

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 381**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 249/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4245</b>	(2006.01)
<b>C07D 263/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)
<b>C07D 271/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 271/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/32</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 285/08</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 307/68</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/341</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/421</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2012 E 12738473 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2736888**

54 Título: **Derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**26.07.2011 EP 11305971**

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

**18.02.2016**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**RUF, SVEN;  
PERNERSTORFER, JOSEF;  
SADOWSKI, THORSTEN;  
HORSTICK, GEORG;  
SCHREUDER, HERMAN;  
BUNING, CHRISTIAN y  
WIRTH, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

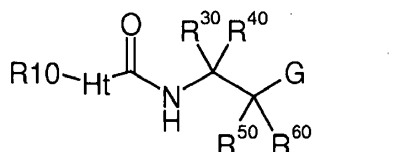
**ES 2 560 381 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico y su uso como productos farmacéuticos

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



en la que Ht, G, R<sup>10</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>50</sup> y R<sup>60</sup> tienen los significados que se indican a continuación, que son compuestos farmacéuticamente activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La catepsina A (EC = 3.4.16.5; símbolo de gen CTSA) es una proteasa conocida también como carboxipeptidasa A lisosómica o proteína protectora. Pertenece a una familia de serina carboxipeptidasas que contiene sólo otros dos representantes en mamíferos, serina carboxipeptidasa inducible por retinoide y proteína de tipo carboxipeptidasa vitelogénica. Dentro de la célula, la catepsina A reside en lisosomas donde forma un complejo de alto peso molecular con beta-galactosidasa y neuraminidasa. La interacción de la catepsina A con estas glicosidasas es esencial para su direccionamiento correcto al lisosoma y las protege de la proteólisis dentro del lisosoma. Una deficiencia de catepsina A debida a diversas mutaciones en el gen *ctsa* conduce a una deficiencia secundaria de beta-galactosidasa y neuraminidasa que se manifiesta como el trastorno de almacenamiento lisosómico recesivo autosómico galactosialidosis (véase A. d'Azzo et al., en "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). La mayoría de mutaciones identificadas en *ctsa* son mutaciones de sentido erróneo que afectan al plegamiento o la estabilidad de la proteína. Se mostró que ninguna de ellas ocurre en el sitio activo de la enzima (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Por consiguiente, el trastorno de almacenamiento lisosómico puede corregirse con mutantes de catepsina A catalíticamente inactivos (N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). Por lo tanto, la función estructural de la catepsina A se puede separar de su actividad catalítica. Esto también se subraya por la observación de que a diferencia de lo observado en ratones deficientes en el gen *ctsa*, los ratones que llevan una mutación catalíticamente inactivante en el gen *ctsa* no desarrollan signos de la enfermedad humana galactosialidosis (R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyran-tepe et al., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

La catepsina A presenta actividad carboxipeptidasa a pH ácido y actividades desamidasa y esterasa a pH neutro contra diversos péptidos bioactivos de origen natural. Los estudios in vitro han indicado que la catepsina A convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la bradisinina en bradisinina 1-8, que es el ligando del receptor de bradisinina B1. Hidroliza la endotelina-1, neurocinina y oxitocina, y desamida la sustancia P (véase M. Hiraiwa, Cell. Mol. Life Sci. 56 (1999), 894-907). Se ha detectado una alta actividad de catepsina A en orina, lo que sugiere que es responsable de la degradación de bradisinina tubular (M. Saito et al., Int. J. Tiss. React. 17 (1995), 181-190). Sin embargo, la enzima también puede liberarse de las plaquetas y linfocitos y se expresa en células presentadoras de antígeno en las que podría estar implicada en el procesamiento del antígeno (W. L. Hanna et al., J. Immunol. 153 (1994), 4663-4672; H. Ostrowska, Thromb. Res. 86 (1997), 393-404; M. Reich et al., Immunol. Lett. (en línea 30 de noviembre de 2009)). La inmunohistoquímica de órganos humanos reveló una expresión prominente en las células de los túbulos renales, células del epitelio bronquial, células de Leydig de los testículos y neuronas grandes del cerebro (O. Sohma et al., Pediatr. Neurol. 20 (1999), 210-214). Está regulada positivamente durante la diferenciación de monocitos en macrófagos (N. M. Stamatos et al., FEBS J. 272 (2005), 2545-2556). Aparte de funciones estructurales y enzimáticas, se ha demostrado que la catepsina A se asocia con la neuraminidasa y una beta-galactosidasa de corte y empalme alternativo para formar el complejo de receptor de laminina y elastina en la superficie celular expresado en fibroblastos, células de músculo liso, condroblastos, leucocitos y ciertos tipos de células cancerosas (A. Hinek, Biol. Chem. 377 (1996), 471-480).

Se ha demostrado la importancia de la catepsina A para la regulación de los niveles locales de bradisinina en modelos animales de hipertensión. La inhibición farmacológica de la actividad de la catepsina A aumentó los niveles renales de bradisinina e impidió el desarrollo de hipertensión inducida por sal (H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). Esto también pudo conseguirse por oligonucleótidos antisentido que reprimían la expresión de catepsina A (I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Además de en la hipertensión, se han demostrado efectos beneficiosos de la bradisinina en diversas enfermedades cardiovasculares adicionales y otras enfermedades (véase J. Chao et al., Biol. Chem. 387 (2006), 665-75; P. Madeddu et al., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3 (2007), 208-221). Por lo tanto, las indicaciones clave de los inhibidores de la catepsina A incluyen aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, hipertrofia cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción del ventrículo izquierdo, en particular disfunción del ventrículo izquierdo después de infarto de miocardio, enfermedades renales tales como

fibrosis renal, fallo renal e insuficiencia renal; enfermedades hepáticas tales como fibrosis hepática y cirrosis hepática, complicaciones de la diabetes tales como nefropatía, así como protección de órganos tales como el corazón y el riñón.

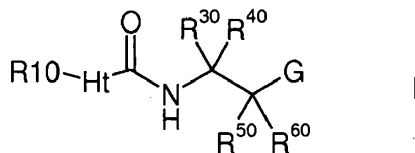
5 Como se ha indicado anteriormente, los inhibidores de la catepsina A pueden prevenir la generación del ligando bradicinina 1-8 del receptor de bradicinina B1 (M. Saito et al., *Int. J. Tiss. Reac.* 17 (1995), 181-190). Esto ofrece la oportunidad de usar inhibidores de catepsina A para el tratamiento del dolor, en particular el dolor neuropático, y la inflamación, como se ha demostrado para antagonistas de receptores de bradicinina B1 (véase F. Marceau et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 3 (2004), 845-852). Los inhibidores de la catepsina A pueden usarse adicionalmente como agentes antiplaquetarios como se ha demostrado para el inhibidor de catepsina A ebelactona B, un derivado de propiolactona, que suprime la agregación plaquetaria en animales hipertensos (H. Ostrowska et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 45 (2005), 348-353).

10 Además, al igual que otras serina proteasas tales como prostasina, elastasa o matriptasa, la catepsina A puede estimular el canal de sodio epitelial sensible a amilorida (ENaC) y de ese modo está implicada en la regulación de volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales (véase C. Planes et al., *Curr. Top. Dev. Biol.* 78 (2007), 23-46). De este modo, las enfermedades respiratorias pueden mejorar mediante el uso de inhibidores de catepsina A, tales como fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del aparato respiratorio y carcinoma pulmonar. La modulación de la catepsina A en el riñón podría usarse para promover la diuresis y de ese modo inducir un efecto hipotensor.

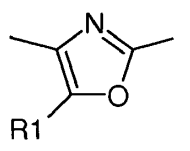
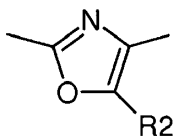
15 Además del compuesto mencionado anteriormente ebelactona B, se ha encontrado un efecto inhibitor sobre la catepsina A para ciertos derivados dipeptídicos de fenilalanina que se describen en el documento JP 2005/145839. Existe la necesidad de compuestos adicionales que inhiban la catepsina A y ofrezcan una oportunidad para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y enfermedades adicionales en las que interviene la catepsina A. La presente invención satisface esta necesidad de proporcionar los derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituido de la fórmula I que se definen a continuación.

25 Ya se han descrito ciertos compuestos en los que puede estar presente un resto de ácido 3-heteroarilamino-propiónico. Por ejemplo, en el documento WO 2006/076202 se describen derivados de amina, que modulan la actividad de receptores nucleares de esteroides, que llevan en el átomo de nitrógeno de la función amina un grupo heteroarilo y un grupo adicional que se define de manera muy general. En el documento US 2004/0072802 se describen derivados de beta-aminoácidos definidos de manera general que llevan un grupo acilo en el grupo beta-amino y son inhibidores de metaloproteasas de la matriz y/o factor de necrosis tumoral. En el documento WO 30 2009/080226 y WO 2009/080227, que se refieren a antagonistas del receptor de ADP plaquetario P2Y12 e inhiben la agregación plaquetaria, se describen derivados de ácido carboxílico sustituido con pirazoloilamino que, sin embargo, llevan adicionalmente un grupo derivado de ácido carboxílico en el átomo de carbono que lleva el grupo pirazoloilamino. En el documento WO 2004/056815 se describen otros compuestos sustituidos con pirazoloilamino, en los que el átomo de nitrógeno del grupo amino está conectado a un sistema anular y que son inhibidores de las 35 enzimas de la coagulación sanguínea factor Xa y/o factor VIIa. En los documentos WO2010/136493 y WO2011/011232 se describen derivados de oxazol.

40 Un objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



en la que Ht se escoge de la serie que consiste en



G es R<sup>71</sup>-O-C(O)-;

45 R<sup>1</sup> se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>s</sub>H<sub>2s</sub>-, Ar-C<sub>s</sub>H<sub>2s</sub>-, Ar-O, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>- y NC-; en los que s es un número entero escogido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

$R^2$  se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $CF_3$ , alquil ( $C_1-C_6$ )-O-, alquil ( $C_1-C_6$ )-S(O) $_m$ - y NC-;

$R^{10}$  se escoge de la serie que consiste en  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  es Ar;

- 5  $R^{30}$  se escoge de la serie que consiste en cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) y  $R^{32}-C_uH_{2u}$ -, en el que u es un número entero escogido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

10  $R^{32}$  se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y están enlazados vía un átomo de carbono anular, en el que el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), HO-, alquil ( $C_1-C_6$ )-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, alquil ( $C_1-C_6$ )-S(O) $_m$ -, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, alquil ( $C_1-C_4$ )-NH-S(O)<sub>2</sub>-, di(alquil ( $C_1-C_4$ ))N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-, alquil ( $C_1-C_6$ )-NH-, di(alquil ( $C_1-C_6$ ))N-, alquil ( $C_1-C_4$ )-C(O)-NH-, alquil ( $C_1-C_4$ )-S(O)<sub>2</sub>-NH- y NC-;

$R^{40}$  se escoge de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_4$ );

- 15  $R^{50}$  se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), HO- y alquil ( $C_1-C_6$ )-O-;

$R^{60}$  se escoge de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R^{71}$  es hidrógeno;

20 Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y están enlazados vía un átomo de carbono anular, en el que el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, alquil ( $C_1-C_6$ )-S(O) $_m$ -, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-,  $CF_3$  y NC-;

25 m, independientemente de cada uno de los otros números m, es un número entero escogido de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

en la que todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en flúor y alquilo ( $C_1-C_4$ );

en la que todos los grupos alquilo,  $C_5H_{12}$ ,  $C_uH_{2u}$ ,  $(CH_2)_x$  y  $(CH_2)_y$ , independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

30 Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes entre sí y en cada caso tienen cualquiera de los significados indicados, y pueden en cada caso ser iguales o diferentes de cualquier otro elemento. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

35 Los grupos alquilo, es decir, restos de hidrocarburos saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo un grupo alquil-O- (grupo alquilo, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1. En una realización de la invención, un grupo alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) presente en los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo ( $C_1-C_8$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_2$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_2-C_3$ ), en otra realización un grupo metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo ( $C_1-C_8$ ) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_2$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_2-C_3$ ), en otra realización un grupo metilo, en el que cualquier grupo alquilo ( $C_1-C_8$ ) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo ( $C_1-C_8$ ), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_2$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_2-C_3$ ), y en otra realización un grupo metilo, en el que cualquier grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_1-C_2$ ), en otra realización un grupo alquilo ( $C_2-C_3$ ), y en otra realización un grupo metilo, en el que cualquier grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) presente en los compuestos de la

fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, grupos propilo incluyendo propilo (es decir, n-propilo) e isopropilo, grupos butilo incluyendo butilo (es decir, n-butilo), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, grupos pentilo incluyendo pentilo (es decir, n-pentilo), 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, grupos hexilo incluyendo hexilo (es decir, n-hexilo), 3,3-dimetilbutilo e isohexilo, grupos heptilo incluyendo heptilo (es decir, n-heptilo), grupos octilo incluyendo octilo (es decir, n-octilo), grupos nonilo incluyendo nonilo (es decir, n-nonilo) y grupos decilo incluyendo decilo (es decir, n-decilo). Ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, propoxi (es decir, n-propoxi), isopropoxi, butoxi (es decir, n-butoxi), isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (es decir, n-pentoxi). Ejemplos de alquil-S(O)<sub>m</sub>- son metilsulfanilo- ( $CH_3-S-$ ), metanosulfinilo- ( $CH-S(O)-$ ), metanosulfonilo ( $CH_3-S(O)_2-$ ), etilsulfanilo- ( $CH_3-CH_2-S-$ ), etanosulfinilo- ( $CH_3-CH_2-S(O)-$ ), etanosulfonilo ( $CH_3-CH_2-S(O)_2-$ ), 1-metiletilsulfanilo- ( $(CH_3)_2CH-S-$ ), 1-metiletanosulfinilo- ( $(CH_3)_2CH-S(O)-$ ), 1-metiletanosulfonilo ( $(CH_3)_2CH-S(O)_2-$ ). En una realización de la invención, el número m se escoge de 0 y 2, en el que todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el número m en cualquiera de sus apariciones es, independientemente de su significado en otras apariciones, 0. En otra realización, el número m en cualquiera de sus apariciones es, independientemente de su significado en otras apariciones, 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, un átomo de carbono individual en cualquier grupo alquilo en los compuestos de la fórmula I, así como en otros grupos tales como grupos cicloalquilo y grupos heterocíclicos, por ejemplo, independientemente de cualquier otro átomo de carbono, no porta más de un sustituyente que está enlazado a través de un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno o átomo de azufre, tal como, por ejemplo, sustituyentes HO-, alquil ( $C_1-C_4$ )-O- o alquil ( $C_1-C_4$ )-S(O)<sub>m</sub>-. Un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor puede estar sin sustituir, es decir, no porta sustituyentes flúor, o sustituido, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes flúor, o con uno, dos o tres sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno ( $CH_2$ ) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Ejemplos de grupos alquil-O- sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Algunos ejemplos de grupos alquil-S(O)<sub>m</sub>- sustituidos con flúor son trifluorometilsulfanilo- ( $CF_3-S-$ ), trifluorometanosulfinilo- ( $CF_3-S(O)-$ ) y trifluorometanosulfonilo ( $CF_3-S(O)_2-$ ).

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alcanodiilo (grupos alquilo divalentes), incluyendo los grupos divalentes  $C_sH_{2s}$ ,  $C_uH_{2u}$ ,  $(CH_2)_x$  y  $(CH_2)_y$ . También, la parte de alquilo de un grupo alquilo sustituido puede ser considerada como un grupo alcanodiilo. Por lo tanto, los grupos alcanodiilo pueden también ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden ubicarse en cualquier posición y pueden comenzar desde el mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden sustituirse con sustituyentes flúor. Ejemplos de grupos alcanodiilo, incluyendo los grupos  $C_sH_{2s}$  y  $C_uH_{2u}$  y, siempre que constituyan cadenas de polimetileno, los grupos  $(CH_2)_x$ , son  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ . Ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o uno o dos sustituyentes flúor son, por ejemplo,  $-CHF-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-CF_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CF_2-$ ,  $-CF_2-CF_2-$ ,  $-CF(CH_3)-$ ,  $-C(CF_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CF_2-$ ,  $-CF_2-C(CH_3)_2-$ .

El número de átomos de carbono anulares en un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Ejemplos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes alquilo ( $C_1-C_4$ ), pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes alquilo, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres o cuatro, o con uno o dos, sustituyentes alquilo ( $C_1-C_4$ ) iguales o diferentes, por ejemplo con grupos metilo, sustituyentes los cuales pueden estar situados en cualquier posición. Ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes flúor, pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes flúor, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o con uno o dos sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar ubicados en cualquier posición en el grupo cicloalquilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden

estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Ejemplos de grupos alquilo sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), que pueden representar R<sup>11</sup> o R<sup>30</sup>, son, por ejemplo, ciclopropilmetilo-, ciclobutilmetilo-, ciclopentilmetilo-, ciclohexilmetilo-, cicloheptilmetilo-, 1-ciclopropiletilo-, 2-ciclopropiletilo-, 1-ciclobutiletilo-, 2-ciclobutiletilo-, 1-ciclopentiletilo-, 2-ciclopentiletilo-, 1-ciclohexiletilo-, 2-ciclohexiletilo-, 1-cicloheptiletilo-, 2-cicloheptiletilo-. Las explicaciones con respecto a grupos cicloalquilo se aplican de forma correspondiente a grupos cicloalquilo divalentes (grupos cicloalcanodiílo), que pueden estar presentes en caso de que los dos grupos R<sup>30</sup> y R<sup>40</sup> juntos sean (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> o los dos grupos R<sup>50</sup> y R<sup>60</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>. También, la parte de cicloalquilo de un grupo cicloalquilo sustituido puede ser considerada como un grupo cicloalcanodiílo. Por lo tanto, por ejemplo, los enlaces a través de los cuales un grupo cicloalcanodiílo está conectado a los grupos adyacentes, pueden estar situados en cualquier posición y pueden partir del mismo átomo de carbono anular, como en el caso del grupo cicloalcanodiílo que está presente si R<sup>30</sup> y R<sup>40</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> o los dos grupos R<sup>50</sup> y R<sup>60</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>, o de átomos de carbono anulares diferentes.

En los grupos fenilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición. En el caso a, los sustituyentes divalentes -O-CH<sub>2</sub>-O- (metilendioxi), -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- y -O-CF<sub>2</sub>-O- (difluorometilendioxi) que pueden estar presentes en grupos fenilo y heterociclos aromáticos, los dos átomos de oxígeno están enlazados a átomos de carbono anulares adyacentes del grupo fenilo o el heterociclo aromático y reemplazan a dos átomos de hidrógeno del sistema parental. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente se puede localizar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes se pueden localizar en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4,5, la posición 2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. Si un grupo fenilo polisustituido porta sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar situado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes en un grupo fenilo opcionalmente sustituido puede ser uno, dos, tres, cuatro o cinco. En una realización de la invención, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, independientemente de cualquier otro grupo fenilo opcionalmente sustituido en un compuesto de la fórmula I, porta uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, sustituyentes iguales o diferentes, y en otra realización está sin sustituir.

Análogamente, en grupos heterocíclicos sustituidos, incluyendo heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R<sup>32</sup> y Ar, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición y pueden estar presentes en átomos de carbono anulares y/o en átomos de nitrógeno anulares adecuados. La presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes que pueden estar presentes en heterociclos sustituidos en los compuestos de la fórmula I depende del tamaño del anillo, del número y del tipo de los heteroátomos en el anillo y del grado de insaturación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes iguales o diferentes en cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, independientemente del número de sustituyentes en cualquier otra aparición de este grupo y del número de sustituyentes en cualquier otro grupo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I, es uno, dos, tres, cuatro o cinco, en otra realización uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. Los átomos de nitrógeno anulares que portan opcionalmente un sustituyente incluyen átomos de nitrógeno anulares en anillos heterocíclicos saturados distintos de aquellos a través de los cuales está enlazado tal anillo, y el átomo de nitrógeno anular en heterociclos aromáticos de 5 miembros tales como pirrol, imidazol o triazol, que en el heterociclo parental portan un átomo de hidrógeno. En general, además de portar opcionalmente los sustituyentes indicados en la definición del grupo respectivo, los átomos de nitrógeno anulares adecuados en grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, en particular grupos heterocíclicos aromáticos tales como los grupos heterocíclicos que pueden representar R<sup>32</sup> y Ar, por ejemplo el átomo de nitrógeno anular en un grupo piridinilo, también pueden portar un sustituyente óxido -O<sup>-</sup> y estar presentes en forma de un N-óxido.

Los heteroátomos anulares especificados en las definiciones de grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, incluyendo los heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R<sup>32</sup> y Ar, pueden estar presentes generalmente en cualquier combinación y estar situados en cualquier posición adecuada del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéutico activo, como se ha mencionado anteriormente. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos anulares en cualquier anillo heterocíclico no aromático en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos anulares escogidos de la serie que consiste en átomos de N que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente y están unidos a los átomos adyacentes del anillo mediante enlaces sencillos, átomos de O y átomos de S en un heterociclo no aromático no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En un heterociclo aromático, la elección de los heteroátomos anulares y sus posiciones está limitada por la precondition de que el anillo sea aromático, es decir, comprenda un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. Por lo tanto, por ejemplo, en un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros sólo pueden aparecer átomos de nitrógeno como heteroátomos anulares, y en un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros sólo puede estar presente un heteroátomo anular escogido de

la serie que consiste en átomos de O, átomos de S y átomos de N que porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

Ejemplos de heterociclos aromáticos, a partir de uno o más de los cuales se eligen los heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R<sup>32</sup> y Ar en una realización de la invención, son

5 pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,3,4]oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, pudiendo estar todos ellos enlazados a través de cualquier átomo de carbono anular o a través de cualquier átomo de nitrógeno anular adecuado, y pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los

10 compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o más adelante. Ejemplos de restos específicos de heterociclos aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se elige el resto heterocíclico monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros que puede representar R<sup>32</sup> o Ar en una realización de la invención, son pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo (2-tienilo), tiofen-3-ilo (3-tienilo), imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo (2-piridilo), piridin-3-ilo (3-piridilo), piridin-4-ilo (4-piridilo), piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, y pirazin-2-ilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno en cualquier aparición en los compuestos de la fórmula I, independientemente de todas las demás apariciones, es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor.

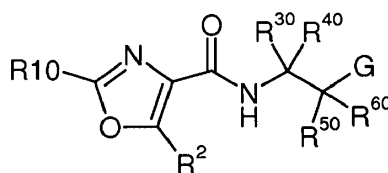
Un sustituyente oxo, es decir, un átomo de oxígeno que está enlazado a través de un doble enlace, cuando está enlazado a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono del sistema parental al que está enlazado. Por lo tanto, si un grupo CH<sub>2</sub> se sustituye por oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Un sustituyente oxo no puede estar presente en un átomo de carbono en un anillo aromático.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo todos los enantiómeros y diastereómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden tener todos, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto la antípoda levorrotatoria como dextrorrotatoria, en forma enantioméricamente pura y en forma esencialmente enantioméricamente pura, por ejemplo, con una relación molar de los dos enantiómeros de 99:1 o mayor, y en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención se refiere además a diastereómeros en la forma de diastereómeros puros y esencialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de los isómeros cis/trans de 99:1 o mayor, y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede producirse en anillos sustituidos. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, o mediante el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de la fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

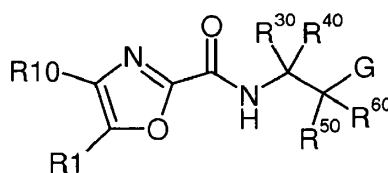
Sales fisiológicamente aceptables, incluyendo sales farmacéuticamente utilizables, de los compuestos de la fórmula I en general comprenden un componente de sal no tóxico. Pueden contener componentes salinos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo ácido carboxílico (grupo hidroxicarbonilo, HO-C(O)-), y bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Las bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de metales alcalinos o compuestos de metales alcalino-térreos adecuados, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrógeno-carbonato sódico, o amoníaco, amino compuestos orgánicos e hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de la fórmula I con bases para la preparación de las sales en general se realizan de acuerdo con procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Ejemplos de sales de grupos ácidos son, por lo tanto, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio que pueden portar también uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo protonable, por ejemplo un grupo amino o un heterociclo básico, pueden estar presentes en la forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que pueden en general prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente de acuerdo con procedimientos habituales. Si los compuestos de la fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además

de las formas salinas mencionadas, las sales internas (betaínas, zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a la baja tolerancia fisiológica, no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención también comprende todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I y sus sales, incluyendo solvatos fisiológicamente aceptables, tales como hidratos, es decir, aductos con agua, y aductos con alcoholes como alcanoles (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), así como metabolitos activos de compuestos de la fórmula I y profármacos de los compuestos de la fórmula I, es decir, compuestos que in vitro pueden no mostrar necesariamente actividad farmacológica pero que in vivo se convierten en compuestos farmacológicamente activos de la fórmula I, por ejemplo compuestos que se convierten mediante hidrólisis metabólica en un compuesto de la fórmula I, tales como compuestos en los que un grupo ácido carboxílico está presente en forma esterificada o en forma de una amida.

En términos de fórmulas resultantes de la fórmula I por incorporación de los significados de Ht, en una realización de la invención un compuesto de la fórmula I es un compuesto de una cualquiera o más de las fórmulas I-2 o I-4, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en el que, en los compuestos de fórmulas I-2 o I-4, los grupos Ht, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>50</sup> y R<sup>60</sup> se definen como en los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.



I-2



I-4

En una realización de la invención, el grupo G es R<sup>71</sup>-O-C(O)-, y en otra realización G es -C(O)OH.

En una realización, un grupo Ar que está presente en cualquier aparición en los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos anulares iguales o diferentes, en una realización un heteroátomo anular, escogidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está enlazado a través de un átomo de carbono anular; en otra realización, Ar se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos anulares; en otra realización, Ar se escoge de la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización un grupo Ar es fenilo, y en otra realización un grupo Ar es piridinilo, en el que el fenilo y todos los heterociclos están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización un grupo Ar está sin sustituir. En una realización, en caso de que los sustituyentes de la serie que consiste en -O-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O- estén presentes en un grupo Ar, no están presentes más de dos de dichos sustituyentes, en otra realización no más de uno de dichos sustituyentes, sin ningún otro sustituyente o junto con cualquier otro sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se escogen de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Un objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en los que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos, o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan



5 en la presente memoria como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son objeto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son objeto de la presente invención.

Como un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que

G es  $R^{71}-O-C(O)-$ ;

10  $R^{71}$  es hidrógeno;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

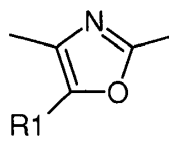
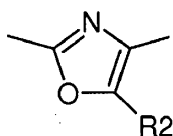
15 Como un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que

$R^{50}$  es hidrógeno;

$R^{60}$  es hidrógeno;

20 y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

25 Como un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que Ht se escoge de la serie que consiste en



$R^1$  se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $CF_3$ , cicloalquilo ( $C_3-C_7$ )- $C_sH_{2s-}$ ,  $Ar-C_sH_{2s-}$ ,  $Ar-O$ , alquilo ( $C_1-C_6$ )- $O-$ ; en el que s es un número entero escogido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

30  $R^2$  se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $CF_3$ , alquilo ( $C_1-C_6$ )- $O-$  y  $NC-$ ;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

35 Como un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que  $R^{30}$  es  $R^{32}-C_uH_{2u-}$ , en el que u es un número entero escogido de la serie que consiste en 0 y 1;  $R^{32}$  se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares, iguales o diferentes escogidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está enlazado mediante un átomo de carbono anular, en el que el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes escogidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),  $HO-$ , alquilo ( $C_1-C_6$ )- $O-$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CF_2-O-$ , alquilo ( $C_1-C_6$ )- $S(O)_m-$ ,  $H_2N-S(O)_2-$ , alquilo ( $C_1-C_4$ )- $NH-S(O)_2-$ ,

40 dialquilo  $((C_1-C_4))N-S(O)_2-$ ,  $H_2N-$ , alquilo ( $C_1-C_6$ )- $NH-$ , dialquilo  $((C_1-C_6))N-$ , alquilo ( $C_1-C_4$ )- $C(O)-NH-$ , alquilo ( $C_1-C_4$ )- $S(O)_2-NH-$  y  $NC-$ ;

45  $R^{40}$  es hidrógeno,

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera

de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

5 Como un ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualesquiera elementos estructurales se definen como en realizaciones especificadas de la invención o definiciones de tales elementos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que  $R^{30}$  es  $R^{32}-C_uH_{2u-}$ , en el que u es un número entero 0;

$R^{40}$  es hidrógeno;

10 y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

15 Un objeto de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se escoge de cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, sin tener en cuenta si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en el que el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación. Por ejemplo, un objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se escoge de

ácido 3-ciclohexil-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido 3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butírico

20 ácido (S)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico

25 ácido (S)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico

ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-(3-metoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico

30 ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (R)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico

ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-fenil-butírico

ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido 3-ciclohexil-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

35 ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico

ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico

ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico

ácido 3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butírico

ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

40 ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico

ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico

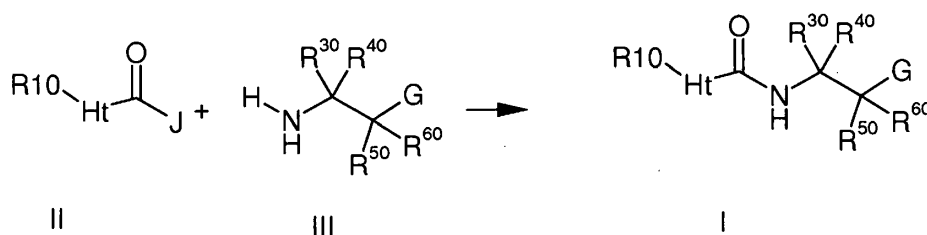
- ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 5 ácido 3-ciclohexil-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico  
 ácido (S)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico  
 10 ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 15 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 20 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

o que es uno cualquiera de estos compuestos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en el que el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, a menos que se especifique una forma estereoisomérica específica con respecto a cualquier átomo de carbono en el compuesto respectivo.  
 25

Por ejemplo, otro objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se escoge de

- ácido (S)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico  
 ácido (R)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico  
 30 ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 35 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I señalados a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de la fórmula I se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III con formación de un enlace de amida. Se describen diversos métodos sintéticos para la formación del enlace de amida, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 61 (2005), 10827-10852.  
 40



Los grupos  $R^{10}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  y  $R^{60}$  en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo J en los compuestos de la fórmula II puede ser HO- (hidroxi), es decir, el compuesto de la fórmula II puede así ser un ácido carboxílico, u otro grupo que puede reemplazarse por el grupo NH en el compuesto de la fórmula III en una reacción de sustitución, por ejemplo un grupo ariloxi tal como un grupo fenoxi o alquiloxi opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquil ( $C_1$ - $C_4$ )-O-, por ejemplo un grupo alquil ( $C_1$ - $C_3$ )-O- como metoxi o etoxi, o halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y el compuesto de la fórmula II puede así ser un éster reactivo como un éster arílico o éster alquílico, por ejemplo un éster metílico o éster etílico, o un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido o un bromuro de ácido, del ácido carboxílico respectivo. También pueden emplearse los compuestos de las fórmulas II y III, y obtenerse los compuestos de la fórmula I, en forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácidos tal como un hidroháluro, por ejemplo un hidrocloreto, del compuesto de la fórmula III y/o una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio, de un compuesto de la fórmula II en la que J es HO-. Asimismo, en todas las demás reacciones en la preparación de los compuestos de la fórmula I, incluyendo la preparación de los compuestos de partida, pueden también emplearse los compuestos y/o los productos obtenidos en la forma de una sal.

En caso de que se emplee un compuesto de la fórmula II en la que J es HO-, el grupo ácido carboxílico HO-C(O)- en general se activa in situ mediante un reactivo de acoplamiento de amida habitual, o se convierte en un derivado de ácido carboxílico reactivo que puede prepararse in situ o aislarse. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula II en la que J es HO- puede transformarse en un haluro de ácido, tal como el compuesto de la fórmula II en la que J es cloro o bromo, por tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de oxalilo, o tratarse con un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. En un método favorable para la conversión en el cloruro de ácido, el ácido se trata con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de una amida tal como N,N-dimetilformamida en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o un éter, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. Los reactivos de acoplamiento de amida habituales que se pueden emplear son anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiazaoles como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos como 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento a base de uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y reactivos de acoplamiento a base de fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP).

Las condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula I a partir de los compuestos de las fórmulas II y III dependen de condiciones particulares del caso específico, por ejemplo el significado del grupo J o el reactivo de acoplamiento empleado, y son familiares para el experto en la materia en vista del conocimiento general en la técnica. Por ejemplo, en caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es alquil-O-, tal como metoxi o etoxi, se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III, en general la reacción se realizará en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o dimetoxietano (DME), o una mezcla de disolventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 140°C, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de ebullición del disolvente. En caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es halógeno, tal como cloro o bromo, se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III, en general la reacción se realizará a su vez en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o éter tal como los mencionados anteriormente, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de disolventes que incluye una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible o no miscible con agua, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 100°C, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C, por ejemplo aproximadamente a la temperatura ambiente. Favorablemente, la reacción de un compuesto de la fórmula II en la que J es halógeno con un compuesto de la fórmula III se realiza en presencia de una base tal como una amina terciaria, tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina (EDIA), N-metilmorfolina, N-etilmorfolina o piridina, o una base

inorgánica tal como un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico.

En caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es HO- se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III y el grupo ácido carboxílico se active mediante un reactivo de acoplamiento de amida tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción en general se realizará en condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF, dioxano o DME, una amida tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 40°C, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, por ejemplo a la temperatura ambiente, en presencia de una base tal como una amina terciaria, tal como trietilamina, EDIA, N-metilmorfolina o N-etilmorfolina. En caso de que el compuesto de la fórmula III se emplee en la forma de una sal de adición de ácidos en la reacción con el compuesto de la fórmula II, usualmente se añade una cantidad suficiente de una base para liberar el compuesto libre de la fórmula III.

Como se ha indicado anteriormente, durante la formación del enlace de amida entre los compuestos de las fórmulas II y III, pueden estar presentes grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas II y III en forma protegida o en la forma de un grupo precursor. Dependiendo de las características particulares del caso específico, puede ser necesario o aconsejable, a fin de evitar un curso indeseado de la reacción o reacciones colaterales, bloquear transitoriamente cualquier grupo funcional por grupos protectores y eliminarlos posteriormente, o dejar que los grupos funcionales estén presentes en la forma de un grupo precursor que posteriormente se transforma en el grupo final deseado. Esto se aplica de forma correspondiente a todas las reacciones en el transcurso de la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo la síntesis de intermedios, compuestos de partida y bloques de construcción. Las estrategias sintéticas respectivas se utilizan comúnmente en la técnica. Los detalles de grupos protectores y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed. (2007), John Wiley & Sons. Ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo que pueden estar presentes en la forma de éteres bencílicos de grupos hidroxilo y ésteres bencílicos de grupos ácido carboxílico, de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo que pueden estar presentes en la forma de ésteres terc-butílicos de grupos ácido carboxílico, de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que se pueden utilizar para proteger grupos hidroxilo y grupos amino en la forma de ésteres y amidas y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquiloicarbonilo que pueden estar presentes en la forma de derivados terc-butoxicarbonilo de grupos amino que pueden escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético. Las reacciones indeseadas de grupos ácido carboxílico, por ejemplo el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de la fórmula III en el caso en el que G es un grupo ácido carboxílico en el compuesto deseado de la fórmula I, también pueden evitarse empleándolos en la reacción con los compuestos de la fórmula II en forma de otros ésteres, por ejemplo en forma de ésteres de alquilo tales como el éster metílico o etílico que pueden escindirse por hidrólisis, por ejemplo por medio de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Como ejemplos de un grupo precursor, pueden mencionarse el grupo ciano (NC-, N≡C-) que puede convertirse en un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo carboxamida en condiciones hidrolíticas o en un grupo aminometilo por reducción, y el grupo nitro que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica o por reducción con ditionito sódico, por ejemplo. Un ejemplo adicional de un grupo precursor es un grupo oxo, que puede estar presente inicialmente en el transcurso de la síntesis de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo hidroxilo, y que puede reducirse, por ejemplo, con un hidruro complejo tal como borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de Grignard. Si cualquiera de los grupos protectores o grupos precursores está presente en los compuestos de las fórmulas II y III y el producto directo de la reacción todavía no es el compuesto final deseado, la eliminación del grupo protector o la conversión en el compuesto deseado también pueden realizarse en general in situ.

Los compuestos de partida para la síntesis de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse generalmente de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía o de forma análoga a dichos procedimientos, o están disponibles en el mercado.

Los β-aminoácidos y derivados de la fórmula III están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por métodos convencionales bien conocidos, o de forma análoga a dichos métodos, a partir de compuestos de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, para la preparación de β-aminoácidos y sus ésteres de alquilo de la fórmula III en la que R<sup>50</sup> y R<sup>60</sup> son hidrógeno, pueden hacerse reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula R<sup>30</sup>-C(O)-R<sup>40</sup>, en particular aldehídos de la fórmula R<sup>32</sup>-C(O)-H, con éster monoetilico del ácido malónico y amoníaco en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico en un disolvente tal como un alcohol tal como etanol, como se describe en V. M. Rodionov et al., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1952), 696-702 (*Chem. Abstr.* 47 (1953), resumen nº 61888), o puede añadirse amoníaco al doble enlace en el producto de condensación del compuesto de carbonilo con ácido malónico o malonato de dietilo y, en el caso del producto de condensación con malonato de dietilo, el producto de reacción puede tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico, como se describe en V. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* 57 (1935), 1279; o M. K. Tse et al., *Chem. Eur. J.* 12 (2006), 1855-1874, y en el producto obtenido un grupo éster puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico, o un grupo ácido carboxílico puede esterificarse, respectivamente, según se desee y como se ha indicado anteriormente. Los compuestos

enantioméricamente puros de la fórmula III, por ejemplo, pueden obtenerse a partir de los compuestos racémicos por cristalización de una sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico, por degradación enzimática o microbiana estereoselectiva, por ejemplo como se describe en el artículo mencionado por M. K. Tse et al., o en J. Mano et al., *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 70 (2006), 1941-1946. En otra estrategia para la síntesis de estos compuestos, en particular compuestos en los que  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  y  $R^{60}$  son hidrógeno y  $R^{30}$  es  $R^{32}$ , el ácido acrílico 3-sustituido respectivo, que puede obtenerse a partir del aldehído correspondiente, se convierte en el cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de oxalilo, y el cloruro de ácido puede convertirse con un alcohol en un éster, por ejemplo en el éster terc-butílico usando terc-butanol, y después el grupo amino se introduce por reacción con la sal de litio de una amina ópticamente activa, por ejemplo la sal de litio de (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletil)amina, y en el 3-(N-bencil-N-(1-feniletil)amino)propionato de terc-butilo 3-sustituido obtenido, el grupo bencilo y el grupo feniletilo se retiran por escisión por medio de hidrogenación catalítica (véase S. G. Davies et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 2 (1991), 183-186); S. G. Davies et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1994), 1129-1139).

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que se surgen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realizaciones y definiciones de números y grupos que se expusieron anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican correspondientemente a dichos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención consiste en particular en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son objeto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la proteasa catepsina A como puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la técnica. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos son por lo tanto compuestos farmacéuticos activos valiosos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden usarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, incluyendo disfunción del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, remodelación miocárdica, incluyendo remodelación miocárdica después de un infarto o después de cirugía cardíaca, enfermedades cardíacas valvulares, hipertrofia vascular, remodelación vascular, incluyendo rigidez vascular, hipertensión, incluyendo hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP), restenosis, trombosis y trastornos de permeabilidad vascular, lesión por isquemia y/o reperfusión, incluyendo lesiones de isquemia y/o reperfusión del corazón y lesión de isquemia y/o reperfusión de la retina, inflamación y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedades renales tales como necrosis papilar renal e insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal después de isquemia/reperfusión, enfermedades pulmonares tales como fibrosis cística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infecciones de las vías respiratorias y carcinoma de pulmón, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas, incluyendo nefropatía diabética y cardiomiopatía diabética, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, incluyendo fibrosis renal tubulointersticial, afecciones fibrosantes de la piel, incluyendo formación de queloides, colagenosis y esclerodermia, y fibrosis hepática, enfermedades hepáticas tales como cirrosis hepática, dolor, tal como dolor neuropático, dolor diabético y dolor inflamatorio, degeneración macular, enfermedades neurodegenerativas o trastornos psiquiátricos, o para cardioprotección, incluyendo cardioprotección después de un infarto de miocardio y después de cirugía cardíaca, o para renoprotección, por ejemplo. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos se pueden usar como un diurético (tratamiento por sí mismo o en combinación con diuréticos probados). El tratamiento de enfermedades se ha de entender que significa tanto la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o de síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, como la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que en función de sus antecedentes son susceptibles a un infarto de miocardio, mediante tratamiento medicinal profiláctico o preventivo puede prevenirse la aparición o reaparición de un infarto de miocardio o disminuirse su grado y secuelas, o en pacientes que son susceptibles a ataques de asma, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo se puede prevenir o reducir la gravedad de dichos ataques. El tratamiento de enfermedades puede realizarse tanto en casos agudos como en casos crónicos. La eficacia de los compuestos de la fórmula I puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la técnica. Los compuestos de la fórmula I, con G escogido de  $R^{72}$ -N( $R^{73}$ )-C(O)-, y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables también pueden usarse como profármacos.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos se pueden usar en animales, en particular en mamíferos y específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o

medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, como también composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o su sal y/o su solvato fisiológicamente aceptables como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no perjudiciales, y opcionalmente uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos. Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardíaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardíaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, en el que el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, así como su uso para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la catepsina A. Otro objeto de la invención también son métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardíaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y/o solvato del mismo a un ser humano o un animal que lo necesite. Los compuestos de la fórmula I y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración entérica, por ejemplo oral, sublingual o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intra-articular o intraocular.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden utilizar también combinados con otros compuestos farmacéuticos activos, en el que en dicha combinación, el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables y uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para administración separada, simultánea o secuencial. Son ejemplos de dichos otros compuestos farmacéuticos activos diuréticos, acuaréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de renina, beta bloqueantes, digoxina, antagonistas de aldosterona, dadores de NO, nitratos, hidralazinas, ionótrofos, antagonistas del receptor de vasopresina, activadores solubles de guanilato ciclase, estatinas, activadores del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ), activadores del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), rosiglitazona, pioglitazona, metformina, sulfonilureas, agonistas del péptido 1 semejante a glucagón (GLP-1), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), insulinas, anti-aritmicos, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), inhibidores del factor II/factor IIa, inhibidores del factor IX/factor IXa, inhibidores del factor X/factor Xa, inhibidores del factor XIII/factor XIIIa, heparinas, antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, antagonistas del receptor de P2Y<sub>12</sub>, clopidogrel, cumarinas, inhibidores de ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la RAF cinasa e inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógeno p38. Un objeto de la presente invención es también dicho uso combinado de cualquiera de uno o más de los compuestos de la fórmula I descritos en la presente memoria y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos farmacéuticos activos mencionados.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, y una cantidad de ingrediente activo de la fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o su solvato que en general oscila de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,5 g, en particular de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1 g, más particularmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,5 g, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 0,3 g, por dosis unitaria. Dependiendo de la clase de la composición farmacéutica y otras características del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos puede realizarse en un modo conocido por sí mismo. Para esto, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables se mezclan junto con uno o más vehículos sólidos o líquidos y/o excipientes, si se desea también combinados con uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos, por ejemplo aquellos anteriormente mencionados, y se llevan a una forma farmacéutica adecuada para dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria.

Como vehículos que también se pueden considerar diluyentes o agentes de carga y excipientes, se pueden utilizar sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones

farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tamponantes, colorantes, saporíferos y sustancias aromáticas. Ejemplos de vehículos y excipientes que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos, glicerol, polioles, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, tal como almidón de maíz, cloruro de sodio, ácido esteárico, y sus sales, tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo disolución salina o mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, disoluciones que incluyen disoluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, zumos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión, pueden emplearse formas farmacéuticas tales como disoluciones, por ejemplo disoluciones acuosas. Para uso tópico, pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, disoluciones o polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. En particular para la aplicación tópica, son también adecuadas las composiciones liposómicas. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo, una o más vitaminas.

Como es usual, la dosificación de los compuestos de la fórmula I depende de las circunstancias del caso específico, y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de la fórmula I administrado, su potencia y duración de acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos farmacéuticos activos además de un compuesto de la fórmula I. Normalmente, en el caso de la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, se administra una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg y por día, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por kg y por día, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg y por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar en forma de una sola dosis o dividida en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede realizarse en forma continua, por ejemplo por inyección o infusión continua. Dependiendo del comportamiento individual en un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de la fórmula I también se pueden usar como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas o para fines diagnósticos, por ejemplo en diagnósticos in vitro de muestras biológicas, si se pretende una inhibición de la catepsina A. Los compuestos de la fórmula I y sus sales también se pueden usar como intermedios, por ejemplo para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Abreviatura	s
ACN	acetonitrilo
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
EDIA	N-etil-diisopropilamina
FA	ácido fórmico
MOH	metanol
NEM	N-etil-morfolina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TOTU	Tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio



5 Cuando los compuestos de los ejemplos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) preparativa en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron, en parte, en la forma de sus sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos ejemplificados y sus fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido. Análogamente hay otros componentes ácidos de los compuestos de ejemplo obtenidos en forma de una sal de adición de ácidos en general no especificada en el nombre y la fórmula.

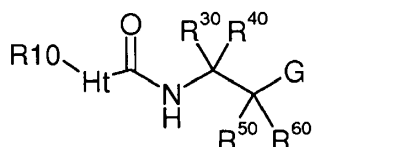
10 Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (Rt; en min.) que se obtuvieron mediante caracterización combinada de HPLC analítica/MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se especifique de otro modo, los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron a 500 MHz en DMSO-D<sub>6</sub> como el disolvente a 298 K. En la caracterización de RMN, se dan el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doblete de dobletes, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete) de los picos como se determinan a partir de los espectros representados gráficamente. En la caracterización de MS, se da en general el número másico (m/z) del pico del ion molecular [M], por ejemplo [M]<sup>+</sup>, o de un ion relacionado tal como el ion [M+1], por ejemplo [(M+1)]<sup>+</sup>, es decir, el ion molecular protonado [(M+H)]<sup>+</sup> o el ion [M-1], por ejemplo [(M-1)]<sup>+</sup>, es decir, el ion molecular desprotonado [(M-H)]<sup>+</sup>, que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ES). Las particularidades de los métodos de LC/MS usadas son las siguientes.

#### Método LC1

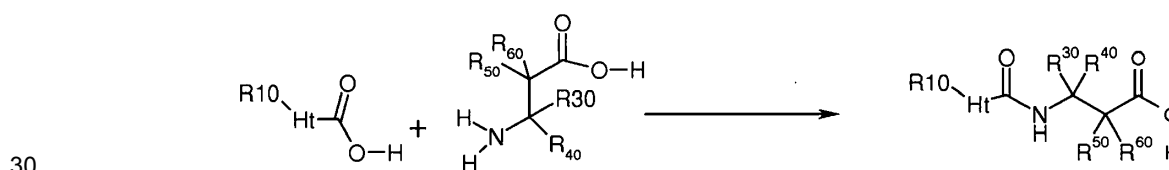
25 Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μm; caudal: 0,9 ml/min.; 55°C; eluyente A: agua + 0,05% de FA; eluyente B: ACN + 0,035% FA; gradiente: de 98% A + 2% B a 5% A + 95% B en 2,0 min., después 5% A + 95% B durante 0,6 min., después a 95% A + 5 %B en 0,1 min., después 95% A + 5% B durante 0,3 min.; método de ionización de MS: ES<sup>+</sup>

#### Experimental

Fórmula general:



En general, los compuestos descritos en esta patente se sintetizan según el esquema general:

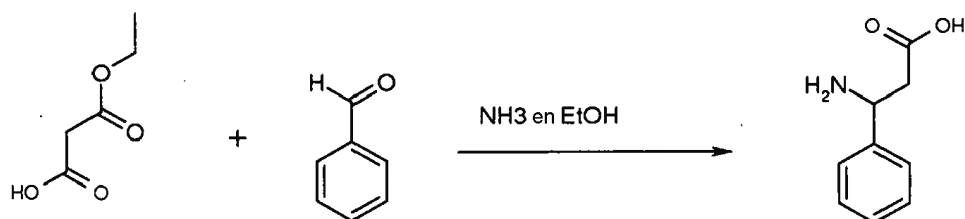


El ácido carboxílico puede ser un ácido carboxílico aromático o heteroaromático, que está comercialmente disponible o que se puede sintetizar según procedimientos descritos, por ejemplo, en Houben-Weyl "Methods of Organic Chemistry".

El ácido 1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico se sintetiza según Carbohydrate Research, 1988, 1.

35 La formación del enlace de amida entre el ácido carboxílico y el β-aminoácido se puede realizar mediante el uso de agentes de acoplamiento bien conocidos por la persona experta en la técnica y descritos, por ejemplo, en Tetrahedron (2005), 61(46), 10827-10852. Como alternativas, en lugar de un ácido carboxílico se puede usar un cloruro de ácido carboxílico, y en lugar del β-aminoácido libre se puede usar un éster de β-aminoácido, especialmente éster metílico o etílico.

40 Los β-aminoácidos usados en este trabajo están comercialmente disponibles o se preparan mediante métodos descritos, por ejemplo, en JACS 1935, 1279 o por Rhodionow in Chem. Abstr. 1953, 1051. A continuación se representa el esquema de Rhodionow:



Los  $\beta$ -aminoácidos enantiopuros se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar a partir del material racémico mediante procedimientos descritos en Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2006, 1941.

5 A continuación se da un procedimiento general para el procedimiento de acoplamiento usando heterociclos y  $\beta$ -aminoácidos comercialmente disponibles:

Todos los compuestos, de los cuales no se menciona específicamente un procedimiento sintético, se sintetizaron según el Procedimiento General A

Procedimiento General A

10 Se pesan 0,25 mmoles del ácido carboxílico en un vial de reacción, se añaden 1,25 mmoles de N-etilmorfolina en 1 ml de DMF, seguido de 0,245 mmoles de TOTU en 0,5 ml de DMF. La mezcla se deja reaccionar durante 30 min. a RT. Se añaden 0,275 mmoles del aminoácido suspendido en 0,5 ml de DMF, el vial se cierra con una tapa de rosca y se agita toda la noche a RT. Se añaden 0,2 ml de TFA, la disolución se filtra a través de filtros de jeringa y se somete directamente a HPLC prep.

Rendimiento de los productos: entre 5% y 80%

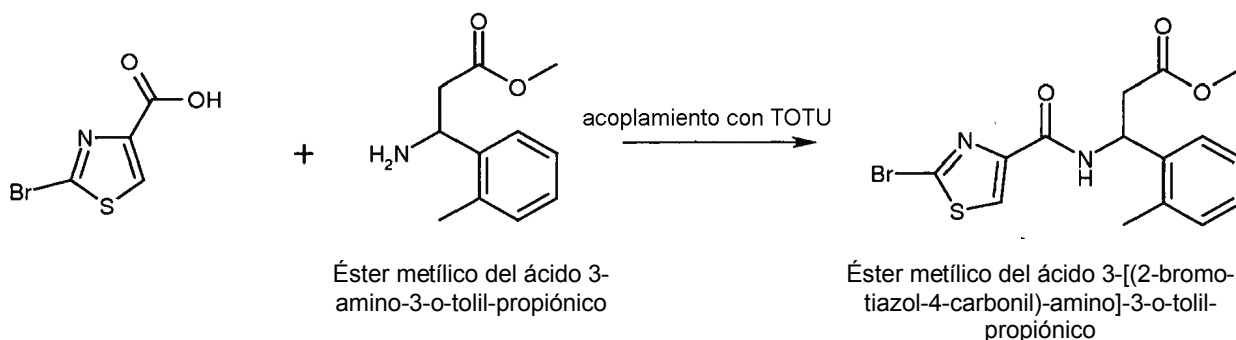
15 Procedimiento general B:

A continuación se describe una secuencia de reacción para ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico, que también se puede llevar a cabo partiendo de los siguientes heterociclos:

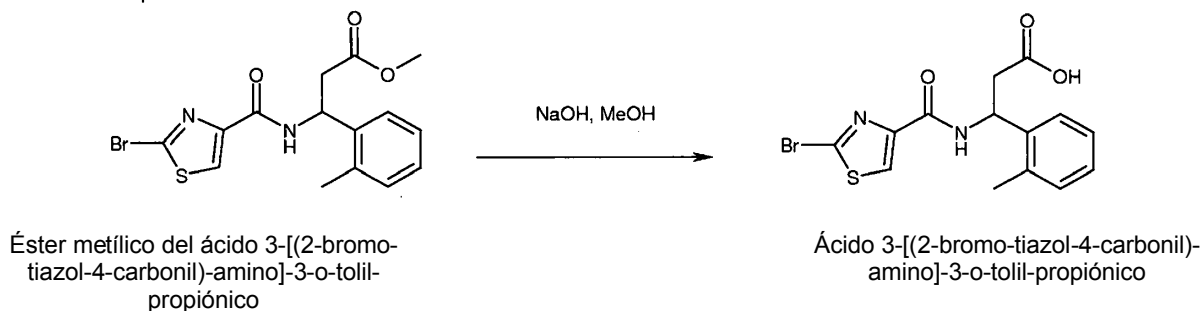
Ácido 2-bromo-oxazol-4-carboxílico

Ácido 4-bromo-oxazol-2-carboxílico

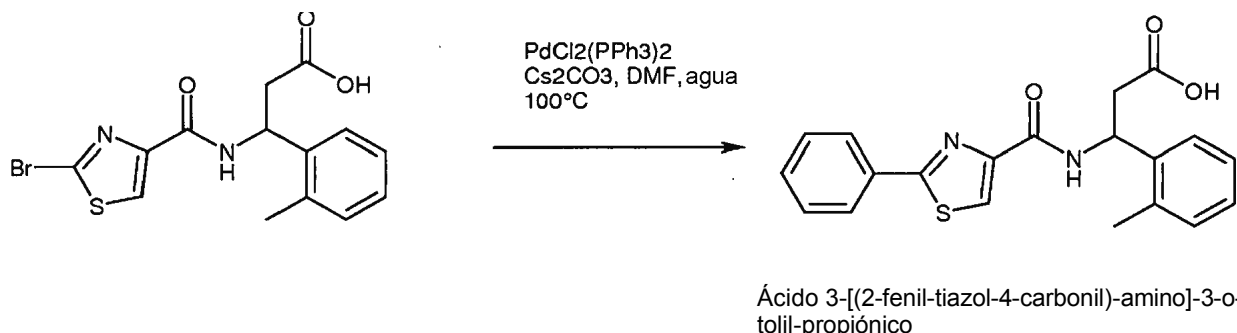
Etapa 1



Etapa 2



## Etapa 3



## Etapa 1:

Éster metílico del ácido 3-[(2-bromo-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

- 5 Se disuelven 100 mg (0,48 mmoles) de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico en 10 ml de DMF, se añaden N-etilmorfolina (122 mg, 2,2 Eq.) y TOTU (174 mg, 1,1 Eq.), y la mezcla se agita a RT durante 5 minutos. Después se añaden 93 mg (1 Eq.) de 3-amino-3-(2-metilfenil)propanoato de metilo, y la mezcla se agita toda la noche. El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se somete a HPLC preparativa proporcionando éster metílico del ácido 3-[(2-bromo-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico, producido con rendimientos por debajo del 80%

## Etapa 2:

Ácido 3-[(2-bromo-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

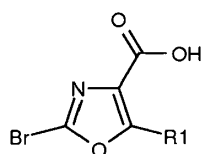
- 10 Se disuelven 100 mg (0,26 mmoles) de éster metílico del ácido 3-[(2-bromo-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico en 10 ml de MeOH, se añaden 0,55 ml de disolución 1 N de NaOH (2,1 Eq. de NaOH), y la mezcla resultante se agita durante 1 h. Se añaden 10 ml de agua, y el pH de la mezcla resultante se ajusta a 5,5 mediante adición de HCl al 10%, y el MeOH se elimina a vacío. La fase acuosa que queda se extrae tres veces con 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la capa orgánica se recoge, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se elimina a vacío para proporcionar
- 15 ácido 3-[(2-bromo-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico con rendimientos por debajo de 90%

## Etapa 3:

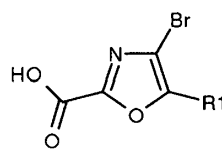
Ácido 3-[(2-fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

- 20 Se disuelven 100 mg (0,27 mmoles) de ácido 3-[(2-bromo-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico en 5 ml de DMF, se añaden 49,6 mg (1,5 Eq.) de ácido fenilborónico, 350 mg de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,08 mmoles, 4 Eq.) y 27 mg (0,1 Eq.) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) como catalizador. Tras la adición de 2 ml de agua, la mezcla que queda se calienta hasta  $100^\circ\text{C}$  toda la noche, el disolvente se elimina a vacío, y el residuo se somete a cromatografía preparativa sobre un sistema de HPLC para liberar el producto ácido 3-[(2-Fenil-tiazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico con rendimientos inferiores a 80%.

- 25 También se puede llevar a cabo una secuencia de reacción como se describe anteriormente para ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico partiendo de los siguientes heterociclos:



ácido 2-bromo-oxazol-4-carboxílico



ácido 4-bromo-oxazol-2-carboxílico

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar según el procedimiento general B:

- 30 Los compuestos pueden ser una mezcla de enantiómeros, un racemato o una forma estereoisómera pura
- Ácido (S)-3-[(2-(2-fluoro-fenil)-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[(2-(3-fluoro-piridin-4-il)-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[(2-(2-fluoro-3-metil-fenil)-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
- Ácido (S)-3-[(2-(2-metil-furan-3-il)-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[4-(2-fluoro-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[4-(3-fluoro-piridin-4-il)-oxazol-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[[4-(2-fluoro-3-metil-fenil)-oxazol-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

5

Ácido (S)-3-[[4-(2-metil-furan-3-il)-oxazol-2-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(4-fenil-oxazol-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Los compuestos ejemplares de la fórmula I listados en la Tabla 1 se prepararon de forma análoga a como se describe en los ejemplos de síntesis.

Tabla 1. Compuestos ejemplares de la fórmula I

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min.)	Método de LC/MS	Actividad (2)
1	Ácido 3-ciclohexil-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	357,28	2,01	LC1	4,97
2	Ácido 3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butírico	365,22	1,92	LC1	12,9
3	Ácido (S)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	365,23	1,94	LC1	0,2507
4	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	369,21	1,91	LC1	4,13
5	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	369,21	1,91	LC1	5,31
6	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	369,21	1,9	LC1	5,57
7	Ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico	369,33	1,72	LC1	2,32
8	Ácido (S)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico	379,23	1,89	LC1	1,04
9	Ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	379,28	1,88	LC1	2,39
10	Ácido (S)-3-(3-metoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	381,23	1,89	LC1	6,39
11	Ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	381,28	1,9	LC1	0,311
12	Ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	383,21	1,92	LC1	3,49
13	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	383,25	1,96	LC1	1,11
14	Ácido (R)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	383,32	1,76	LC1	0,542
15	Ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-fenil-butírico	383,32	1,77	LC1	>10
16	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	385,18	1,94	LC1	1,21
17	Ácido 3-ciclohexil-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-	385,27	2,01	LC1	1,47

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min.)	Método de LC/MS	Actividad (2)
	carbonil)-amino]-propiónico				
18	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico	387,19	1,87	LC1	5,14
19	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico	387,2	1,88	LC1	0,198
20	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico	387,31	1,74	LC1	4,2
21	Ácido 3-[(5-Isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butírico	393,25	1,92	LC1	8,88
22	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	397,21	1,9	LC1	2,18
23	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	397,23	1,9	LC1	1,82
24	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico	403,16	1,94	LC1	0,189
25	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico	403,25	1,78	LC1	3,41
26	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico	403,28	1,81	LC1	3,41
27	Ácido (S)-3-[(5-Isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	409,24	1,88	LC1	>10
28	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	409,34	1,92	LC1	12,5
29	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	411,16	1,94	LC1	1,4
30	Ácido 3-ciclohexil-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	411,22	1,94	LC1	14,8
31	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	419,14	2,03	LC1	1,75
32	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	419,15	2	LC1	0,59
33	Ácido (S)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	419,19	1,87	LC1	1,90830 1
34	Ácido (S)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	419,21	1,96	LC1	8,47
35	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	423,18	1,85	LC1	>10
36	Ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	437,2	1,96	LC1	1,14
37	Ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	437,2	1,98	LC1	0,944
38	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico	437,24	1,85	LC1	0,514
39	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-	439,14	1,9	LC1	10,3

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min.)	Método de LC/MS	Actividad (2)
	oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico				
40	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	439,15	1,88	LC1	7,37
41	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	447,15	2	LC1	0,598
42	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	447,17	2,02	LC1	9,21
43	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	465,19	1,86	LC1	8,01
44	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	473,1	1,94	LC1	1,95
45	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico	473,12	1,96	LC1	14,4

(1) Caracterización espectroscópica de masas; número másico observado del ión  $[(M+H)^+]$ , excepto que se especifique de otro modo

(2) Actividad inhibitoria de catepsina A determinada en el ensayo farmacológico "actividad inhibitoria de catepsina A" descrito más adelante

5

Ensayos farmacológicos

a) Actividad inhibitoria de catepsina A

Se activó proteolíticamente catepsina A humana recombinante (restos 29-480, con una etiqueta C-terminal 10-His; R&D Systems, # 1049-SE) con catepsina L humana recombinante (R&D Systems, # 952-CY). En resumen, la catepsina A se incubó a 10  $\mu$ g/ml con catepsina L a 1  $\mu$ g/ml en tampón de activación (ácido 2-(morfolin-4-il)-etanosulfónico (MES) 25 mM, pH 6,0, que contenía ditioneol (DTT) 5 mM) durante 15 min. a 37°C. Después se detuvo la actividad de la catepsina L mediante la adición del inhibidor de cisteína proteasa E-64 (N-(trans-epoxisuccinil)-L-leucina-4-guanidinobutilamida; Sigma-Aldrich, # E3132; disuelta en tampón de activación/DMSO) hasta una concentración final de 10  $\mu$ M.

10

15

La catepsina A activada se diluyó en tampón de ensayo (MES 25 mM, pH 5,5, que contenía DTT 5 mM) y se mezcló con el compuesto de ensayo (disuelto en tampón de ensayo que contenía DMSO al 3% (v/v)) o, en los experimentos de control, con el vehículo en una placa de ensayo múltiple. Después de la incubación durante 15 min. a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla como sustrato bradicinina que llevaba un marcador @Bodipy FL (4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-propionilo) N-terminal (JPT Peptide Technologies GmbH; disuelto en tampón de ensayo). La concentración final de catepsina A fue de 833 ng/ml, y la concentración final de bradicinina marcada 2  $\mu$ M. Después de la incubación durante 15 min. a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de tampón de detención (ácido 2-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-etanosulfónico 130 mM, pH 7,4, que contenía @Triton X-100 al 0,013% (v/v), Coating Reagent 3 al 0,13% (Caliper Life Sciences), DMSO al 6,5% y ebelactona B 20  $\mu$ M (Sigma, # E0886)).

20

25

Después se separaron el sustrato no escindido y el producto por una electroforesis capilar de microfluidos en un LabChip® 3000 Drug Discovery System (12-Sipper-Chip; Caliper Life Sciences) y se cuantificaron por la determinación de las áreas de los picos respectivas. La renovación del sustrato se calculó dividiendo el área del pico de producto entre la suma de las áreas de los picos de sustrato y producto, y de este se cuantificó la actividad de la enzima y el efecto inhibitorio del compuesto de ensayo. A partir del porcentaje de inhibición de la actividad de la catepsina A observado con el compuesto de ensayo a varias concentraciones, se calculó la concentración inhibitoria  $IC_{50}$ , es decir, la concentración que efectúa una inhibición de 50% de la actividad enzimática. Los valores de  $IC_{50}$  de diversos compuestos de ejemplo se proporcionan en la Tabla 1.

30

B) Actividad antihipertrófica y renoprotectora in vivo

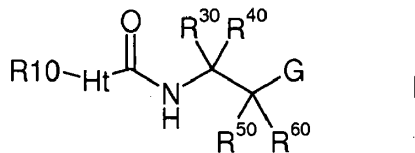
La actividad farmacológica in vivo de los compuestos de la invención se puede investigar, por ejemplo, en el modelo de ratas sensibles a sal de DOCA con nefrectomía unilateral. En síntesis, en este modelo se practica una nefrectomía unilateral del riñón izquierdo (UNX) en ratas Sprague Dawley de 150 g a 200 g de peso corporal.

35

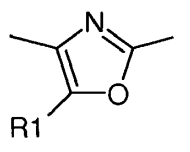
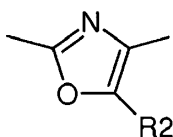
Después de la cirugía, así como también al comienzo de cada una de las semanas siguientes, se administran 30 mg/kg de peso corporal de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) a las ratas por inyección subcutánea. A las ratas nefrectomizadas tratadas con DOCA se les suministra agua potable que contiene 1% de cloruro de sodio (ratas UNX/DOCA). Las ratas UNX/DOCA presentan hipertensión arterial, disfunción endotelial, hipertrofia de miocardio y fibrosis, como también disfunción renal. En el grupo de ensayo (Ensayo UNX/DOCA) y en el grupo de placebo (Placebo UNX/DOCA), que consiste en ratas UNX/DOCA distribuidas al azar, las ratas se tratan por sonda oral en dos administraciones a las 6 a.m. y a las 6 p.m. de dosis diarias del compuesto de ensayo (por ejemplo 10 mg/kg de peso corporal disuelto en vehículo) o con vehículo solamente, respectivamente. En un grupo de control (control), que consiste en animales que no han sido sometidos a UNX y administración de DOCA, los animales reciben agua potable normal y se tratan con vehículo solamente. Después de cinco semanas de tratamiento, se miden la presión arterial sistólica (SBP) y la frecuencia cardíaca (HR) de forma no invasiva mediante el método del manguito de cola. Para la determinación de albuminuria y creatinina, se recoge orina durante 24 h en jaulas metabólicas. La función endotelial se evalúa en anillos cortados de la aorta torácica, como se describió previamente (W. Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). Como medida de la hipertrofia y fibrosis de miocardio, se determinan el peso del corazón, el peso ventricular izquierdo y la relación de hidroxiprolina y prolina en los corazones reseca-

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



en la que Ht se escoge de la serie que consiste en



G es R<sup>71</sup>-O-C(O)-;

10 R<sup>1</sup> se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>5</sub>H<sub>2s</sub>-, Ar-C<sub>5</sub>H<sub>2s</sub>-, Ar-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>- y NC-; en los que s es un número entero escogido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R<sup>2</sup> se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>- y NC-;

R<sup>10</sup> se escoge de la serie que consiste en R<sup>11</sup>;

15 R<sup>11</sup> es Ar;

R<sup>30</sup> se escoge de la serie que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y R<sup>32</sup>-C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>-, en el que u es un número entero escogido de la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

20 R<sup>32</sup> se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y están enlazados vía un átomo de carbono anular, en el que el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), HO-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH-S(O)<sub>2</sub>-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))N-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH- y NC-;

25 R<sup>40</sup> se escoge de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>50</sup> se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), HO- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-;

R<sup>60</sup> se escoge de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>71</sup> es hidrógeno;

30 Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y están enlazados vía un átomo de carbono anular, en el que el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub> y NC-;

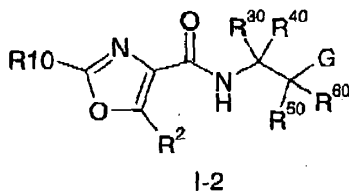
35 m, independientemente de cada uno de los otros números m, es un número entero escogido de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

en la que todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

40 en la que todos los grupos alquilo, C<sub>5</sub>H<sub>2s</sub>, C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.



2. Un compuesto de fórmula 1-2, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, como se reivindica en la reivindicación 1, en el que



5  $R^2$  se escoge de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- y NC-.

3. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, como se reivindica en una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que

10  $R^{30}$  es  $R^{32}$ -C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>-, en el que u es un número entero escogido de la serie que consiste en 0 y 1;

$R^{32}$  se escoge de la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y están enlazados vía un átomo de carbono anular, en el que el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes escogidos de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), HO-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-, H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH-S(O)<sub>2</sub>-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))N-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))N-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-NH-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-NH- y NC-;

15  $R^{40}$  es hidrógeno.

20 4. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, como se reivindica en una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

$R^{50}$  es hidrógeno;

$R^{60}$  es hidrógeno.

25 5. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, como se reivindica en una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

$R^{30}$  es  $R^{32}$ -C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>-, en el que u es un número entero 0;

30  $R^{40}$  es hidrógeno,

6. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, como se reivindica en una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto se escoge de

35 ácido 3-ciclohexil-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido 3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butírico

ácido (S)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

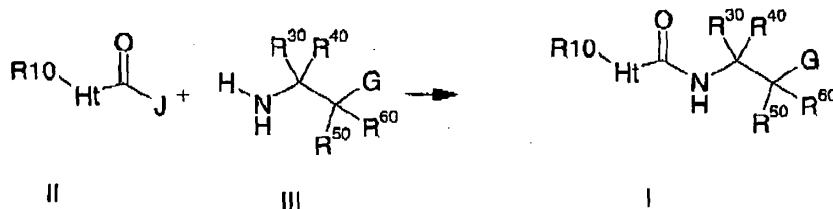
40 ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico

ácido (S)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico

- ácido (S)-3-(4metoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(3-metoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico  
 5 ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (R)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-fenil-butírico  
 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (3-ciclohexil-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 10 ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido 3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-fenil-butírico  
 ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 15 ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico  
 20 ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido 3-ciclohexil-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 25 ácido (S)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico  
 ácido (S)-3-[(5-metil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico  
 ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico  
 ácido (S)-3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico  
 30 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[2-(2-fluorofenil)-5-metil-oxazol-4-carbonil]-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-isopropil-2-fenil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 35 ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico  
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-amino]-propiónico

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos como se reivindica en una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



5 en las que los grupos Ht, G, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>50</sup> y R<sup>60</sup> en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de fórmula I, y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo J en el compuesto de la fórmula II es HO-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- o halógeno.

10 8. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso como una sustancia farmacéutica.

9. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 10. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, hipertrofia cardíaca, enfermedades cardíacas valvulares, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis, trastornos de permeabilidad vascular, tratamiento de edema, trombosis, artritis reumatoide, osteoartritis, insuficiencia renal, fibrosis cística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas, enfermedades fibróticas, dolor, lesión de isquemia o reperfusión o enfermedades neurodegenerativas, o para cardioprotección o renoprotección o como un diurético (tratamiento individual o junto con diuréticos probados).