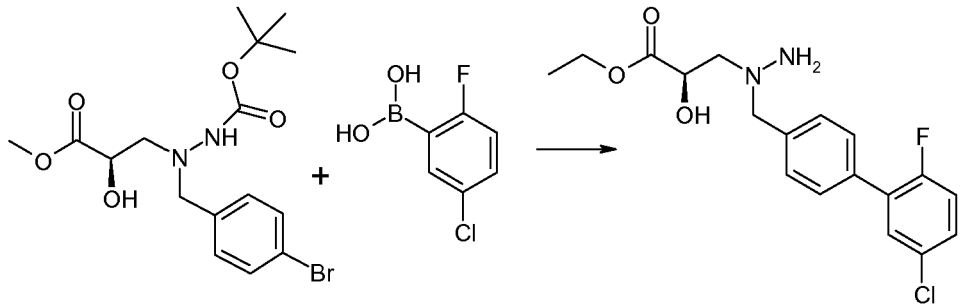
Éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromobencil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



A una solución agitada de DMF (711 µl, 9,2 mmol) en MeCN (2 ml, 40 mmol) a 0 ºC, se le añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (249 µl, 2,94 mmol) en MeCN (500 µl, 9 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 1H-tetrazol-5-carboxilato dipotásico (241 mg, 1,3 mmol) y después de agitarse durante unos 15 minutos adicionales, se añadió a una solución del compuesto 1 (240 mg, 0,8 mmol) en piridina (9,6 ml, 120 mmol). La mezcla de reacción agitada, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título.

Preparación 9

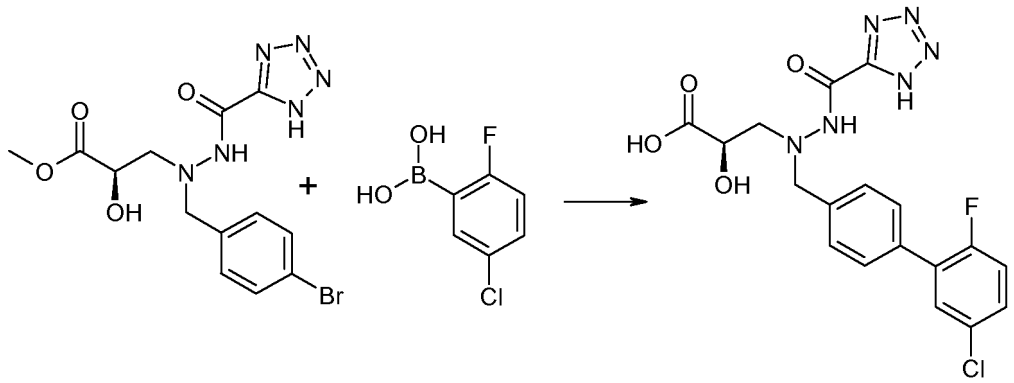
Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se combinaron éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-Bromobencil)-N'-*t*-butoxicarbonil-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (1,0 g, 2,5 mmol), ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (865 mg, 4,96 mmol) y K_2CO_3 (857 mg, 6,2 mmol), en EtOH (30 ml, 500 mmol) y agua (8 ml, 400 mmol), seguido de la adición de SilicaCat®DPP-Pd (cargando 0,28 mmol/g; 886 mg, 248 µmol). La mezcla se calentó a 90 ºC hasta que la reacción se completó (2 horas). El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró y se purificó (cromatografía en columna de fase inversa Interchim; MeCN al 30-95 % en agua con TFA al 0,5 %). Las fracciones limpias se recogieron, se liofilizaron y se combinaron con HCl 4 M en dioxano (8 ml, 30 mmol) y EtOH (10 ml, 200 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (7 horas). La mezcla se concentró para producir un aceite, que se agitó en éter con unas pocas gotas de EtOH durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y se aclaró con éter para producir el compuesto del título (140 mg).

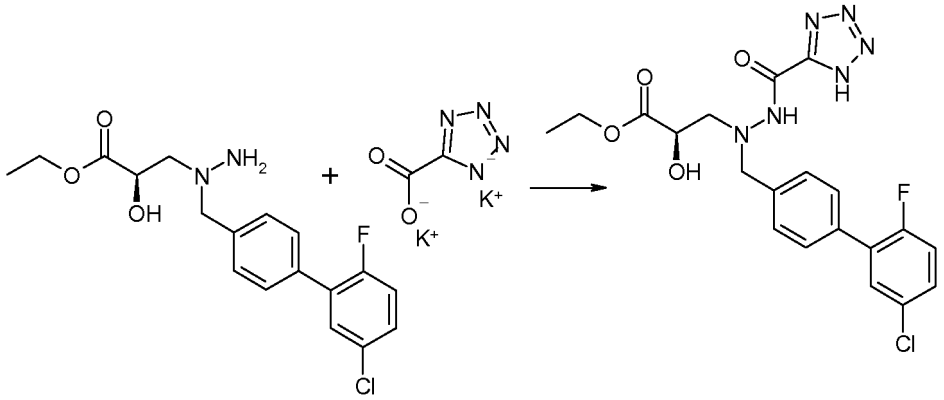
Ejemplo 6

A. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se combinaron éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromobencil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico (60 mg, 0,2 mmol), ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (52,4 mg, 301 µmol) y K_2CO_3 (62,3 mg, 451 µmol) en EtOH (0,8 ml) y agua (0,2 ml), seguido de la adición de SilicaCat®DPP-Pd (cargando 0,28 mmol/g; 53,7 mg, 15 µmol). La mezcla se calentó a 120 ºC hasta que la reacción se completó (30 minutos). El precipitado se retiró por filtración, y se añadió LiOH acuoso 1 M (1,2 ml, 1,2 mmol) al filtrado y se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (20 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{16}ClFN_6O_4$, 435,09; encontrado 435,4.

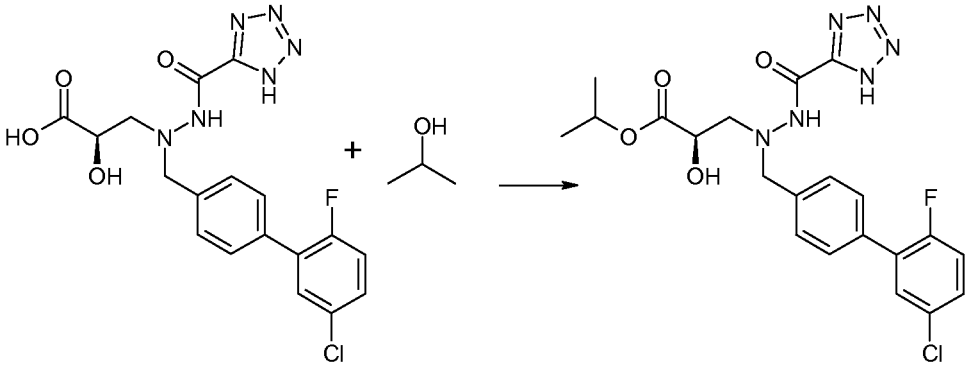
B. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se preparó 1H-tetrazol-5-carboxilato dipotásico como sigue a continuación: Se añadió una solución de hidróxido potásico (1,3 g, 23,2 mmol) en agua (4,2 ml, 230 mmol) a una solución de tetrazol-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 7,7 mmol) en EtOH (24 ml, 410 mmol). El producto sólido que se formó se recogió inmediatamente y se lavó con EtOH frío para producir 1H-tetrazol-5-carboxilato dipotásico (1,5 g).

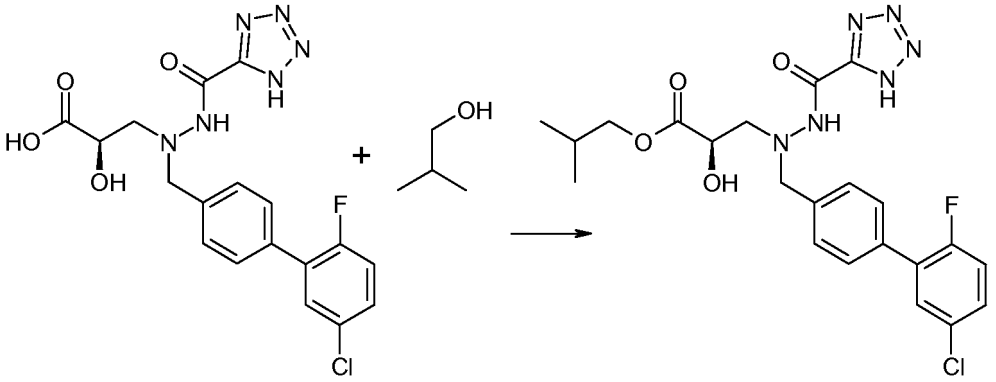
A una solución en agitación de DMF (734 µl, 9,5 mmol) en MeCN (2 ml, 50 mmol) a 0 ºC, se le añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (257 µl, 3,0 mmol) en MeCN (500 µl, 9 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 1H-tetrazol-5-carboxilato dipotásico (249 mg, 1,3 mmol) y después de agitarse durante unos 15 minutos adicionales, se añadió a una solución de éster etílico de ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (300 mg, 0,8 mmol) en MeCN (2 ml, 40 mmol) y piridina (661 µl, 8,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, después se evaporó a presión reducida y se purificó (cromatografía en columna de fase inversa Interchim; eluyó de 55-75 %, ambos picos coeluyeron juntos) para producir el compuesto del título (280 mg). Una porción (80 mg) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (33 mg; pureza del 98 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{20}ClFN_6O_4$, 463,12; encontrado 463,4.

C. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



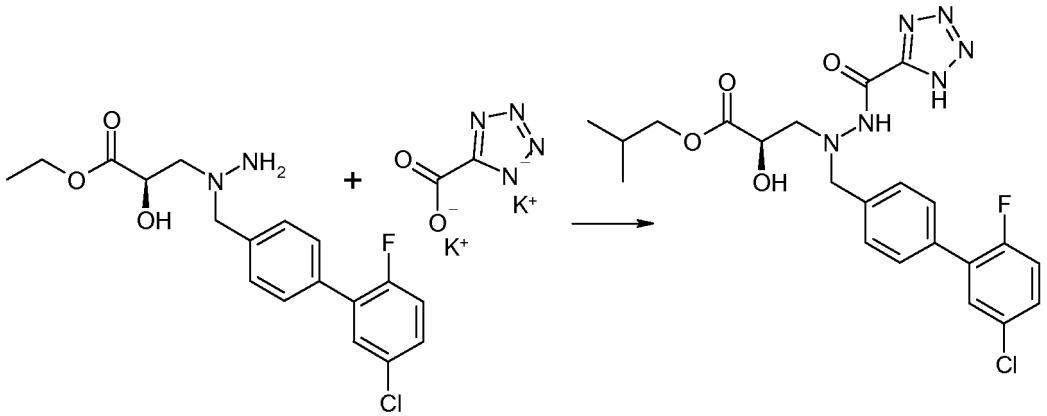
Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (50 mg, 0,1 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml, 30 mmol), después se añadió HCl 4 M en dioxano (0,8 ml, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~17 horas). La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó (columna de fase inversa Interchim C18; MeCN al 30-95 % en agua con TFA al 0,05 %). Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (43 mg; pureza del 98 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{22}ClFN_6O_4$, 477,14; encontrado 477,2.

D. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (50 mg, 0,1 mmol) en alcohol isobutílico (2 ml, 30 mmol), después se añadió HCl 4 M en dioxano (0,8 ml, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~3 horas). La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó (columna de fase inversa Interchim C 18; MeCN al 30-95 % en agua con TFA al 0,05 %). Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (34 mg; pureza del 98 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{24}ClFN_6O_4$, 491,15; encontrado 491,4.

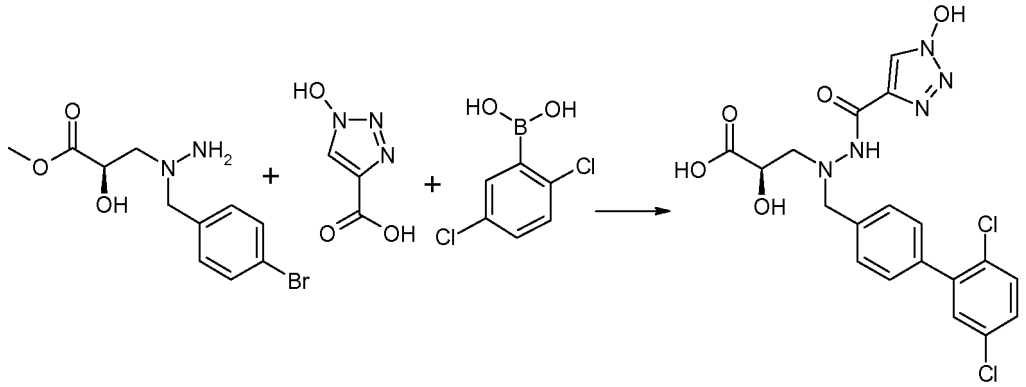
Procedimiento alternativo



A una solución en agitación de DMF (2,8 ml, 36,6 mmol) en MeCN (10 ml, 200 mmol) a 0 ºC, se le añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (267 µl, 3,2 mmol) en MeCN (1,7 ml, 31,5 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 1H-tetrazol-5-carboxilato dipotásico (600 mg, 3 mmol y después de agitarse durante unos 15 minutos adicionales, se añadió a una solución de éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (1000 mg, 3 mmol en piridina (5,1 ml, 63,1 mmol)). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, después se evaporó a presión reducida. Después, el material secado se disolvió en EtOH (7,4 ml, 126 mmol). Después, se añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (15,8 ml, 15,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la solución se evaporó a presión reducida y se purificó (columna de fase inversa Interchim; MeCN al 10-90 % en agua). El producto purificado se disolvió en alcohol isobutílico (29,1 ml, 315 mmol). Se añadió una solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (7,9 ml, 31,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después a 30 ºC durante 1 hora. La solución se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (186,6 mg).

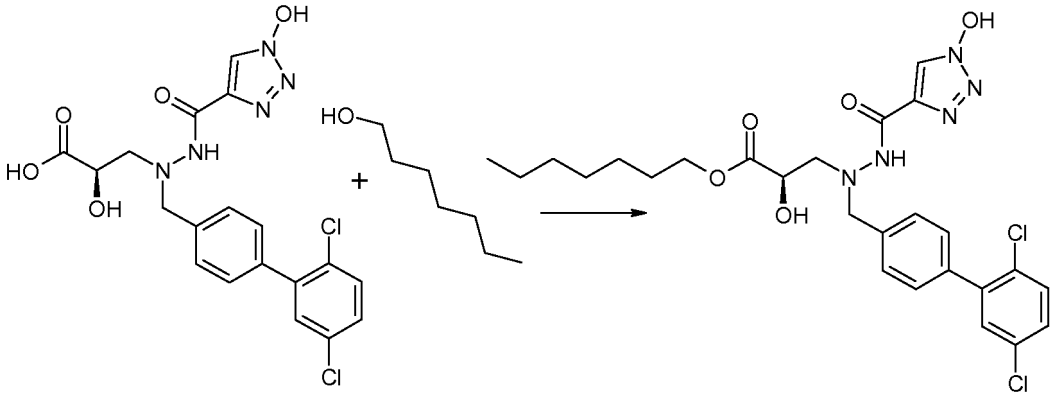
Ejemplo 7

A. Ácido *(R)*-3-[N-(2'.5'-Diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2.31triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



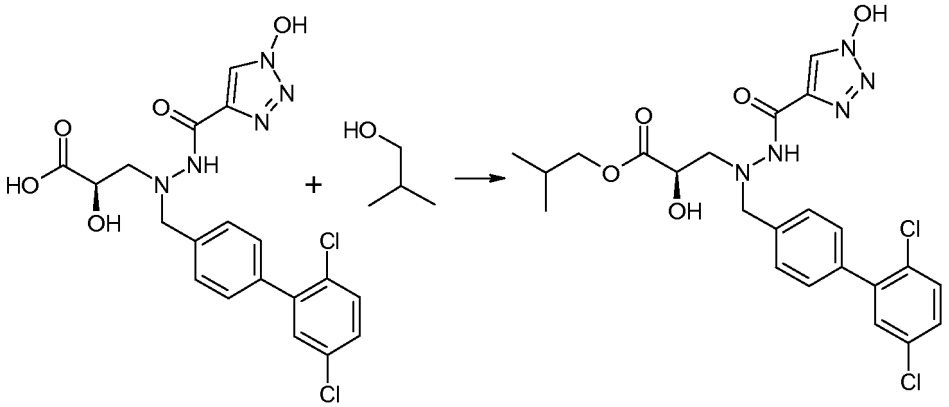
Se combinaron ácido 1-hidroxi-1H-1,2.3-triazol-4-carboxílico (42,6 mg, 330 µmol) y HATU (125 mg, 330 µmol) en DMF (2 ml) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (86 µl, 495 µmol) y éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromobencil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (50 mg, 0,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida y el producto se disolvió en EtOH (0,8 ml. 10 mmol) y agua (0,2 ml. 10 mmol). Se añadieron ácido 2,5-diclorofenilborónico (57 mg, 297 µmol). K_2CO_3 (68 mg, 495 µmol). y SilicaCat®DPP-Pd (cargando 0,28 mmol/g; 58,9 mg, 16,5 µmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 10 minutos. La mezcla se filtró y se añadió LiOH acuoso 1 M (1,2 ml. 1,2 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó (1 hora). después se sometió a vacío a sequedad y se purificó HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (14 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_5$. 466,06; encontrado 466,2.

B. Heptil éster del ácido *(R)*-3-[N-(2'.5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2.31triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



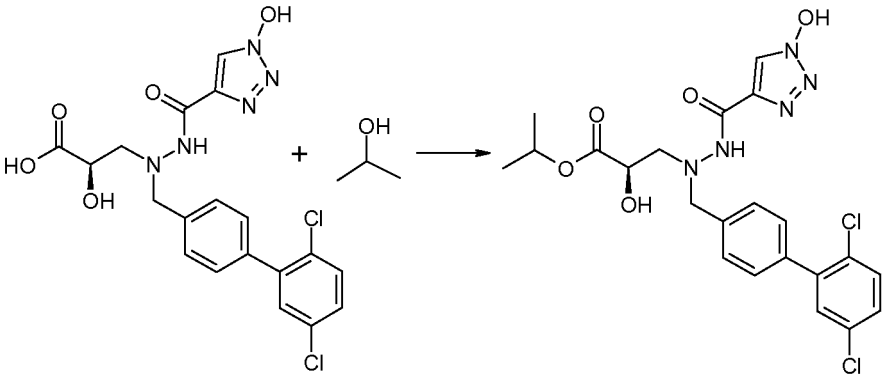
Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hvidroxi-propiónico (150 mg, 320 µmol) en 1-heptanol (9,1 ml. 64,3 mmol). Se añadió HCl 4 M en dioxano (3,2 ml, 12,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (12 mg; pureza del 100 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_2eH_{31}Cl2N_5O_5$. 564,17; encontrado 564,2.

C. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-Diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,31triazol-4-carbonil)-hidrazinol-2-hidroxipropiónico



Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (150 mg, 320 µmol) en alcohol isobutílico (8,9 ml, 96,5 mmol). Se añadió HCl 4 M en dioxano (3,2 ml, 12,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (28,5 mg; pureza del 100 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_5$, 522,12; encontrado 522,2.

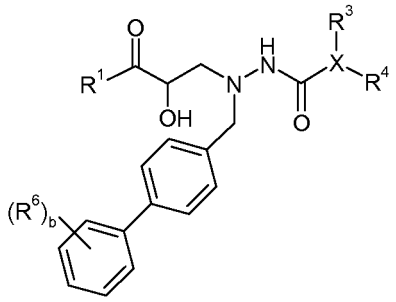
D. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,31triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico

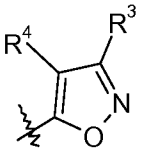


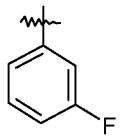
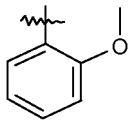
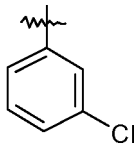
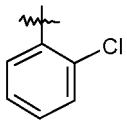
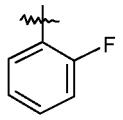
Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (150 mg, 320 µmol) en alcohol isopropílico (4,9 ml, 64,3 mmol). Se añadió HCl 4 M en dioxano (3,2 ml, 12,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (4,7 mg; pureza del 100 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_5$, 508,11; encontrado 508,2.

Ejemplo 8

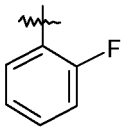
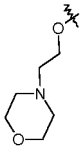
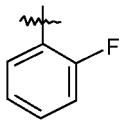
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos que tienen la siguiente fórmula se prepararon como sales TFA:



$-XR^3R^4 =$ 

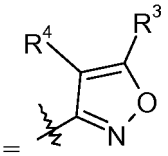
Ej.	R^1	R3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
1	-OH	-OH	H	2	2'-Me, 5'-Cl	$C_{21}H_{20}ClN_3O_6$	446,10	446,4
2	-OH	-OH	H	2	2'-OMe, 5'-Cl	$C_{21}H_{20}ClN_3O_7$	462,10	462,2
3	$-OCH_2-CH_3$	-OH	H	2	2'-OMe, 5'-Cl	$C_{23}H_{24}ClN_3O_7$	490,13	490,4
4	-OH	-OH	H	2	2'-OMe, 5'-F	$C_{21}H_{20}FN_3O_7$	446,13	446,4
5	-OH	-OH	H	2	2'-OH, 5'-F	$C_{20}H_{18}FN_3O_7$	432,11	432,4
6	-OH	-OH	H	2	2'-OH, 5'-Cl	$C_{20}H_{18}ClN_3O_7$	448,08	448,0
7	-OH	-OH	H	2	2'-OH, 3'-Cl	$C_{20}H_{18}ClN_3O_7$	448,08	448,0
8	-OH	-OH	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{17}ClFN_3O_6$	450,08	450,2
9	-OH	$-OCH_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{21}H_{19}ClFN_3O_6$	464,09	464,0
10	$-OCH_2-CH_3$	$-OCH_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{23}ClFN_3O_6$	492,13	492,2
11	$-OCH-(CH_3)_2$	$-OCHh_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{25}ClFN_3O_6$	506,14	506,4
12	$-OCH_2-CH-(CH_3)_2$	$-OCH_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{27}ClFN_3O_6$	520,16	520,2
13	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{20}ClF_2N_3O_5$	528,11	528,0
14	-OH	$-CH_2-CH_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{22}H_{21}ClFN_3O_5$	462,12	462,0
15	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{27}H_{23}ClFN_3O_6$	540,13	540,2
16	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{20}Cl_2FN_3O_5$	544,08	544,0
17	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{20}Cl_2FN_3O_5$	544,08	544,0
18	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{20}ClF_2N_3O_5$	528,11	528,2

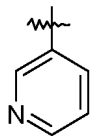
(continuación)

Ej.	R^1	R3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
19	-O-CH_2-CH_3		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{28}H_{24}ClF_2N_3O_5$	556,14	556,2
20			H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{32}H_{31}ClF_2N_4O_6$	641,19	641,2
21	-OH	-OH	H	2	2'-F, 3'-Cl	$C_{20}H_{17}ClFN_3O_6$	450,08	450,2
22	-OH	-OH	H	2	2', 5'-diCl	$C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_6$	466,05	466,2
23	-OH	-OH	H	3	2'-F, 3'-Me, 5'-Cl	$C_{21}H_{19}ClFN_3O_6$	464,09	464,4
24	-OH	-OH	H	2	3'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{17}ClFN_3O_6$	450,08	450,2
25	-OH	-OH	H	2	3', 5'-diCl	$C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_6$	466,05	466,2
26	-OH	-OH	H	2	3', 5'-diF	$C_{20}H_{17}F_2N_3O_6$	434,11	434,4
27	-OH	-OH	H	2	3'-OH, 5'-Cl	$C_{20}H_{18}ClN_3O_7$	448,08	448,0
28	-OH	-OH	H	3	2'-Me, 3', 5'-diCl	$C_{21}H_{19}Cl_2N_3O_6$	480,07	480,2
29	-OH	-Cl	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{16}Cl_2FN_3O_5$	468,05	468,2
30	-OH	-CH_2CH-$(CH_3)_2$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{25}ClFN_3O_5$	490,15	490,2
31	-OH	-(CH2)2CH3	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{23}ClFN_3O_5$	476,13	476,2
32	-OH	-CH(CH3)2	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{23}ClFN_3O_5$	476,13	476,4
33	-OH	-C(CH3)3	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{25}ClFN_3O_5$	490,15	489,8

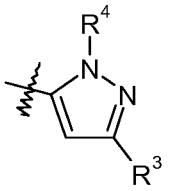
1. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
2. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
3. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
4. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
5. Ácido *(S)*-3-[N-(5'-fluoro-2'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
6. Ácido *(S)*-3-[N-(5'-cloro-2'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
7. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-2'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
8. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
9. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
10. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
11. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
12. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-Cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
13. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
14. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-etil-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
15. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
16. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(3-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-

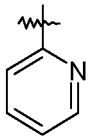
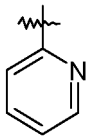
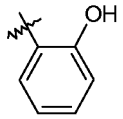
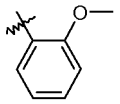
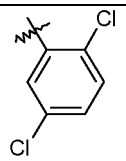
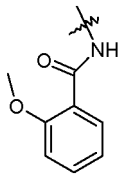
propiónico
17. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
18. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
19. Éster etílico del ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
20. 2-Morfolin-4-il-etil éster del ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[3-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
21. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
22. Ácido *(S)*-3-[N-(2',5'-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
23. Ácido *(S)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-3'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
24. Ácido *(S)*-3-[N-(5'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
25. Ácido *(R)*-3-[N-(3',5'-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
26. Ácido *(S)*-3-[N-(3',5'-difluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
27. Ácido *(S)*-3-[N-(5'-cloro-3'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
28. Ácido *(S)*-3-[N-(3',5'-dicloro-2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
29. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-cloro-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
30. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-isobutil-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
31. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-propil-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
32. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-isopropil-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
33. Ácido *(R)*-3-[N'-(3-*terc*-butil-isoxazol-5-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
34	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{20}ClFN_4O_5$	511,11	511,2

34. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-pyndin-3-il-isoxazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

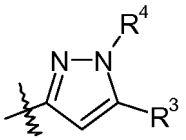
$-XR^3R^4 =$ 

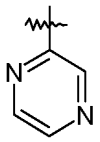
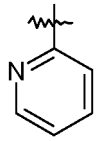
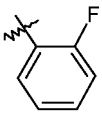
Ej.	R1	R3	R4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
35	-OH	-C(O)-N(CH3)2	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{23}ClFN_5O_5$	504,14	504,2
36	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{21}ClFN_5O_4$	510,13	510,2
37	$-OCH_2-CH_3$		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{27}H_{25}ClFN_5O_4$	538,16	538,4
38	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{22}ClFN_4O_5$	525,13	525,2
39	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{27}H_{24}ClFN_4O_5$	539,14	539,2
40	-OH	$-C(CH_3)_2-OH$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{24}ClFN_4O_5$	491,14	491,2
41	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{20}Cl_3FN_4O_4$	577,05	577,0
42	-OH	-(CH2)3CH3	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{26}ClFN_4O_4$	489,16	489,2
43	-OH	ciclopropilo	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{22}ClFN_4O_4$	473,13	473,2
44	-OH	-CH(CH3)2	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{24}ClFN_4O_4$	475,15	475,2
45	-OH	-C(O)CH3	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{22}H_{20}ClFN_4O_5$	475,11	475,2
46	$-OCH_2-CH_3$	-C(O)CH3	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{24}ClFN_4O_5$	503,14	503,2
47	-OH	-C(O)CH3	H	2	2'-Me, 5'-Cl	$C_{23}H_{23}ClN_4O_5$	471,14	471,4
48	-OH	-C(O)CH3	H	2	2', 5'-diCl	$C_{22}H_{20}Cl_2N_4O_5$	491,08	491,0
49	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{28}H_{25}ClFN_5O_6$	582,15	582,2

35. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

36. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-piridm-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

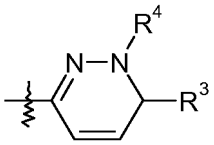
37. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-piridm-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
38. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(2-hidroxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
39. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-Cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
40. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
41. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(2,5-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
42. Ácido *(R)*-3-[N'-(5-butil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
43. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
44. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
45. Ácido *(S)*-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
46. Éster etílico del ácido *(S)*-3-[N'-(5-Acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
47. Ácido *(S)*-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
48. Ácido *(S)*-3-[N'-(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-N-(2',5'-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
49. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[5-(2-metoxi-benzoilamino)-2H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
50	-OH		H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{20}ClFN_6O_4$	511,12	511,2
51	-OH	-OH		2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{21}ClFN_5O_5$	526,12	526,4
52	-OH	-OH		2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{21}ClF_2N_4O_5$	543,12	543,6
53	-OH	ciclo-propilo	$-CH_2-COOH$	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{24}ClFN_4O_6$	531,14	531,0
54	-OH	$-CH-(CH_3)_2$	$-CH_2-COOH$	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{26}ClFN_4O_6$	533,15	533,2
55	-OH	$-(CH_2)_3-CH_3$	$-CH_2-COOH$	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{28}ClFN_4O_6$	547,17	547,0
56	-OH	$-C(CH_3)_2-OH$	$-CH_2-COOH$	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{26}ClFN_4O_7$	549,15	549,0
57	-OH	$-o-CH_2CH_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{22}H_{22}ClFN_4O_5$	477,13	477,2

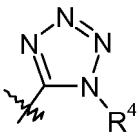
50. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-pirazin-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

51. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-hidroxi-1-piridm-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
52. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
53. Ácido *(R)*-3-[N'-(1-Carboximetil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
54. Ácido *(R)*-3-[N'-(1-carboximetil-5-isopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
55. Ácido *(R)*-3-[N'-(5-butil-1-carboximetil-1H-pirazol-3-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
56. Ácido *(R)*-3-[N'-[1-carboximetil-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-carbonil]-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
57. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

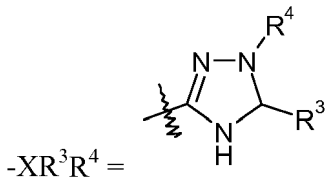
Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
58	-OH	=O	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{21}H_{18}ClFN_4O_5$	461,10	461,2

58. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

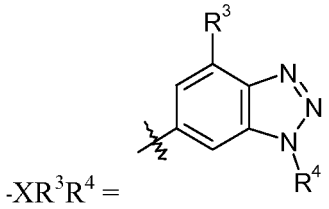
Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
59	-OH	ausente	H	2	2'-Me, 5'-Cl	$C_{19}H_{19}ClN_6O_4$	431,12	431,2
60	-OH	ausente	H	2	2', 5'-diCl	$C_{18}H_{16}Cl_2N_6O_4$	451,06	451,2
61	$-OCH_2CH-(CH_3)_2$	ausente	H	2	2', 5'-diCl	$C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4$	507,12	507,2
62	$-OCH-(CH_3)_2$	ausente	H	2	2', 5'-diCl	$C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_4$	493,11	493,4
63	-OCH2CH3	ausente	H	2	2', 5'-diCl	$C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4$	479,09	479,2

59. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
60. Ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
61. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
62. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
63. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(2',5'-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico



Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
64	-OH	=O	fenilo	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{21}ClFN_5O_5$	526,12	526,0
65	-OH	=O	4-fluoro-fenilo	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{20}ClF_2N_5O_5$	544,11	543,1
66	-OH	=O	2-cloro-fenilo	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{20}Cl_2FN_5O_5$	560,08	560,1
67	-OH	=O	3-cloro-fenilo	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{20}Cl_2FN_5O_5$	560,08	559,6

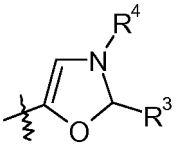
64. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
65. Ácido ('R)-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(4-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]tnazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
66. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(2-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico
67. Ácido *(R)*-3-{N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-[1-(3-cloro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]-hidrazino}-2-hidroxi-propiónico



Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
68	-OH	$-CH_3$	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{21}ClFN_5O_4$	498,13	498,2
69	-OH	Cl	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{18}Cl_2FN_5O_4$	518,07	518,0
70	$-OCH_2CH_3$	Cl	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{25}H_{22}Cl_2FN_5O_4$	546,10	546,2
71	$-OCH-(CH_3)_2$	Cl	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{26}H_{24}Cl_2FN_5O_4$	560,12	560,2
72	$-OCH_2CH-(CH_3)_2$	Cl	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{27}H_{26}Cl_2FN_5O_4$	574,13	574,0
73	-OH	F	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{18}ClF_2N_5O_4$	502,10	502,2

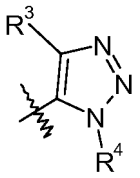
68. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(7-metil-3H-benzotriazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
69. Ácido *(R)*-3-[N'-(7-cloro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
70. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N'-(7-cloro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
71. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N'-(7-cloro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

72. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N'-(7-cloro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
73. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(7-fluoro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

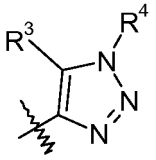
Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
74	-OH	=O	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{17}ClFN_3O_6$	450,08	450,0

74. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

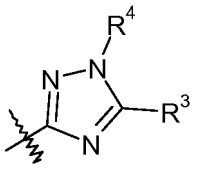
Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
75	-OH	H	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{19}H_{17}ClFN_5O_4$	434,10	434,2

75. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

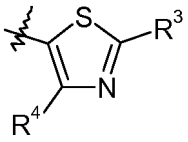
Ej.	R1	R3	R4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
76	-OH	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{19}H_{17}ClFN_5O_5$	450,09	450,2
77	$-OCH_2CH_3$	H	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{21}H_{21}ClFN_5O_4$	462,13	462,2
78	$-OCH-(CH_3)_2$	H	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{22}H_{23}ClFN_5O_4$	476,14	476,2
79	$-OCH_2-CH-(CH_3)_2$	H	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{23}H_{25}ClFN_5O_4$	490,16	490,2
80	-OH	H	-OH	2	2'-Me, 5'-Cl	$C_{20}H_{20}ClN_5O_5$	446,12	446,2
81	-OH	H	-OH	2	3', 5'-diCl	$C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_5$	466,06	466,2

76. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
77. Éster etílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
78. Éster isopropílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
79. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
80. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
81. Ácido *(R)*-3-[N-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
82	-OH	Cl	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{19}H_{16}Cl_2FN_5O_4$	468,06	468,0

82. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(5-cloro-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

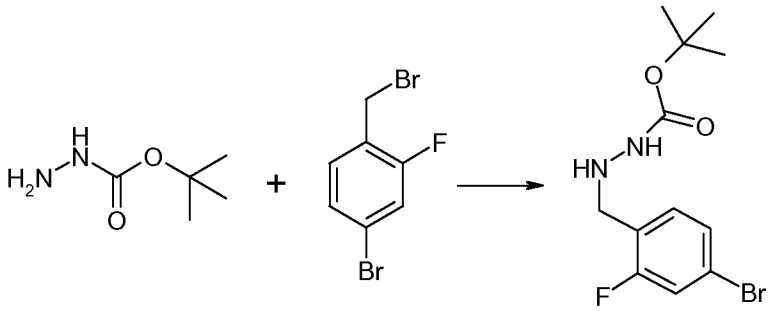
$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R^1	R^3	R^4	b	R^6	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
							calculado	encontrado
83	-OH	-OH	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{17}ClFN_3O_5S$	466,06	466,0
84	$-OCH_2CH-(CH_3)_2$	-OH	H	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{24}H_{25}ClFN_3O_5S$	522,12	522,4

83. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxi-tiazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
84. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(2-hidroxi-tiazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

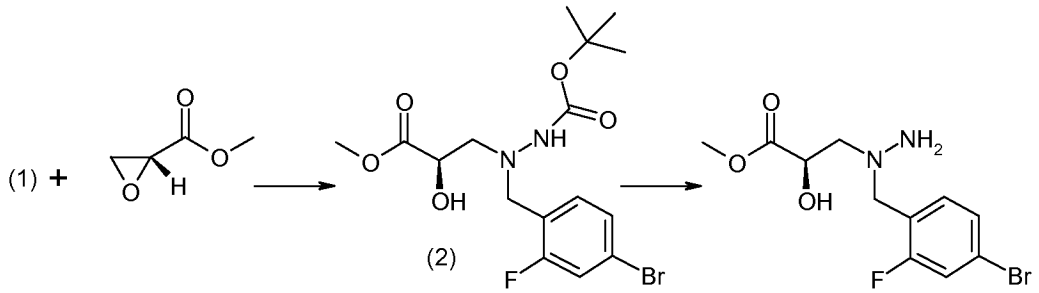
Preparación 10

Éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-hidrazinol-2-hidroxi-propiónico



(1)

Se disolvieron bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (5,0 g, 19 mmol) y DIPEA (3,3 ml, 18,7 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió carbazato de *t*-butilo (7,4 g, 56,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró parcialmente, después el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después, la fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto 1 (4,7 g).

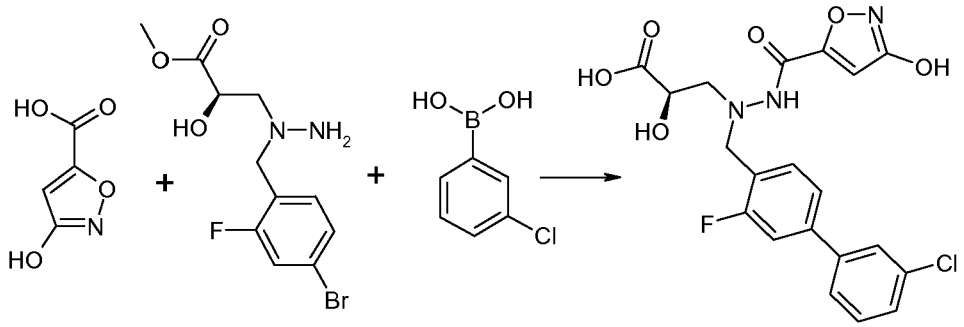


Se disolvió el compuesto 1 (1,9 g, 6,3 mmol) en alcohol isopropílico (30 ml). Se añadió *(R)*-glicidato de metilo (3,3 ml, 37,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 90 ºC hasta que la reacción se completó (~2 días). La mezcla se concentró para producir el compuesto 2 (4,7 g).

Se disolvió el compuesto 2 en EtOH y HCl 4 N en dioxano en una proporción y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se concentró para producir el compuesto del título (330 mg).

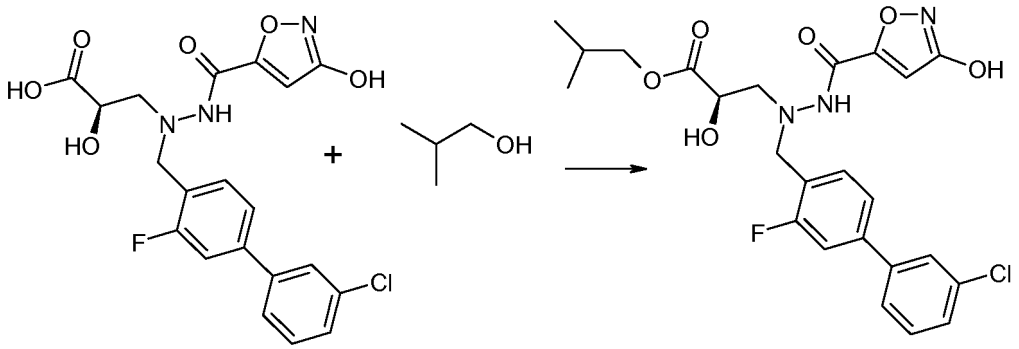
Ejemplo 9

A. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



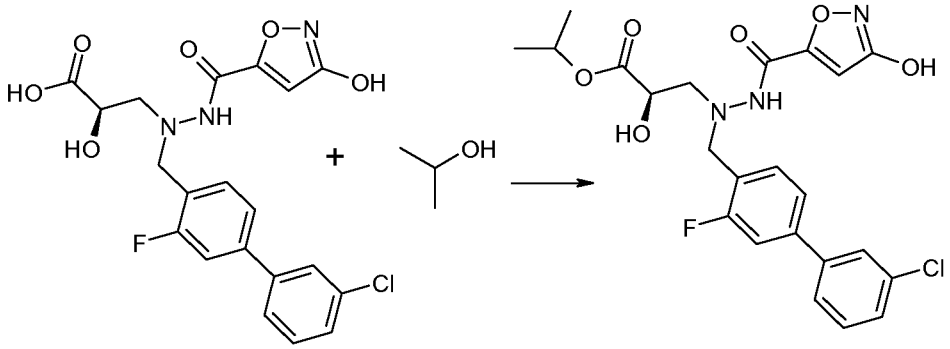
Se combinó el ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (24,1 mg, 186 µmol) con HATU (70,9 mg, 186 µmol) en DMF (2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (54 µl, 311 µmol) y éster metílico del ácido *(R)*-3-[N-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (50 mg, 0,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se concentró. Se añadieron ácido 3-clorofenenilborónico (43,8 mg,280 µmol), K_2CO_3 (65 mg, 467 µmol), EtOH (0,8 ml) y agua (0,2 ml), seguido de SilicaCat®Pd(0) (cargando 0,09 mmol/g; 121 mg, 11 µmol). La mezcla se calentó a 120 ºC hasta que la reacción se completó (10 minutos). La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (9,7 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{17}ClFN_3O_6$, 450,08; encontrado 450,2.

B. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxipropiónico



Se disolvió ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (75 mg, 0,2 mmol) en alcohol isobutílico (3 ml, 30 mmol) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~3 horas), después se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (26 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{25}ClFN_3O_6$, 506,14; encontrado 506.

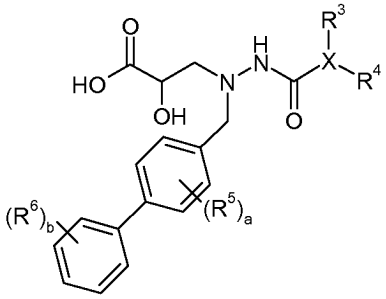
C. Éster isobutílico del ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-hidrazinol-2-hidroxipropiónico

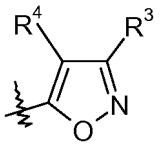


Se disolvió el ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (75 mg, 0,2 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml, 20 mmol) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~3 horas), después se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal TFA (20 mg; pureza del 95 %). EM *m/z* $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{23}ClFN_3O_6$, 492,13; encontrado 492,2.

Ejemplo 10

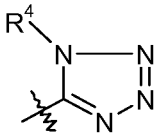
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos que tienen la siguiente fórmula se prepararon, tanto como el compuesto precursor o en forma de una sal TFA:



-XR^{3}R^4 = 

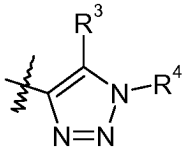
Ej.	R^3	R^4	a	R^5	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
								calculado	encontrado
1	-OH	H	1	3-F	0	-	$C_{20}H_{18}FN_3O_6$	416,12	416,7
2	-OH	H	1	3-CN	1	3'-Cl	$C_{21}H_{17}ClN_4O_6$	457,08	457,4
3	-OH	H	1	2-Cl	1	3'-Cl	$C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_6$	466,05	466,2
4	-OH	H	1	3-F	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{16}ClF_2N_3O_6$	468,07	468,2
5	-OH	H	1	3-F	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{16}ClF_2N_3O_6$	468,07	468,2
6	-OH	H	1	2-F	1	3'-Cl	$C_{20}H_{17}ClFN_3O_6$	450,08	450,2
7	-OH	H	1	3-Cl	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{16}Cl_2FN_3O_6$	484,04	484,4

1. Ácido *(R)*-3-[N-(3-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
2. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-ciano-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
3. Ácido *(R)*-3-[N-(2,3'-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
4. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-3,2'-difluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
5. Ácido *(R)*-3-[N-(5'-cloro-3,2'-difluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
6. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-2-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
7. Ácido *(R)*-3-[N-(3,5'-Dicloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

-XR^{3}R^4 = 

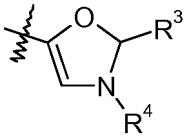
Ej.	R3	R4	a	R^5	b	R^6	Fórmula	EM *m/z:* $[M+H]^+$	
								calculado	encontrado
8	ausente	H	1	3-F	1	3'-Cl	$C_{18}H_{16}ClFN_6O_4$	435,09	435,2

8. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

-XR^{3}R^4 = 

Ej.	R^3	R^4	a	R^5	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
								calculado	encontrado
9	H	-OH	1	3-F	1	3'-Cl	$C_{19}H_{17}ClFN_5O_5$	450,09	450,2
10	H	-OH	1	3-Cl	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{19}H_{16}Cl_2FN_5O_4$	468,06	468,2
11	H	-OH	1	3-Cl	1	3'-Cl	$C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_4$	450,07	452,0

9. Ácido *(R)*-3-[N-(3'-cloro-3-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
10. Ácido *(R)*-3-[N-(3,5'-Dicloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico
11. Ácido *(R)*-3-[N-(3,3'-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico

$-XR^3R^4 =$ 

Ej.	R3	R4	a	R^5	b	R^6	Fórmula	EM *m/z*: $[M+H]^+$	
								calculado	encontrado
12	=O	H	1	3-Cl	2	2'-F, 5'-Cl	$C_{20}H_{16}Cl_2FN_3O_6$	484,04	484,0

12. Ácido *(R)*-3-[N-(3,5'-dicloro-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-N'-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-propiónico (precursor)

ENSAYO 1

Ensayos *in vitro* para la cuantificación de las potencias del inhibidor (CI_{50}) en NEP humana y de rata, y ACE humana

Se determinaron las actividades inhibidoras de los compuestos en neprilisina humana y de rata (EC 3.4.24.11; NEP) y la enzima convertidora de la angiotensina humana (ACE) utilizando los ensayos *in vitro* descritos a continuación.

Extracción de la actividad de NEP de riñones de rata

Se preparó NEP de riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron los riñones completos en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se llevaron a un tampón de lisis frío en hielo (Triton X-114 al 1 %, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil) aminometano 50 mM (Tris) pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) en una relación de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Se homogeneizaron las muestras en hielo utilizando un molino de tejidos polytron manual. Se centrifugaron los homogenados a 1000 x g en un rotor de portatubos giratorio durante 5 minutos a 3 ºC. El aglomerado se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis frío en hielo y se incubó en hielo durante 30 minutos. A continuación se distribuyeron en capas las muestras (15-20 ml) en 25 ml de un tampón amortiguador frío en hielo (6 % p/v de sacarosa, pH 7,5 Tris 50 mM, NaCl 150 mM, 0,06 %, Triton X-114), calentado a 37 ºC durante 3-5 minutos y se centrifugaron a 1000 x g en un rotor de portatubos giratorio a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se eliminaron mediante aspiración, dejando un precipitado oleoso viscoso que contenía la fracción de membrana enriquecida. Se añadió glicerol a una concentración del 50 % y se almacenaron las muestras a -20 ºC. Se cuantificaron las concentraciones de proteínas utilizando un sistema de detección BCA con albumina de suero bovino (BSA) como patrón.

Ensayos de inhibición de enzimas

Se obtuvieron NEP humana recombinante y ACE humana recombinante comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN y 929-ZN, respectivamente). El sustrato del péptido fluorogénico Mca-D-Arg-Arg- Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros *et al.* (1997) Braz. J. Med. Biol. Res. 30:1157 -62; Anaspec, San Jose, CA) and Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo *et al.* (2000) Biochemistry 39:8519-8525; Bachem, Torrance, CA) se utilizaron en los ensayos de NEP y ACE respectivamente.

Los ensayos se llevaron a cabo en placas opacas blancas de 384 pocillos a 37 ºC utilizando los sustratos peptídicos fluorógenos a una concentración de 10 µM en tampón de ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, monolaurato de sorbitán en polietilenglicol al 0,01 % (Twee-20), $ZnSO_4$ 10 µM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01 %, $ZnSO_4$ 1 µM). Se utilizaron las enzimas respectivas a concentraciones que dieron como resultado la proteolisis cuantitativa de 1 µM de sustrato tras 20 minutos a 37 ºC.

Se evaluaron los compuestos de ensayo en el intervalo de concentraciones de 10 µM a 20 pM. Se añadieron los compuestos de ensayo a las enzimas y se incubaron durante 30 minutos a 37 ºC antes de iniciar la reacción mediante la adición de sustrato. Se terminaron las reacciones después de 20 minutos de incubación a 37 ºC mediante la adición de ácido acético glacial a una concentración final de 3,6 % (v/v).

Se leyeron las placas en un fluorómetro con longitudes de onda de excitación y emisión ajustadas a 320 nm y 405 nm, respectivamente. Se obtuvieron las constantes de inhibición mediante la regresión no lineal de los datos utilizando la ecuación (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

$$v = v_0 / [1 + (I / K')]$$

en la que v es la velocidad de reacción, v_0 es la velocidad de reacción sin inhibir, I es la concentración del inhibidor y K es la constante de inhibición aparente.

Los compuestos de la invención se sometieron a este ensayo y se encontró que tenían valores de pKj en la NEP humana de la siguiente forma. En general, ninguno de los compuestos profármacos no inhibió la enzima en este ensayo *in vitro*, o bien los productos no se sometieron a ensayo (n.d.) ya que no se esperaba actividad.

Ej.	pK_i		Ej.	pK_i
1	> 9,0		8-1	> 9,0
2-1	8,0-8,9		8-2	> 9,0
2-2	8,0-8,9		8-3	n.d.
2-3	8,0-8,9		8-4	8,0-8,9
2-4	7,0-7,9		8-5	8,0-8,9
2-5	7,0-7,9		8-6	8,0-8,9
2-6	8,0-8,9		8-7	8,0-8,9
2-7	7,0-7,9		8-8	> 9,0
2-8	8,0-8,9		8-9	> 9,0
2-9	8,0-8,9		8-10	n.d.
2-10	8,0-8,9		8-11	n.d.
2-11	8,0-8,9		8-12	n.d.
2-12	8,0-8,9		8-13	> 9,0
2-13	8,0-8,9		8-14	> 9,0
2-14	7,0-7,9		8-15	> 9,0
2-15	8,0-8,9		8-16	> 9,0
2-16	7,0-7,9		8-17	> 9,0
2-17	7,0-7,9		8-18	> 9,0
2-18	8,0-8,9		8-19	n.d.
2-19	8,0-8,9		8-20	n.d.
2-20	6,0-6,9		8-21	8,0-8,9

(continuación)

Ej.	pK_i		Ej.	pK_i
2-21	7,0-7,9		8-22	≥ 9,0
1	> 9,0		8-1	> 9,0
2-22	6,0-6,9		8-23	8,0-8,9
2-23	6,0-6,9		8-24	8,0-8,9
2-24	6,0-6,9		8-25	> 9,0
2-25	6,0-6,9		8-26	7,0-7,9
3A	n.d.		8-27	> 9,0
3B	> 9,0		8-28	7,0-7,9
3C	n.d.		8-29	8,0-8,9
3D	n.d.		8-30	> 9,0
3E	n.d.		8-31	> 9,0
3F	n.d.		8-32	> 9,0
3G	n.d.		8-33	8,0-8,9
3H	n.d.		8-34	8,0-8,9
31	n.d.		8-35	> 9,0
3J	n.d.		8-36	> 9,0
3K	> 9,0		8-37	n.d.
3L	n.d.		8-38	> 9,0
3 M	n.d.		8-39	> 9,0
4-1	8,0-8,9		8-40	> 9,0
4-2	8,0-8,9		8-41	> 9,0
4-3	8,0-8,9		8-42	> 9,0
4-4	> 9,0		8-43	> 9,0
4-5	> 9,0		8-44	> 9,0
4-6	n.d.		8-45	> 9,0
4-7	n.d.		8-46	n.d.
4-8	n.d.		8-47	8,0-8,9
4-9	8,0-8,9		8-48	8,0-8,9
4-10	8,0-8,9		8-49	> 9,0
4-11	> 9,0		8-50	> 9,0
4-12	> 9,0		8-51	8,0-8,9
4-13	> 9,0		8-52	8,0-8,9
4-14	> 9,0		8-53	8,0-8,9

(continuación)

Ej.	pK_i		Ej.	pK_i
4-15	> 9,0		8-54	8,0-8,9
4-16	> 9,0		8-55	8,0-8,9
4-17	> 9,0		8-56	8,0-8,9
4-18	> 9,0		8-57	8,0-8,9
4-19	8,0-8,9		8-58	> 9,0
4-20	8,0-8,9		8-59	> 9,0
1	> 9,0		8-1	> 9,0
4-21	8,0-8,9		8-60	> 9,0
4-22	> 9,0		8-61	n.d.
4-23	> 9,0		8-62	n.d.
4-24	8,0-8,9		8-63	n.d.
4-25	> 9,0		8-64	> 9,0
4-26	8,0-8,9		8-65	8,0-8,9
4-27	8,0-8,9		8-66	8,0-8,9
4-28	7,0-7,9		8-67	≥ 9,0
4-29	≥ 9,0		8-68	8,0-8,9
4-30	8,0-8,9		8-69	> 9,0
4-31	8,0-8,9		8-70	n.d.
4-32	8,0-8,9		8-71	n.d.
4-33	n.d.		8-72	n.d.
4-34	> 9,0		8-73	> 9,0
4-35	> 9,0		8-74	> 9,0
4-36	7,0-7,9		8-75	> 9,0
4-37	7,0-7,9		8-76	> 9,0
4-38	> 9,0		8-77	n.d.
4-39	8,0-8,9		8-78	n.d.
4-40	8,0-8,9		8-79	n.d.
4-41	8,0-8,9		8-80	> 9,0
4-42	8,0-8,9		8-81	7,0-7,9
5-1	8,0-8,9		8-82	> 9,0
5-2	7,0-7,9		8-83	> 9,0
5-3	8,0-8,9		8-84	n.d.
5-4	> 9,0		9A	> 9,0

(continuación)

Ej.	pK_i		Ej.	pK_i
5-5	8,0-8,9		9B	n.d.
5-6	8,0-8,9		9C	n.d.
5-7	8,0-8,9		10-1	8,0-8,9
5-8	8,0-8,9		10-2	8,0-8,9
5-9	8,0-8,9		10-3	> 9,0
5-10	8,0-8,9		10-4	> 9,0
6A	> 9,0		10-5	> 9,0
6B	n.d.		10-6	> 9,0
6C	n.d.		10-7	> 9,0
6D	n.d.		10-8	8,0-8,9
7A	> 9,0		10-9	> 9,0
1	> 9,0		8-1	> 9,0
7B	n.d.		10-10	≥ 9,0
7C	n.d.		10-11	≥ 9,0
7D	n.d.		10-12	n.d.
n.d. =no determinado				

ENSAYO 2

Ensayo farmacodinámico (PD) de la actividad de ACE y NEP en ratas anestesiadas

Se anestesiaron ratas Sprague Dawley macho normotensivas con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Una vez anestesiadas, se canularon con catéteres la vena yugular, la arteria carótida (tubería de PE 50) y la vejiga (tubería de PE 50 cónica) y se realizó una traqueotomía (aguja de teflón, calibre de tamaño 14) para facilitar la respiración espontánea. A continuación se permitió a los animales un periodo de estabilización de 60 minutos y se mantuvo infundido de forma continua con 5 ml/kg/h de solución salina (0,9 %) a su través, para mantenerlas hidratadas y asegurar la producción de orina. La temperatura corporal se mantuvo a lo largo del experimento mediante el uso de una manta calefactora. Al final del periodo de estabilización de 60 minutos, se sometió a los animales a dosificación por vía intravenosa (i.v.) con dos dosis de AngI (1,0 µg/kg, para la actividad del inhibidor de ACE) con 15 minutos de separación. En los 15 minutos posteriores a la segunda dosis de AngI, los animales se trataron con vehículo o compuesto de ensayo. Cinco minutos después, los animales se trataron adicionalmente con una inyección de bolo i.v. de péptido natriurético auricular (ANP; 30 mg/kg). Se inició inmediatamente la recogida de orina (en tubos eppendorf prepesados) tras el tratamiento con ANP y continuó durante 60 minutos. A los 30 y 60 minutos de la recogida de orina, se volvió a estimular a los animales con AngI. Se llevaron a cabo medidas de la tensión arterial utilizando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Se congelaron las muestras de orina a -20 ºC hasta que se utilizaron para el ensayo de GMPc. Se determinaron las concentraciones de GMPc mediante ensayo inmunoenzimático utilizando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, Nº de Cat. Nº 901-013). Se determinó gravimétricamente el volumen de orina. Se calculó la salida de GMPc urinaria como el producto de la salida de orina y de la concentración de GMPc de orina. Se evaluó la inhibición de ACE cuantificando el % de inhibición de la respuesta presora a AngI. Se evaluó la inhibición de NEP cuantificando la potenciación de la elevación inducida por ANP en la salida de GMPc urinaria.

ENSAYO 3

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

Se permitió a ratas espontáneamente hipertensas (SHR, de 14-20 semanas de edad) un mínimo de 48 horas de aclimatación tras la llegada al sitio del ensayo con acceso libre a agua y alimento. Para el registro de la tensión

arterial, se implantó quirúrgicamente a estos animales radiotransmisores de pequeños roedores (unidad de telemetría; Modelos DSI TA11PA-C40 o C50-PXT, Data Science Inc., EE.UU.). La punta del catéter conectada al transmisor se insertó en la aorta descendente por encima de la bifurcación ilíaca y se aseguró en su lugar con adhesivo para tejido. El transmisor se mantuvo intraperitonealmente y se aseguró a la pared abdominal cerrando a la vez la incisión abdominal con una sutura no absorbible. La piel externa se cerró con sutura y grapas. Se permitió a los animales recuperarse con cuidados postoperatorios adecuados. En el día del experimento, los animales en sus jaulas se colocaron en la parte superior de las unidades receptoras de telemetría para aclimatarlos al entorno de ensayos y se registró el valor inicial. Después de al menos 2 horas se tomó la medida del valor inicial, a continuación se dosificó a los animales vehículo o compuesto de ensayo y se continuó con la medida de la tensión arterial 24 horas después de la dosis. Se registraron los datos de forma continua durante la totalidad del estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se almacenaron como señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos son la tensión arterial (sistólica, diastólica y tensión arterial promedio) y la frecuencia cardiaca.

ENSAYO 4

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

Se permitió a ratas CD (machos, adultos, de 200-300 gramos, Charles River Laboratories, EE.UU.) un mínimo de 48 horas de aclimatación tras la llegada al sitio de ensayo antes de colocarlas con una dieta con una concentración elevada de sal. Una semana después del inicio de una dieta con una concentración elevada de sal (8 % en alimento o 1 % de NaCl en agua de grifo), se implantó un aglomerado de acetato de desoxicorticoesterona (DOCA) (100 mg, con un tiempo de liberación de 90 días, Innovative Research of America, Sarasota, FL) por vía subcutánea y se realizó una nefrectomía unilateral. En este momento, se implantaron quirúrgicamente a los animales radiotransmisores para pequeños roedores para la medida de la tensión arterial (véase Ensayo 3 para los detalles). Se permitió a los animales recuperarse con cuidados postoperatorios adecuados. El diseño del estudio, el registro de datos, y los parámetros medidos son similares a los descritos para el Ensayo 3.

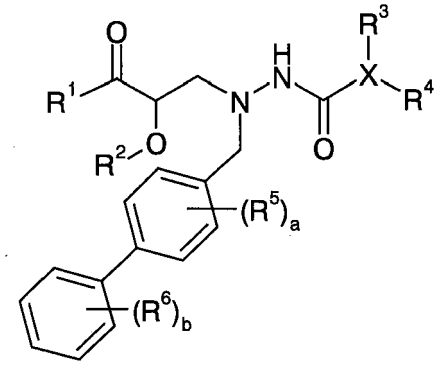
ENSAYO 5

Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo de hipertensión de ratas Dahl/SS conscientes

Se utilizaron ratas sensibles a la sal Dahl (Dahl/SS, de 6-7 semanas de edad procedentes del Charles River Laboratory, EE.UU.) al menos 48 horas de aclimatación tras la llegada al sitio de ensayo antes de que se colocaran con una dieta con una concentración elevada de sal NaCl al 8 % (TD.92012, Harlan, EE.UU.) a continuación se implantaron quirúrgicamente radiotransmisores para pequeños roedores para la medida de la tensión arterial (véase Ensayo 3 para los detalles). Se permitió a los animales recuperarse con cuidados postoperatorios adecuados. En aproximadamente 4 a 5 semanas del inicio de la dieta con sal elevada, se espera que estos animales se vuelvan hipertensos. Una vez que se confirmó el nivel de hipertensión, se utilizaron estos animales para el estudio a la vez que se continuó con la dieta con sal elevada para mantener su nivel de hipertensión. El diseño del estudio, el registro de datos, y los parámetros medidos son similares a los descritos en el Ensayo 3.

REIVINDICACIONES

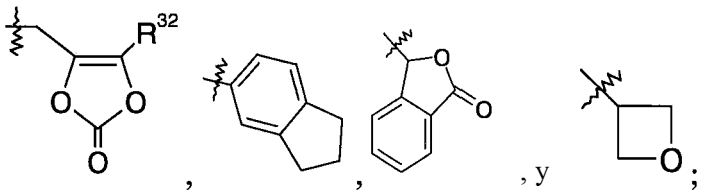
1. Un compuesto de fórmula I:



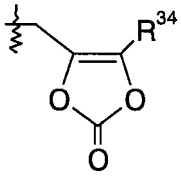
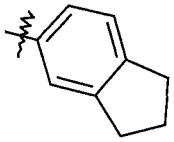
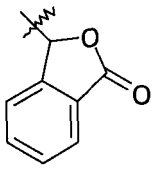
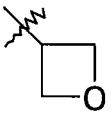
(I)

en la que:

R^1 es $-OR^7$;
R^2 es H;
X es seleccionado entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridazina, pirimidina y piridiltriazol;
R^3 está ausente o es seleccionado entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; $-NH_2$; -alquilo C_{1-6}; $-CF_3$; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquileno C_{0-2} O-alquilo C_{1-6}; $-C(O)R^{20}$; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; =O; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazol opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2$-morfolinilo; y R^3, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono;
R^4 está ausente o es seleccionado entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-$COOR^{35}$; $-CH_{20}C(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH_3$; $-CH_2OP(O)(OH)_2$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-SCF_3$; y R^4, cuando está presente, está unido a un átomo de nitrógeno o de carbono;
o R^3 y R^4 son tomados conjuntamente para formar -fenilen-O-$(CH_2)_{1-3}$- o -fenilen-OCH_2-CHOH-CH_2-; a es 0 o 1;
R^5 es seleccionado entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y -CN;
b es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R^6 es seleccionado independientemente entre halo, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$;
R^7 es seleccionado entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}-, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{10}$, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{31}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}; -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6};

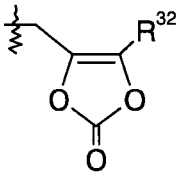
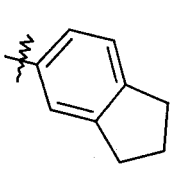
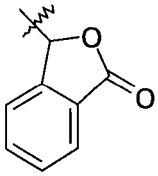
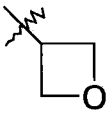


R^{10} es seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, $-NR^{12}R^{13}$, $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$, $-CH[CH(CH_3)_2]$-NHC(O)O-alquilo C_{1-6} y $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{12} y R^{13} son seleccionados independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo; o R^{12} y R^{13} son tomados conjuntamente como $-(CH_2)_{3-6}$-, $-C(O)-(CH_2)_3$- o $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$-; y R^{31} es seleccionado entre –O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo y $-NR^{12}R^{13}$;
R^{32} es -alquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10};
R^{20} es seleccionado entre H y -alquilo C_{1-6};
R^{21} y R^{35} son seleccionados independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, -alquilen C_{1-6}-$OC(O)R^{25}$; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-$C(O)R^{33}$, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},

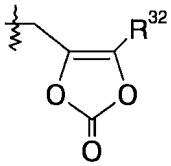

;

,

, y

;

R^{25} es seleccionado entre -alquilo C_{1-6}-, -O-alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, -O-cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, -O-fenilo, -$NR^{27}R^{28}$, -CH[CH(CH_3)$_2$]-NH_2, -CH[CH(CH_3)$_2$]-NHC(O)O-alquilo C_{1-6} y -CH(NH_2)CH_2COOCH_3; R^{27} y R^{28} son seleccionados independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo; o R^{27} y R^{28} son tomados conjuntamente como -(CH_2)$_{3-6}$-, -C(O)-(CH_2)$_3$- o -(CH_2)$_2$O(CH_2)$_2$-; R^{33} es seleccionado entre –O-alquilo C_{1-6}, -O-bencilo y -$NR^{27}R^{28}$; y R^{34} es -alquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-10};
R^{22} y R^{23} son seleccionados independientemente entre H, -alquilo C_{1-6}, -CH_2COOH, -(CH_2)$_2$OH; -(CH_2)$_2$$OCH_3$, -($CH_2$)$_2$$SO_2NH_2$, -($CH_2$)$_2$ N(CH_3)$_2$, -alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7} y -(CH_2)$_2$-imidazolilo; o R^{22} y R^{23} son tomados conjuntamente para formar un –heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH o -$CONH_2$; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
R^{24} es seleccionado entre -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{0-1}-O-alquilo C_{1-6}; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH_3; y -heteroarilo C_{1-9}; y
R^{36} es seleccionado entre H, -CH(CH_3)$_2$, fenilo y bencilo;
en la que cada grupo alquilo en R^1, R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor; y;
en la que el engarce metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6} o ciclopropilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la Reivindicación 1, en el que R^7 es seleccionado entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -[(CH_2)$_2$O]$_{1-3}$$CH_3$, -alquilen C_{1-6}-OC(O)R^{10}, -alquilen C_{1-6}-$NR^{12}R^{13}$, -alquilen C_{1-6}-C(O)R^{31}, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},


,

,

, y

.

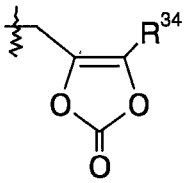
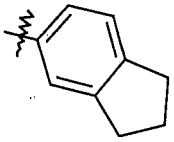
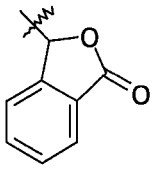
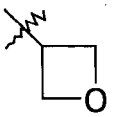
3. El compuesto según la Reivindicación 1, en el que R^7 es seleccionado entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, y


;

en la que R^{32} es -alquilo C_{1-6}; y en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor.

4. El compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 está ausente o es seleccionado entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH;
NH_2; -alquilo C_{1-6}; -CF_3; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{1-2}-O-alquilo C_{1-6}; -C(O)R^{20}; -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; -C(O)$NR^{22}R^{23}$; -NHC(O)R^{24}; =O; -NO_2; -C(CH_3)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre
halo, -OH, -CF_3, -OCH_3, -NHC(O)CH_3 y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y -CH_2-morfolinilo; y R^{21} es H.

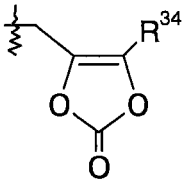
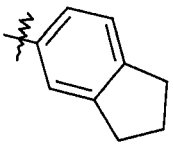
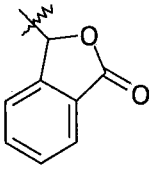
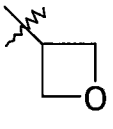
5. El compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es -alquilen C_{0-1}-$COOR^{21}$; y R^{21} es seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -[(CH_2) $_2$O]$_{1-3}$$CH_3$, -alquilen C_{1-6}-OC(O)R^{25}; -alquilen C_{1-6}-$NR^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-C(O)R^{33}, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6},


; 
, 
, y 
.

6. El compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 está ausente o es seleccionado entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; -C(O)R^{20}; -alquilen C_{0-1}-COOR^{21}; -C(O)N$R^{22}R^{23}$; -NHC(O)R^{24}; =O; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH y -OCH_3; piridinilo; y pirazinilo; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} es H; R^{22} es H o -alquilo C_{1-6}; R^{23} es seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_2$OH, -$(CH_2)_2OCH_3$, -$(CH_2)_2SO_2NH_2$ y –alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} son tomados conjuntamente para formar un –heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo u -OH, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; y R^{24} es fenilo sustituido con -OCH_3.

7. El compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 está ausente o es seleccionado entre H; -OH; -alquilo C_{1-6}; -alquilen C_{1-2}-COOR35;-$CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$, -$CH_2CH(OH)CH_2OH$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOR^{35}, -OCH_3, -OCF_3, y -SCF_3; y R^{35} es H.

8. El compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 es seleccionado entre -$OCH_2OC(O)CH_3$; -$CH_2OP(O)(OH)_2$; -alquilen C_{1-2}-COOR^{35}; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -COOR^{35}; en el que R^{35} es seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}, -cicloalquilo C_{3-7}, -$[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ -alquilen C_{1-6}-OC(O)R^{25}; -alquilen C_{1-6}-N$R^{27}R^{28}$, -alquilen C_{1-6}-C(O)R^{33}, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, -alquilen C_{1-6}-SO_2-alquilo C_{1-6}-,

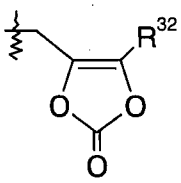

; 
, 
, y 
.

9. El compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 es seleccionado entre H; -OH; -alquilen C_{1-2}-COOR^{35}; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo y -OCH_3; y R^{35} es H.

10. El compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en el que a es 0; o a es 1 y R^5 es seleccionado entre halo y -CN.

11. El compuesto según en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en el que b es 0; o b es 1 y R^6 es seleccionado entre Cl, F, -OH, -CH_3, -OCH_3 y -CF_3; o b es 2 y cada R^6 es independientemente halo, -OH, -CH_3 o -OCH_3; o b es 3 y cada R^6 es independientemente halo o -CH_3.

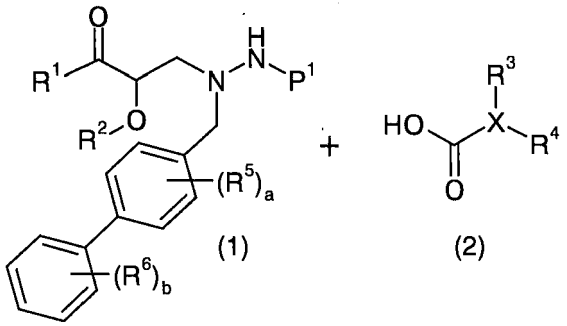
12. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que R^3 está ausente o es seleccionado entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; -C(O)R^{20}; -alquilen C_{0-1}-COOR^{21}; -C(O)N$R^{22}R^{23}$; -NHC(O)R^{24}; =O; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH y -OCH_3; piridinilo; y pirazinilo; R^4 es seleccionado entre H; -OH; -alquilen C_{1-2}-COOR^{35}; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo y -OCH_3; a es 0; o a es 1 y R^5 es seleccionado entre halo y -CN; b es 0; o b es 1 y R^6 es seleccionado entre Cl, F, -OH, -CH_3, -OCH_3 y -CF_3; o b es 2 y cada R^6 es independientemente halo, -OH, -CH_3 o -OCH_3; o b es 3 y cada R^6 es independientemente halo o -CH_3; R^7 es seleccionado entre H, -alquilo C_{1-8}, -alquilen C_{1-3}-arilo C_{6-10}, -alquilenmorfolinilo C_{0-6}, y


;

R^{32} es -alquilo C_{1-6}; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} es H; R^{22} es H o -alquilo C_{1-6}; R^{23} es seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_2OH$, -$(CH_2)_2OC$ -$(CH_2)_2SO_2NH_2$, y –alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} son tomados conjuntamente para formar un –heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo u -OH, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R^{24} es fenilo sustituido con -OCH_3; y R^{35} es H; y en el que cada grupo alquilo en R^1 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor.

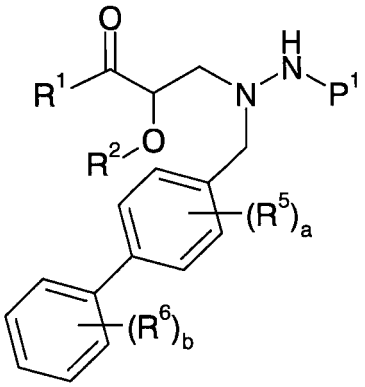
13. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que X es seleccionado entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridazina y pirimidina; R^3 está ausente o es seleccionado entre H; halo; -alquilen C_{0-5}-OH; -alquilo C_{1-6}; -cicloalquilo C_{3-7}; -alquilen C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}; -C(O)R^{20}; -alquilen C_{0-1}-COOR^{21}; -C(O)N$R^{22}R^{23}$; -NHC(O)R^{24}; =O; fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH y -OCH_3; piridinilo; y pirazinilo; R^4 es seleccionado entre H, -OH y fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; a es 0; o a es 1 y R^5 es halo; b es 0; o b es 1 y R^6 es halo o -CH_3; o b es 2 y cada R^6 es independientemente halo, -OH, -CH_3, o -OCH_3; R^{20} es -alquilo C_{1-6}; R^{21} es H; R^{22} es -alquilo C_{1-6}; R^{23} es -alquilo C_{1-6} o –alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-7}; o R^{22} y R^{23} son tomados conjuntamente para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado opcionalmente sustituido con halo u -OH; y R^{24} es fenilo sustituido con -OCH_3.

14. Un procedimiento de preparación de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, que comprende la etapa de acoplamiento de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:



para producir un compuesto de fórmula I; en la que P^1 es H o un grupo amino protector seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y en el que el procedimiento comprende además la desprotección del compuesto de fórmula 1 cuando P^1 es un grupo amino protector.

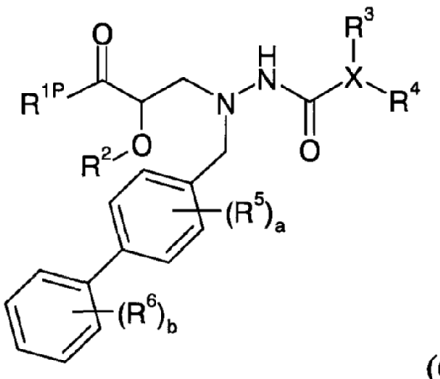
15. Un intermedio útil en la síntesis de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, que tiene fórmula 1:



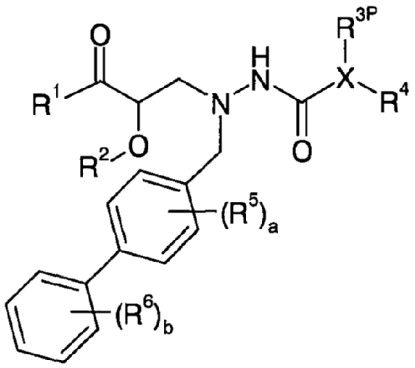
(1),

en la que P^1 es H o un grupo amino protector seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; o una sal del mismo.

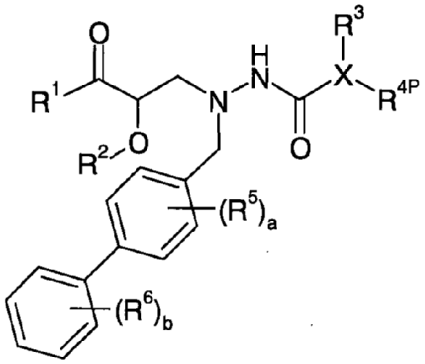
16. Un procedimiento de preparación de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, que comprende la etapa de desprotección de un compuesto seleccionado entre:



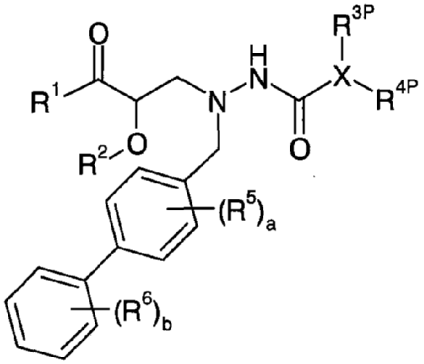
(6),



(7),



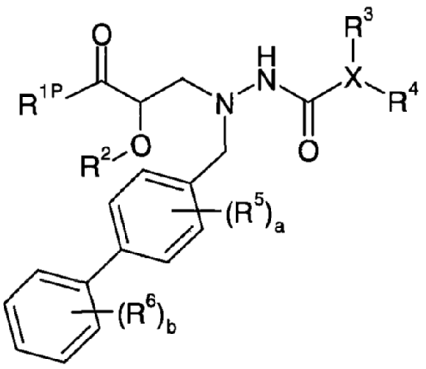
(8), y



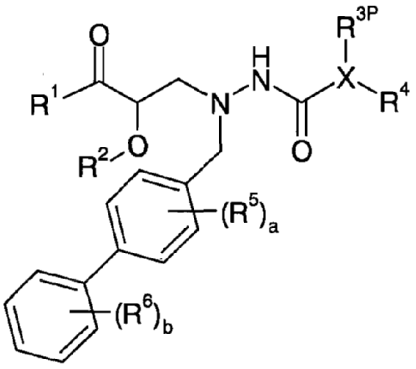
(9),

o una sal del mismo; en las que R^{1P} es -O-P^3; R^{3P} es seleccionado entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -alquilen C_{0-1}-COO-P^3 y fenilo sustituido con -O-P^4; R^{4P} es seleccionado entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^3 es un grupo protector carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; y P^4 es un grupo protector hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo.

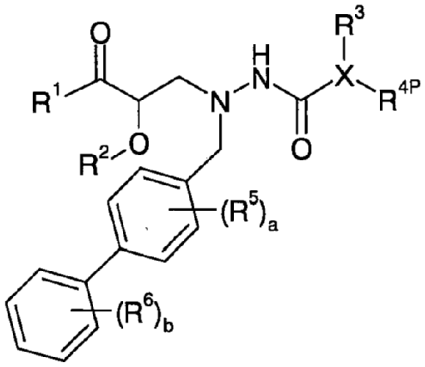
17. Un intermedio útil en la síntesis de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, seleccionado entre:



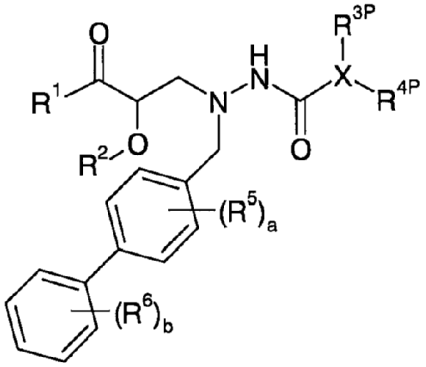
(6),



(7),



(8), y



(9),

o una sal del mismo; en las que R^{1P} es -O-P^3; R^{3P} es seleccionado entre -alquilen C_{0-5}-O-P^4, -alquilen C_{0-1}-COO-P^3 y fenilo sustituido con -O-P^4; R^{4P} es seleccionado entre -O-P^4; -alquilen C_{1-2}-COO-P^3; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P^3; P^3 es un grupo protector carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; y P^4 es un grupo protector hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6}, trialquilsililo C_{1-6}, -alcanoílo C_{1-6}, benzoílo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un transportador farmacéuticamente aceptable, y que comprende opcionalmente además un agente terapéutico seleccionado entre antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor α-adrenérgico, antagonistas del receptor β_1 adrenérgico, agonistas del receptor β_2 adrenérgico, antagonistas del receptor β-adrenérgico/antagonistas del receptor α_1 de acción doble, descomponedores avanzados de productos finales de la glicación, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de la aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina e inhibidores de la enzima neprilisina convertidora de la angiotensina con acción doble, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de la angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT_1 y antagonistas del receptor AT_1 de acción doble/inhibidores de la neprilisina y bloqueantes multifuncionales del receptor de la angiotensina, antagonistas del receptor de la bradiquinina, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de la endotelina, antagonistas del receptor de la endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, inhibidores de la recaptación de la monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de aclaramiento de los péptidos natriuréticos, inhibidores de la neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil d-aspartato, agonistas de los receptores opiáceos, inhibidores de la fosfodiesterasa, análogos de las prostaglandinas, agonistas del receptor de la prostaglandina, inhibidores de la renina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueadores de los canales de calcio, estimuladores y activadores de la guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de la vasopresina, y sus combinaciones.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en la que el agente terapéutico es un antagonista del receptor AT_1.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en terapia.

21. Un compuesto según la reivindicación 20, para su uso en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal.

22. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal.