

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 275**

51 Int. Cl.:

C07D 249/10	(2006.01)	A61K 31/4192	(2006.01)	C07D 249/04	(2006.01)
C07D 249/18	(2006.01)	A61K 31/4196	(2006.01)		
C07D 257/04	(2006.01)	A61K 31/42	(2006.01)		
C07D 261/12	(2006.01)	A61K 31/405	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)	C07C 271/22	(2006.01)		
C07C 233/46	(2006.01)	C07C 243/28	(2006.01)		
C07C 233/47	(2006.01)	C07D 231/14	(2006.01)		
A61K 31/415	(2006.01)	C07D 231/20	(2006.01)		
A61K 31/4164	(2006.01)	C07D 239/36	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2012 E 12708195 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2675792**

54 Título: **Derivados aminobutíricos sustituidos como inhibidores de neprilisina**

30 Prioridad:

17.02.2011 US 201161443828 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 564 275 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 aminobutíricos sustituidos como inhibidores de neprilisina

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad de inhibición de neprilisina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos y compuestos intermedios para preparar tales compuestos y encuentra utilidad en métodos de uso de tales compuestos para tratar enfermedades tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, y enfermedad renal.

15 Estado de la técnica

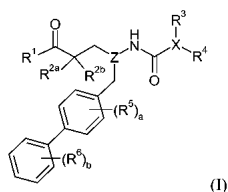
La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP), es una Zn^{2+} metalopeptidasa unida a membrana endotelial que se encuentra en numerosos órganos y tejidos, incluyendo el cerebro, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón, y la vasculatura periférica. NEP degrada e inactiva diversos péptidos endógenos, tales como encefalinas, bradiquinina circulante, péptidos de angiotensina, y péptidos natriuréticos, los últimos de los cuales tienen diversos efectos que incluyen, por ejemplo, vasodilatación y natriuresis/diuresis, así como inhibición de hipertrofia cardíaca y fibrosis ventricular. De ese modo, NEP desempeña un importante papel en la homeostasis de la presión sanguínea y la salud cardiovascular. Los documentos de Patente WO 2010/136474, WO 2010/136493 y J Med Chem 1995, 38, 1689-1700 son ejemplos de desvela en inhibidores de NEP.

25 Los inhibidores de NEP, tales como tiorfano, candoxatril, y candoxatrilat, se han estudiado como compuestos terapéuticos potenciales. También se conocen compuestos que inhiben tanto NEP como la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), e incluyen omapatrilat, gempatrilat, y sampatrilat. Denominados inhibidores de vasopectidasa, esta última clase de compuestos se describen en Robl *et al.* (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677.

30 Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha descubierto que poseen actividad de inhibición enzimática de neprilisina (NEP). Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para tratar afecciones tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca.

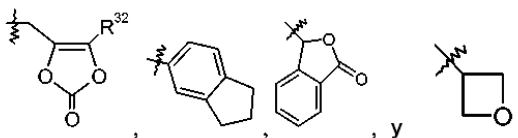
35 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



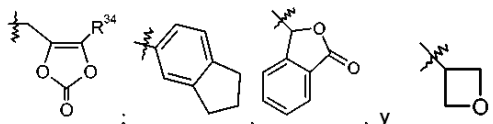
donde:

- 40 R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$;
 R^{2a} es $-OH$, y R^{2b} es $-CH_3$; o R^{2a} y R^{2b} son ambos $-CH_3$; o R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar $-CH_2-CH_2-$;
 Z se selecciona entre $-CH-$ y $-N-$;
 X es un $-heteroarilo C_{1-9}$;
 R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; $-alquileo C_{0-5}-OH$; $-NH_2$; $-alquilo C_{1-6}$; $-CF_3$; $-cicloalquilo C_{3-7}$; $-alquileo C_{0-2}-O-alquilo C_{1-6}$; $-C(O)R^{20}$; $-alquileo C_{0-1}-COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; $=O$; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NHC(O)CH_3$, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y $-CH_2-morfolinilo$; y R^3 , cuando está presente, está unido a un átomo de carbono;
- 45 R^4 está ausente o se selecciona entre H; $-OH$; $-alquilo C_{1-6}$; $-alquileo C_{1-2}-COOR^{35}$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH_3$; $-CH_2OP(O)(OH)_2$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-alquilo C_{1-6}$; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, $-COOR^{35}$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, y $-SCF_3$; y R^4 , cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o nitrógeno; o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $-fenileno-O-(CH_2)_{1-3}-$ o $-fenileno-O-CH_2-CHOH-CH_2-$;
- 50 a es 0 o 1; R^5 se selecciona entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-CN$;
- 55 b es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R^6 se selecciona independientemente entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, y $-CF_3$;
- R^7 se selecciona entre H; $-alquilo C_{1-8}$; $-alquileo C_{1-3}-arilo C_{6-10}$; $-alquileo C_{1-3}-heteroarilo C_{1-9}$; $-cicloalquilo C_{3-7}$;

-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -alquileo C₁₋₆-OC(O)R¹⁰; -alquileo C₁₋₆-NR¹²R¹³, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³¹, -alquileo C₀₋₆morfolinilo; -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆;



- 5 R¹⁰ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR¹²R¹³, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, y bencilo, o R¹² y R¹³ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³¹ se selecciona entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo, y -NR¹²R¹³; y R³² es -alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀;
- 10 R⁸ se selecciona entre H, -OH, -OC(O)R¹⁴, -CH₂COOH, -O-bencilo, piridilo, y -OC(S)NR¹⁵R¹⁶; R¹⁴ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -arilo C₆₋₁₀, -OCH₂-arilo C₆₋₁₀, -CH₂O-arilo C₆₋₁₀, y -NR¹⁵R¹⁶; y R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄;
- R⁹ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, y -C(O)R¹⁷; y R¹⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -arilo C₆₋₁₀, y -heteroarilo C₁₋₉;
- 15 R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, y -O-cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁸ y R¹⁹ se toman conjuntamente para formar =O;
- R²⁰ se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆;
- R²¹ y R³⁵ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³, -alquileo C₀₋₆morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



- R²⁵ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR²⁷R²⁸, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, y bencilo, o R²⁷ y R²⁸ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³³ se selecciona entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo, y -NR²⁷R²⁸; y R³⁴ es -alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀;
- 25 R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, -CH₂COOH, -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -alquileo C₀₋₁-cicloalquilo C₁₋₇, y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH, o -CONH₂; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- 30 R²⁴ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH₃; y -heteroarilo C₁₋₉; y
- R³⁶ se selecciona entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo, y bencilo; y
- R³⁷ se selecciona entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo, y bencilo;
- 35 donde cada grupo alquilo en R¹, R², y R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor; y; donde el conector metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

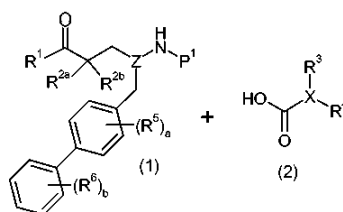
- 40 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención como primer agente terapéutico, uno o más agentes terapéuticos secundarios, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación
- 45 de agentes activos, que comprenden un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede formular conjunta o separadamente del agente o agentes adicionales. Cuando se formula separadamente, se puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable con el agente o agentes adicionales. De ese modo, otro aspecto más de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo la combinación: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que contiene tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo donde la primera y la
- 50 segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

- 55 Los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la enzima NEP, y por lo tanto se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata por inhibición de la enzima NEP o por aumento de los niveles de sus sustratos peptídicos. De ese modo, un aspecto de

la invención encuentra utilidad en un método para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata por inhibición de la enzima NEP, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Aún otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método para inhibir una enzima NEP en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad inhibidora de la enzima NEP de un compuesto de la invención.

Dado que los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de NEP, también son útiles como herramientas de investigación. Por lo tanto, un aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de uso de un compuesto de la invención como una herramienta de investigación, comprendiendo el método llevar a cabo un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar para evaluar nuevos compuestos químicos. De ese modo, otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de evaluación de un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de forma concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Algunos ensayos biológicos a modo de ejemplo incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP. Aún otro aspecto de la invención encuentra utilidad en un método de estudio de un sistema o muestra biológico que comprende una enzima NEP, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema muestra biológico con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema o muestra biológica.

Otro aspecto más de la invención se refiere a procesos y compuestos intermedios útiles para preparar compuestos de la invención. Por lo tanto, otro aspecto de invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de fórmula I, que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula 1 a un compuesto de fórmula 2:



para producir un compuesto de fórmula I; donde P^1 es H o un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo; y donde el proceso comprende además desproteger el compuesto de fórmula 1 cuando P^1 es un grupo protector de amino; y donde R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 - R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I. Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de ácido o base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a productos preparados mediante cualquiera de los procesos que se describen en el presente documento, así como a nuevos compuestos intermedios que se usan en tales procesos. En un aspecto de la invención los nuevos compuestos intermedios tienen las fórmulas 1,9, 10, 11, 12, o una sal de los mismos, como se define en el presente documento.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento útil para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal. Otro aspecto de la invención se refiere un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para inhibir una enzima NEP en un mamífero. Aún otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso como herramienta de investigación. Otros aspectos y realizaciones de la invención se desvelan en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Además, como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las correspondientes formas en plural a menos que el contexto de uso dicte claramente otra cosa. Los términos "comprender", "incluir", y "tener" se pretende que sean inclusive y pretenden indicar que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc. que se usan en el presente documento se ha de entender que se encuentran modificados en todos los casos con el término "aproximadamente", a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, los números expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las

propiedades deseadas que busca obtener la presente invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número se debería interpretar al menos a la luz de las cifras significativas informadas y por aplicación de las técnicas de redondeo habituales.

5 El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se definan de otro modo, tales grupos alquilo contienen por lo general de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₅, -alquilo C₂₋₅, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₈, y -alquilo C₁₋₁₀. Algunos grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

10 Cuando se pretende un número de átomos de carbono específico para un término particular usado en el presente documento, el número de átomos de carbono se muestra a continuación del término como subíndice. Por ejemplo, la expresión "-alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y la expresión "-cicloalquilo C₃₋₇" significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

15 El término "alquileno" significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se definan de otro modo, tales grupos alquileno contienen por lo general de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquileno C₀₋₁, -alquileno C₀₋₆, -alquileno C₁₋₃ y -alquileno C₁₋₆. Algunos grupos alquileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, y pentano-1,5-diilo. Se ha de entender que cuando el término alquileno incluye cero carbonos tal como -alquileno C₀₋₁, se pretende que tales términos incluyan la ausencia de átomos de carbono, es decir, el grupo alquileno no está presente excepto por un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquileno.

20 El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un anillo individual (es decir, fenilo) o uno o más anillos condensados. Los sistemas de anillos condensados incluyen los que son completamente insaturados (por ejemplo, naftaleno) así como los que son parcialmente insaturados (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se definan de otro modo, tales grupos arilo contienen por lo general de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C₆₋₁₀. Algunos grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo, naftaleno-1-ilo y naftaleno-2-ilo.

25 El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se definan de otro modo, tales grupos cicloalquilo contienen por lo general de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C₃₋₅, -cicloalquilo C₃₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₇. Algunos grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

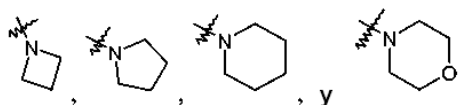
El término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

30 El término "heterociclo" pretende incluir heterociclos insaturados (aromáticos) monovalentes que tienen un anillo individual o dos anillos condensados así como grupos saturados y parcialmente insaturados monovalentes que tienen un anillo individual o múltiples anillos condensados. El anillo de heterociclo puede contener de 3 a 15 átomos totales en el anillo, de los que de 1 a 14 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos del anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sin embargo, por lo general, el anillo de heterociclo contiene de 3 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 1 a 9 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos del anillo. El punto de unión está en cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo disponible. Algunos heterociclos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, -heterociclo C₁₋₇, -heterociclo C₃₋₅, -heterociclo C₂₋₆, -heterociclo C₃₋₁₂, -heterociclo C₅₋₉, -heterociclo C₁₋₉, -heterociclo C₁₋₁₁, y -heterociclo C₁₋₁₄.

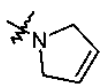
35 Los heterociclos insaturados monovalentes también se denominan habitualmente grupos "heteroarilo". A menos que se definan de otro modo, los grupos heteroarilo contienen por lo general de 5 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 1 a 9 son átomos de carbono del anillo, y de 1 al 4 son heteroátomos del anillo, e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo C₁₋₉ y -heteroarilo C₅₋₉. Algunos grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirrol (por ejemplo, 3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (por ejemplo, 2-imidazolilo), furano (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (por ejemplo, 2-tienilo), triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (por ejemplo, 2-oxazolilo), isoxazol (por ejemplo, 3-isoxazolilo), tiazol (por ejemplo, 2-tiazolilo y 4-tiazolilo), y isotiazol (por ejemplo, 3-isotiazolilo), piridina (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina (por ejemplo, 3-piridazinilo), pirimidina (por ejemplo, 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), indolilo (por ejemplo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (por ejemplo, benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (por ejemplo, benzo[*b*]tien-2-ilo y benzo[*b*]tien-5-ilo), benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (por ejemplo, 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina y quinoxalina.

40 Los heterociclos insaturados monovalentes contienen por lo general de 3 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 2 a 9 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos del anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C₃₋₅. Algunos heterociclos insaturados monovalentes representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina,

piperazina, 3-pirrolina y similares. En algunos casos, se pueden describir restos que se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Tales grupos incluyen:



- 5 Los heterociclos parcialmente insaturados monovalentes contienen por lo general de 3 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 2 a 11 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 3 son heteroátomos del anillo, e incluyen, por ejemplo -heterociclo C₁₋₅ y -heterociclo C₂₋₁₂. Algunos heterociclos parcialmente insaturados monovalentes representativos incluyen, a modo de ejemplo, pirano, benzopirano, benzodioxol (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo), tetrahidropiridazina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, dihidroimidazol, dihidrotriazol, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiadiazol, tetrahidropiridazina, hexahidropirroloquinoxalina, y
- 10 dihidrooxadiazabenz[e]azuleno. En algunos casos, se pueden describir restos que se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ parcialmente insaturado. Tales grupos incluyen:



- 15 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o puede estar sustituido una o varias veces, tal como de 1 a 3 veces, o de 1 a 5 veces, o de 1 a 8 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos halo, puede estar sin sustituir, o puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos halo; y un grupo alquilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de flúor puede estar sin sustituir, o puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 átomos de flúor. De forma análoga, un grupo que está "opcionalmente sustituido" con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆, puede estar sin sustituir, o puede contener uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆.
- 20

- Como se usa en el presente documento, la expresión "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no se pretende que sea limitante y se usa de la misma forma que se usa habitualmente la expresión "que comprende". Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que se incluyen todas las formas de estereoisómeros y tautómeros, a menos que se indique otra cosa.
- 25

- La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es inaceptable biológicamente ni de otro modo cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que se puede incorporar a una composición y administrar a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una forma inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales farmacéuticamente aceptables han cumplido por lo general los estándares requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación, incluyen los materiales identificados como ingredientes activos adecuados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos.
- 30

- 35 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para la administración un paciente, como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se ha de entender que no se requiere que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de compuestos intermedios que no están destinadas a la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como una amina, piridina o imidazol, como un resto ácido tal como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. Algunas sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio, y cinc. Algunas sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Algunas sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los ácidos bórico, carbónico, halohídrico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Algunas sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxil alifáticos (por ejemplo, los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico, y tartárico), ácidos alifáticos monocarboxílicos (por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico, y trifenilacético), hidroxil ácidos aromáticos (por ejemplo, los ácidos *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-
- 40
- 45
- 50
- 55

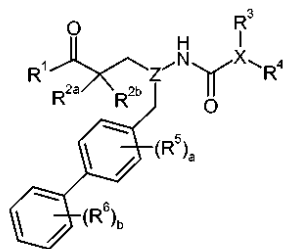
carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), glucorónico, mandélico, múcico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfónicos (por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico) y ácido xinafoico.

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

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) evitar que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, evitar la reaparición de la enfermedad o afección médica o el tratamiento profiláctico de un paciente que está predispuesto a la enfermedad o la afección médica; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o la afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente. Por ejemplo, la expresión "tratar la hipertensión" podría incluir evitar que se produzca la hipertensión, mejorar la hipertensión, suprimir la hipertensión, y aliviar los síntomas de hipertensión (por ejemplo, disminuir la presión sanguínea). El término "paciente" pretende incluir los mamíferos, tales como seres humanos, que necesitan el tratamiento o la prevención de la enfermedad y que se están tratando actualmente para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de una enfermedad o afección médica específica, así como sujetos de ensayo en los que se están evaluando los compuestos de la invención o se van a usar en un ensayo, por ejemplo un modelo de animal.

Se pretende que todos los demás términos usados en el presente documento tengan su significado habitual que entiende el experto habitual en la materia a la que pertenece.

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



(I)

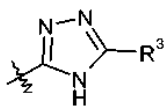
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto de la invención" incluye todo los compuestos incluidos en la fórmula I tales como las especies realizadas en las fórmulas Ia a If, Ia-1 a Ia-4, Ib-1, Ib-2, Ic-1, Ic-2, Id-1, e Id-2, así como los compuestos incluidos en las fórmulas II-VIII, y las especies de los mismos. De forma análoga, la referencia a un compuesto de una fórmula dada pretende incluir todas las especies; por ejemplo, la expresión "compuesto de fórmula III" pretende incluir las especies IIIa y IIIb, etc. Además, los compuestos de la invención pueden contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo, grupos amino o carboxilo) y por lo tanto tales compuestos pueden existir en forma de una base libre, un ácido libre, o en diversas formas de sal. La totalidad de tales formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, los expertos en la materia reconocerán que la referencia a un compuesto en el presente documento, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I así como las sales farmacéuticamente aceptables. Además, la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable y/o profármaco del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales. Además, los solvatos de los compuestos de fórmula I se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

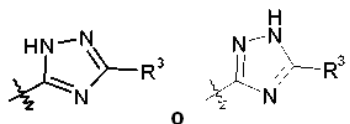
Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, estos compuestos se pueden preparar y usar en diversas formas estereoisoméricas. Por lo tanto, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas enriquecidas en estereoisómeros, y similares a menos que se indique otra cosa. Cuando se representa una estructura química en

el presente documento sin ninguna estereoquímica, se entiende que se incluyen todos los posibles estereoisómeros en tal estructura. De ese modo, por ejemplo, las expresiones "compuesto de fórmula I", "compuestos de fórmula II", etc., se pretende que incluyan todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De forma análoga, cuando se muestra o se nombra un estereoisómero particular en el presente documento, los expertos en la materia entenderán que pueden estar presentes cantidades minoritarias de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención a menos que se indique otra cosa, con la condición de que la utilidad de la composición en su conjunto no quede eliminada por la presencia de tales otros isómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener mediante numerosos métodos que se conocen bien la técnica, incluyendo cromatografía quiral usando una fase estacionaria o soporte quiral adecuado, o mediante conversión química de los mismos en diastereoisómeros, separación de los diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, y a continuación regeneración del estereoisómero original.

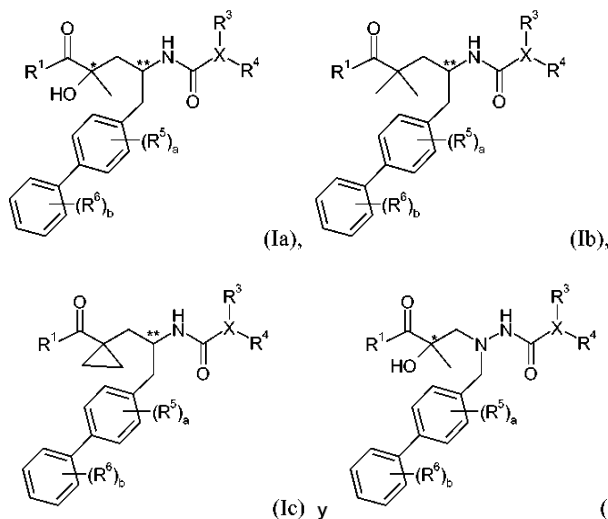
Además, cuando sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), las formas tautoméricas y las formas topoisoméricas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, si X se representa como (siendo R⁴ hidrógeno):



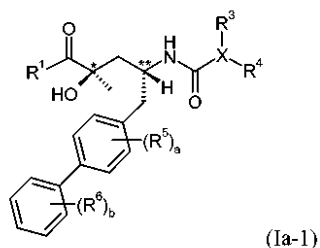
se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica tal como:



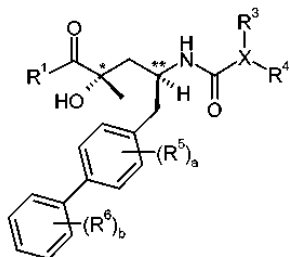
Más específicamente, los compuestos de fórmula I donde R^{2a} es -OH y R^{2b} es -CH₃ pueden contener al menos dos centros quirales donde el resto "Z" es -CH-; los compuestos de fórmula I donde R^{2a} y R^{2b} son ambos -CH₃ o donde R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-CH₂- pueden contener al menos un centro quiral donde el resto "Z" es -CH-; y los compuestos de fórmula I donde R^{2a} es -OH y R^{2b} es -CH₃ pueden contener al menos un centro quiral donde el resto "Z" es -N-. Estos centros quirales se indican mediante los símbolos * y ** en las siguientes fórmulas Ia, Ib, Ic, e Id (ilustradas con R^{2a} como -OH):



En un estereoisómero del compuesto de fórmula Ia, los dos átomos de carbono identificados mediante los símbolos * y ** tienen la configuración (*R*). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-1:

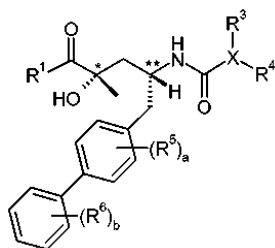


En esta realización, los compuestos tienen la configuración (*R,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,R*) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de fórmula Ia, los dos átomos de carbono identificados mediante los símbolos * y ** tienen la configuración (*S*). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-2:



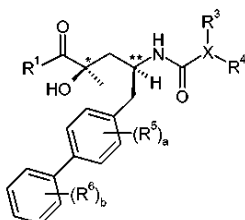
(Ia-2)

En esta realización, los compuestos tienen la configuración (*S,S*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S,S*) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero más del compuesto de fórmula Ia, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (*S*) y el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** tiene la configuración (*R*). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-3:



(Ia-3)

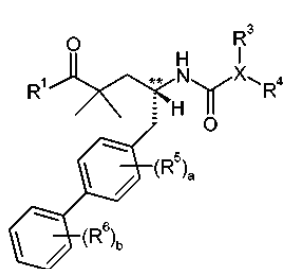
En esta realización, los compuestos tienen la configuración (*S,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S,R*) en estos átomos de carbono. En aún otro estereoisómero del compuesto de fórmula Ia, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (*R*) y el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** tiene la configuración (*S*). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-4:



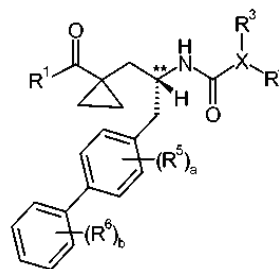
(Ia-4)

En esta realización, los compuestos tienen la configuración (*R,S*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,S*) en estos átomos de carbono.

En un estereoisómero de los compuestos de fórmula Ib y Ic, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** tiene la configuración (*R*). Estas realizaciones de la invención se muestran en las fórmulas Ib-1 y Ic-1, respectivamente:

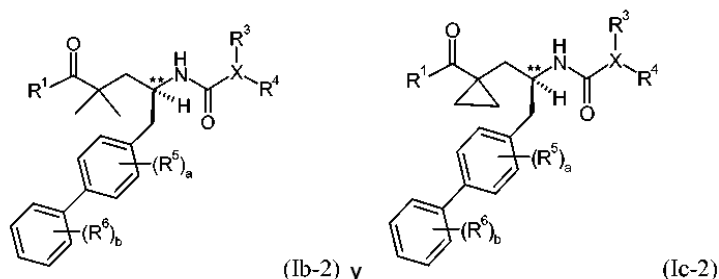


(Ib-1) y



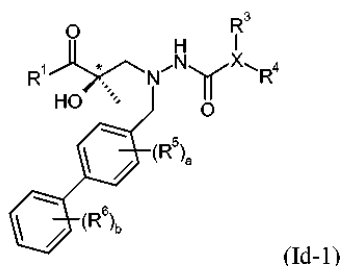
(Ic-1)

En estas realizaciones, los compuestos tienen la configuración (*R*) en el átomo de carbono ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R*) en este átomo de carbono. En otro estereoisómero de los compuestos de fórmula Ib y Ic, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo ** tiene la configuración (*S*). Estas realizaciones de la invención se muestran en las fórmulas Ib-2 y Ic-2, respectivamente:



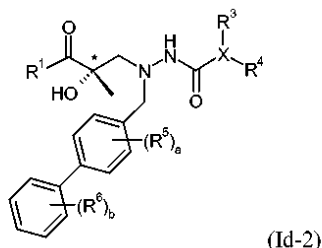
En estas realizaciones, los compuestos tienen la configuración (S) en el átomo de carbono ** o están enriquecidas en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S) en este átomo de carbono.

- 5 En un estereoisómero del compuesto de fórmula Id, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (R). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Id-1:



En esta realización, los compuestos tienen la configuración (R) en el átomo de carbono * o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (R) en este átomo de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de fórmula Id, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (S). Esta realización de la invención se muestra en la fórmula Id-2:

- 10



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

- 15 En algunas realizaciones, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, para tratar hipertensión, puede ser deseable que los átomos de carbono identificados mediante los símbolos * y ** tengan una configuración particular o estén enriquecidos en una forma estereoisomérica que tenga tal configuración. De ese modo, en ciertos aspectos, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual o a una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero que comprende principalmente un enantiómero o el otro enantiómero. En otras realizaciones, los compuestos de la invención están presentes en forma de mezclas racémicas de enantiómeros.

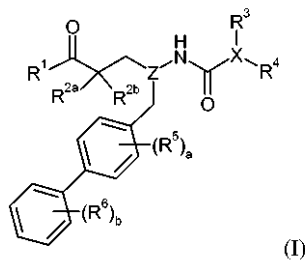
- 25 Los compuestos de la invención, así como los compuestos que se usan en su síntesis, también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente, es decir, en los que uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada predominantemente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ³⁶Cl, y ¹⁸F. Son de particular interés los compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de distribución tisular; los compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio especialmente en un sitio de metabolismo que dan como resultado, por ejemplo, compuestos que tienen una mayor estabilidad metabólica; y los compuestos de fórmula I enriquecidos en un isótopo emisor de positrones, tal como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

- 35 La nomenclatura que se usa en el presente documento para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos del presente documento. Esta nomenclatura se ha obtenido usando el software disponible en el mercado AutoNom (MDL, San Leandro, California).

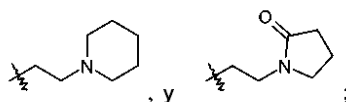
REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

5 Se pretende que los siguientes sustituyentes y valores proporcionen ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Se pretende que estos valores representativos definan e ilustren adicionalmente tales aspectos y realizaciones y no se pretende que excluyan otras realizaciones o que limiten el alcance de la invención. A este respecto, la representación de que un valor o sustituyente particular es preferente no pretende excluir de ningún modo otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique de forma específica.

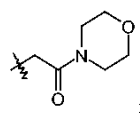
En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



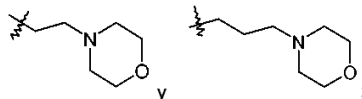
10 R¹ se selecciona entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹. El resto R⁷ se selecciona entre:
 H;
 -alquilo C₁₋₈, por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₅CH₃, y -(CH₂)₆CH₃;
 15 -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, bencilo;
 -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridinilo y -(CH₂)₂-piridinilo;
 -cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopentilo;
 -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃ y -[(CH₂)₂O]₂CH₃;
 20 -alquileo C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -CH₂OC(O)O-fenilo, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃, y -CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃;
 -alquileo C₁₋₆-NR¹²R¹³, por ejemplo, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



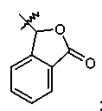
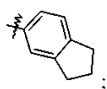
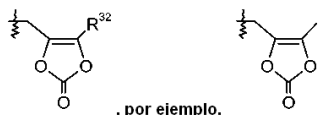
25 -alquileo C₁₋₆-C(O)R³¹, por ejemplo, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, y



-alquileo C₀₋₆-morfolinilo, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolinilo y -(CH₂)₃-morfolinilo:



30 -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂SO₂CH₃;

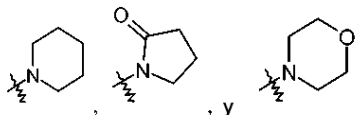


y

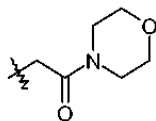


El resto R¹⁰ se selecciona entre:

- 5 - alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂CH₃;
 - O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -OCH₃, -O-CH₂CH₃, y -O-CH(CH₃)₂;
 - cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopentilo);
 - O-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo, y -O-ciclopentilo; fenilo;
 - O-fenilo;
- 10 - NR¹¹R¹³,
 - CH[CH(CH₃)₂]-NH₂;
 - CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; y
 - CH(NH₂)CH₂COOCH₃.
- 15 Los restos R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, CH₃), y bencilo. Alternativamente, los restos R¹² y R¹³ se pueden tomar conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, por ejemplo para formar un grupo tal como:



El resto R³¹ se selecciona entre -O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -OCH₃, -O-bencilo, y -NR¹²R¹³, por ejemplo, -N(CH₃)₂, y



- 20 El resto R³² es -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃ y -C(CH₃)₃) o -alquileno C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀.

El resto R⁸ se selecciona entre:

- 25 H;
 -OH;
 -OC(O)R¹⁴, por ejemplo, -OC(O)CH₃, -OC(O)-fenilo, -OC(O)-OCH₂-fenilo, -OC(O)-CH₂O-fenilo, -OC(O)(NH₂), y -OC(O)[N(CH₃)₂];
 -CH₂COOH;
 -O-bencilo;
- 30 piridilo; y
 -OC(S)NR¹⁵R¹⁶, por ejemplo, -OC(S)NH₂ y -OC(S)N(CH₃)₂.

El resto R¹⁴ se selecciona entre:

- 35 H;
 -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃;
 -arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, fenilo;
 -OCH₂-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, -OCH₂-fenilo;
 -CH₂O-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, -CH₂O-fenilo; y
- 40 -NR¹⁵R¹⁶, por ejemplo, -NH₂ y N(CH₃)₂.

Los restos R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄.

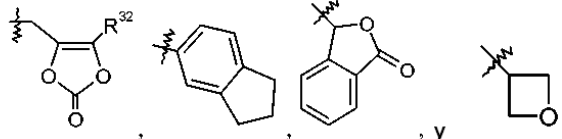
- 45 El resto R⁹ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃), y -C(O)R¹⁷ (por ejemplo, -C(O)H). El resto R¹⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂CH₃), -cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo), -arilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilo), y -heteroarilo C₁₋₉ (por ejemplo, piridina).

Además, cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R¹ es -OR⁷ y R⁷ es -alquilo C₁₋₈, R¹ también puede ser un grupo tal como -OCH(CH₃)CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -OCH(CF₃)₂, -O(CH₂)₂CF₃, -OCH(CH₂F)₂, -OC(CF₃)₂CH₃, y -OCH(CH₃)CF₂CF₃.

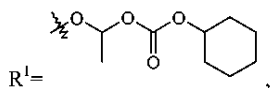
- 50 En una realización, R¹ es -OR⁷, y R⁷ es H o -alquilo C₁₋₈. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

En una realización, R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$, R^7 es H, R^8 es H o $-OH$, y R^9 es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

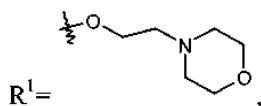
5 En otra realización, R^1 es $-OR^7$, donde R^7 se selecciona entre $-alquilo C_{1-8}$, $-alquileo C_{1-3}$ -arilo C_{6-10} , $-alquileo C_{1-3}$ -heteroarilo C_{1-9} , $-cicloalquilo C_{3-7}$, $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, $-alquileo C_{1-6}$ - $OC(O)R^{10}$, $-alquileo C_{1-6}$ - $NR^{12}R^{13}$, $-alquileo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



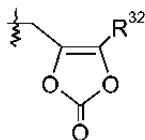
10 En otra realización más, R^1 es $-NR^8R^9$, donde R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es H. En otra realización más, R^1 es $-NR^8R^9$, donde R^8 es H o $-OH$; y R^9 es $-alquilo C_{1-6}$ o $-C(O)R^{17}$. En otra realización más, R^1 es $-NR^8R^9$, donde R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es $-alquilo C_{1-6}$ o $-C(O)R^{17}$. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como compuestos intermedios en los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, R^1 es $-OR^7$ y R^7 es $-alquileo C_{1-6}$ - $OC(O)R^{10}$, tal como $-O-CH(CH_3)OC(O)-O$ -ciclohexilo:



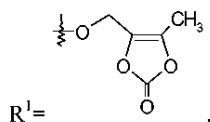
haciendo el compuesto un éster de cilexetil; o R^1 es $-OR^7$ y R^7 es $-alquileo C_{0-6}$ -morfolinilo tal como $-O-(CH_2)_2$ -morfolinilo:



20 haciendo el compuesto un éster de 2-morfolinoetilo o mofetilo; o R^1 es $-OR^7$ y R^7 es

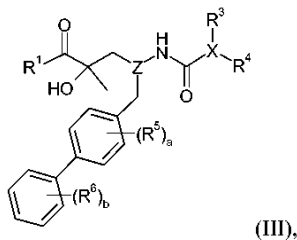


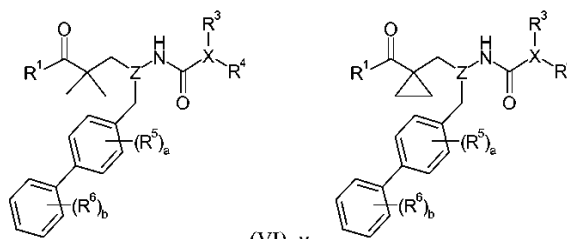
tal como $-O-CH_2$ -5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:



haciendo el compuesto un éster de medoxomilo.

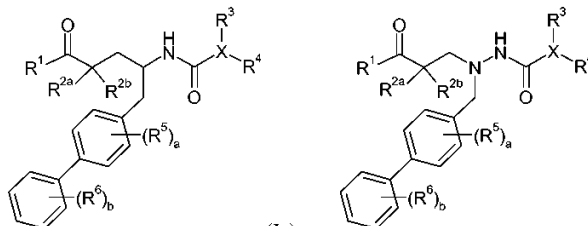
25 En una realización, R^{2a} es $-OH$ y R^{2b} es $-CH_3$. En otra realización, R^{2a} y R^{2b} son ambos $-CH_3$. En aún otra realización, R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar $-CH_2-CH_2-$. Estos se pueden representar como las fórmulas III, VI, y VII respectivamente:





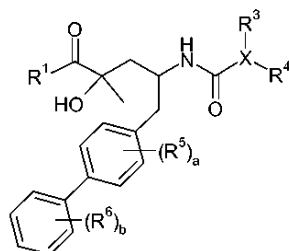
(VI), y (VII).

El resto "Z" es -CH- o -N-, que se puede representar como las fórmulas (Ie) e (If), respectivamente:

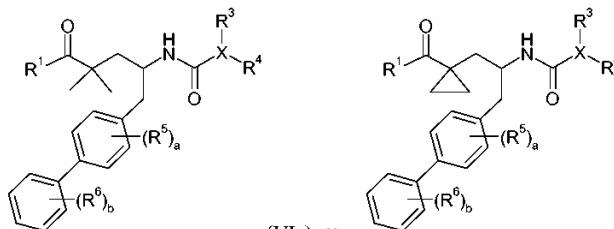


(Ie) y (If).

- 5 En una realización Z es -CH-, R^{2a} es -OH, y R^{2b} es -CH₃. En otra realización Z es -CH- y R^{2a} y R^{2b} son ambos -CH₃. En otra realización Z es -CH- y R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-CH₂-. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas (IIIa), (VIa), y (VIIa), respectivamente:

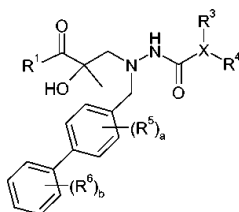


(IIIa),

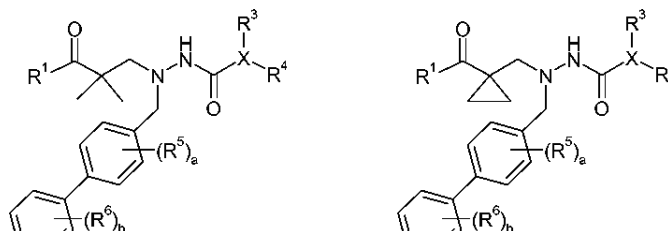


(VIa), y (VIIa).

- 10 En otra realización Z es -N-, R^{2a} es -OH, y R^{2b} es -CH₃. En otra realización Z es -N- y R^{2a} y R^{2b} son ambos -CH₃. En otra realización Z es -N- y R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-CH₂-. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas (IIIb), (VIb), y (VIIb), respectivamente:



(IIIb),

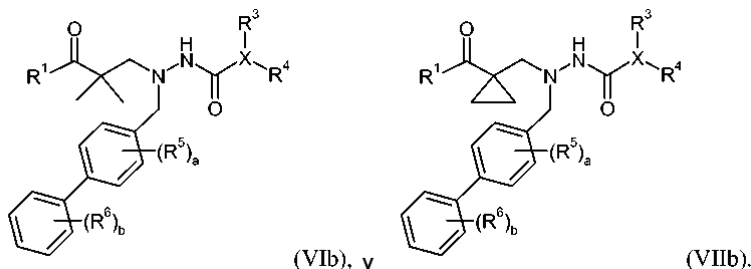
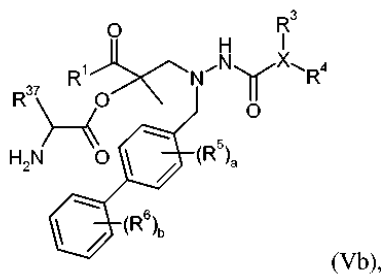
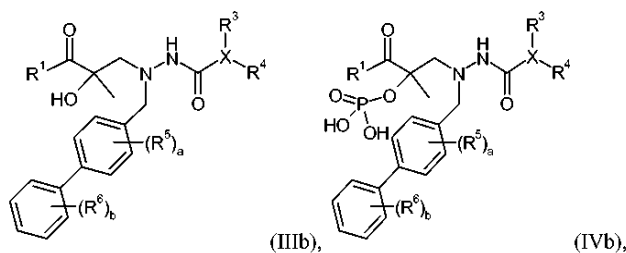


(VIb), y (VIIb).

El resto "X" es un -heteroarilo C₁₋₉, y el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo disponible. Se ha de observar que en algunas realizaciones, R³ y/o R⁴ pueden estar ausentes. Cuando está presente, R³ está en cualquier átomo de carbono disponible. Cuando está presente, R⁴ está en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible. Algunos anillos -heteroarilo C₁₋₉ a modo de ejemplo incluyen, a modo de ilustración y no de limitación:

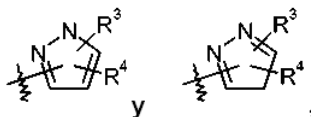
anillos de pirazol tales como:

En otra realización Z es -N-, R^{2a} es -OH, y R^{2b} es -CH₃. En una realización Z es -N-, R^{2a} es -OP(O)(OH)₂, y R^{2b} es -CH₃. En una realización Z es -N-, R^{2a} es -OC(O)CH(R³⁷)NH₂, y R^{2b} es -CH₃. En otra realización Z es -N- y R^{2a} y R^{2b} son ambos -CH₃. En otra realización Z es -N- y R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-CH₂-. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas IIIb, IVb, Vb, VIb, y VIIb, respectivamente:

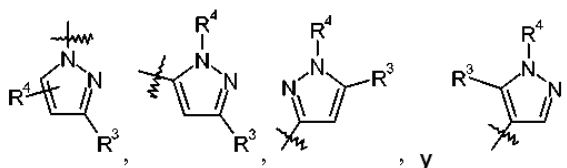


El resto "X" es un -heteroarilo C₁₋₉, y el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo disponible. Se ha de observar que en algunas realizaciones, R³ y/o R⁴ pueden estar ausentes. Cuando está presente, R³ está en cualquier átomo de carbono disponible. Cuando está presente, R⁴ está en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible. Algunos anillos -heteroarilo C₁₋₉ a modo de ejemplo incluyen, a modo de ilustración y no de limitación:

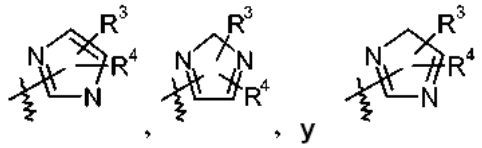
anillos de pirazol tales como:



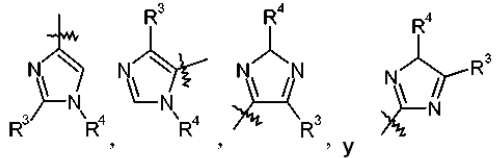
de los que algunos específicos incluyen:



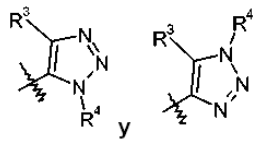
anillos de imidazol tales como:



de los que algunos específicos incluyen:

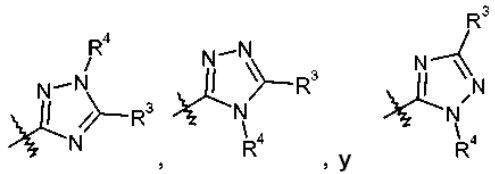


anillos de triazol, incluyendo 1,2,3-triazoles tales como:

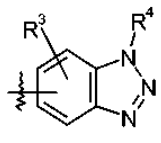


5

así como 1,2,4-triazoles tales como:

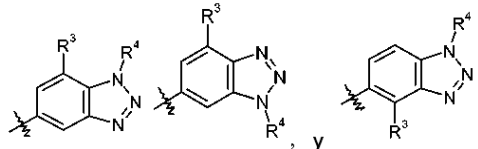


anillos de benzotriazol tales como:

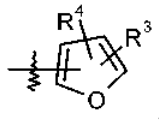


10

de los que algunos específicos incluyen:

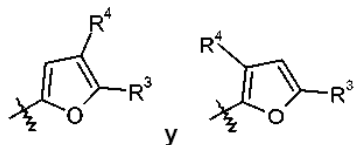


anillos de furano:

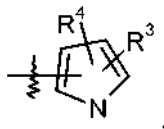


15

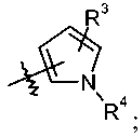
de los que algunos específicos incluyen:



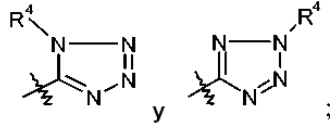
anillos de pirrol:



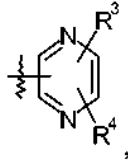
de los que algunos específicos incluyen:



anillos de tetrazol tales como:

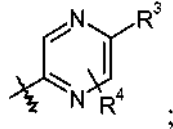


anillos de pirazina:

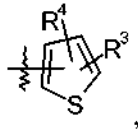


5

de los que un ejemplo específico incluye:

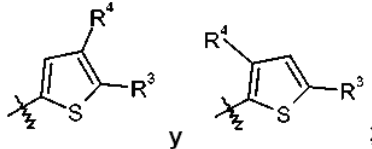


anillos de tiofeno:

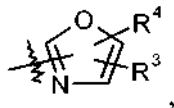


10

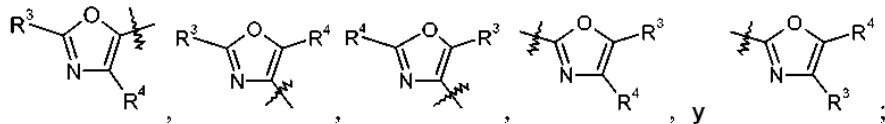
de los que algunos específicos incluyen:



anillos de oxazol:

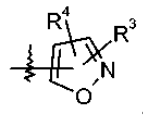


de los que algunos específicos incluyen:

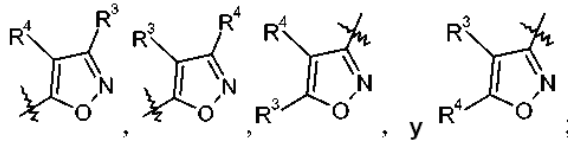


15

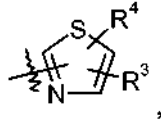
anillos de isoxazol:



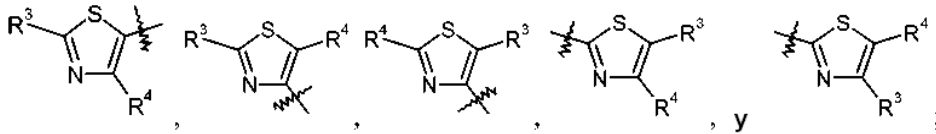
de los que algunos específicos incluyen:



anillos de tiazol:

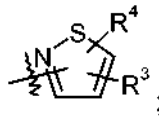


de los que algunos específicos incluyen:

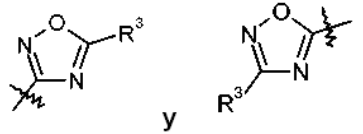


5

anillos de isotiazol:

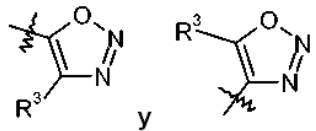


anillos de oxadiazol, incluyendo [1,2,4]oxadiazoles tales como:

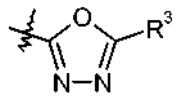


10

así como [1,2,3]oxadiazoles tales como:

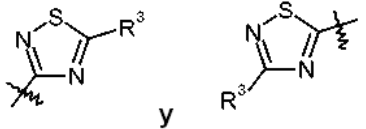


y [1,3,4]oxadiazoles:

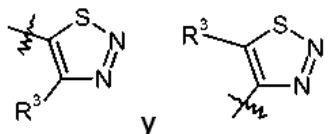


15

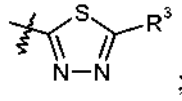
anillos de tiadiazol, incluyendo [1,2,4]tiadiazoles tales como:



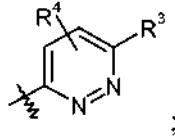
así como [1,2,3]tiadiazoles tales como:



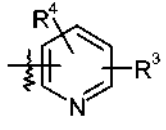
y [1,3,4]tiadiazoles:



anillos de piridazina:

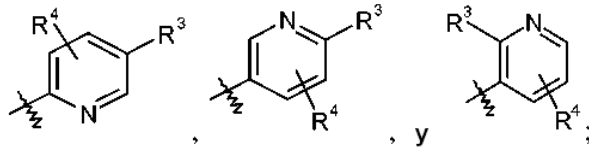


anillos de piridina:

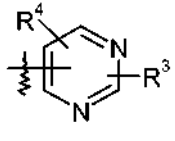


5

de los que algunos específicos incluyen:

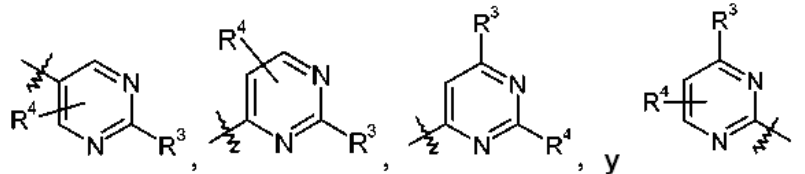


anillos de pirimidina:

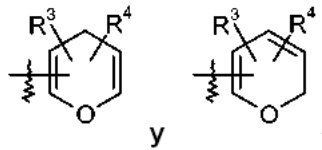


10

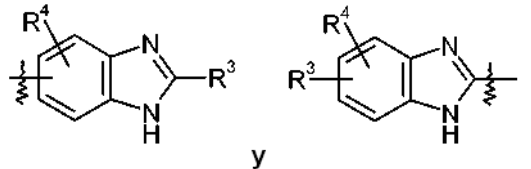
de los que algunos específicos incluyen:



anillos de pirano tales como:

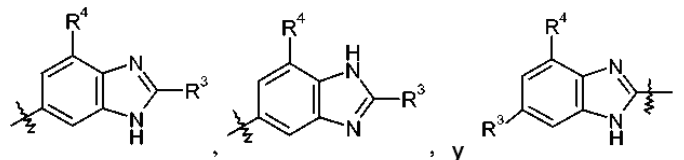


anillos de benzoimidazol tales como:

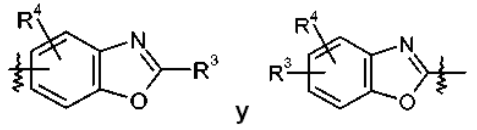


15

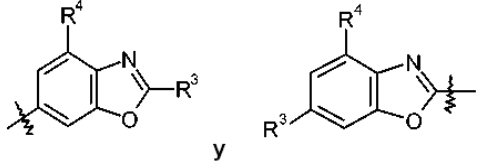
de los que algunos específicos incluyen:



anillos de benzoxazol tales como:

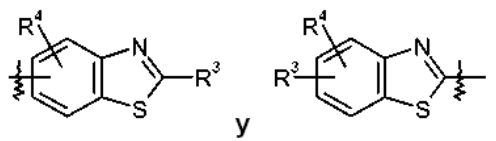


de los que algunos específicos incluyen:

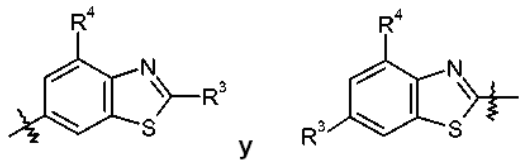


5

anillos de benzotiazol tales como:

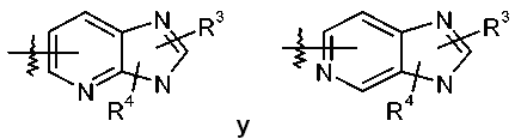


de los que algunos específicos incluyen:

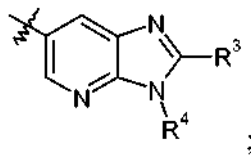


10

anillos de piridilimidazol tales como :

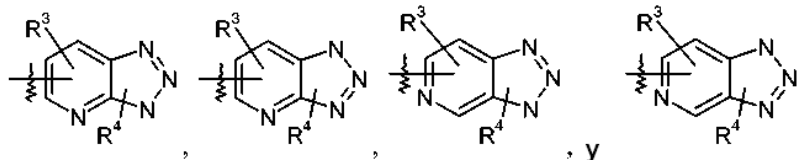


de los que un ejemplo específico incluye:

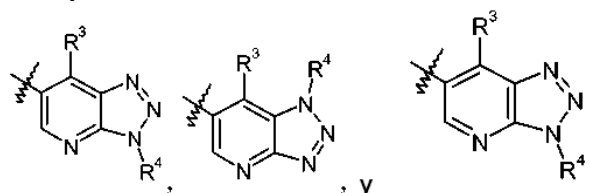


15 y

anillos de piridiltriazol tales como:



de los que algunos específicos incluyen:



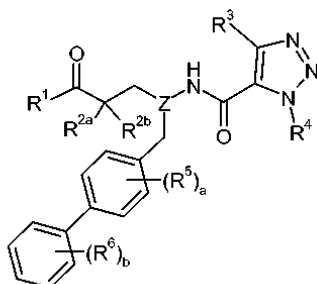
En una realización particular, X se selecciona entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, furano, pirrol, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, piridilimidazol, y piridiltriazol. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VI.

5 Se entiende que algunos anillos -heteroarilo C₁₋₉ pueden existir en una forma tautomérica, y que tales formas tautoméricas son parte de la invención y se incluyen en el término "heteroarilo". Por lo tanto, si un compuesto se representa con un anillo -heteroarilo C₁₋₉, se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautomérica y viceversa, y que ambas formas están cubiertas por la invención.

10

Anillo -heteroarilo C ₁₋₉	Anillo a modo de ejemplo	Tautómero(s) a modo de ejemplo
pirazol		
imidazol		
triazol		
oxazol		
tiazol		
isotiazol		
oxadiazol		
tiadiazol		
piridazina		

En una realización particular, X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, pirimidina, y piridiltriazol. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VII. En aún otra realización X es triazol, y en una realización específica, tiene la fórmula VIII:



(VIII)

5

donde Z, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³-R⁶, a, y b son como se definen para la fórmula I.

El resto R³ puede estar ausente. Cuando está presente, R³ está unido a un átomo de carbono en el grupo "X", y se selecciona entre:

10

H;

halo, por ejemplo, cloro y flúor;

-alquileo C₀₋₅-OH, por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, y -C(CH₃)₂-OH; -NH₂;-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, y -(CH₂)₃-CH₃; -CF₃;

15

-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo;-alquileo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂-OCH₃, y -(CH₂)₂-OCH₃;-C(O)R²⁰, por ejemplo, -C(O)H y -C(O)CH₃;

20

-alquileo C₀₋₁-COOR²¹, por ejemplo, -COOH, -CH₂-COOH, -C(O)O-CH₂CH₃, -C(O)O-(CH₂)₂OCH₃, -C(O)O-CH₂OC(O)CH₃, -CH₂-C(O)O-CH₂OC(O)CH₃, -C(O)O-CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂-C(O)O-CH₂OC(O)O-CH₃, -C(O)O-CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃, -C(O)O-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -C(O)O-CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -C(O)O-CH₂OC(O)-ciclopropilo, -C(O)O-CH(CH₃)-OC(O)-O-ciclohexilo, -C(O)O-CH₂OC(O)-ciclopentilo, -C(O)O-CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -C(O)O-CH₂OC(O)-fenilo, -C(O)O-CH₂-piridina, -C(O)O-CH₂-pirrolidina, -C(O)O-(CH₂)₂-morfolinilo, -C(O)O-(CH₂)₃-morfolinilo, y -C(O)O-(CH₂)₂-SO₂-CH₃;

25

-C(O)NR²²R²³, por ejemplo, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂CH₃, -C(O)NH-CH₂COOH, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -C(O)NH-ciclopropilo, -C(O)NH-(CH₂)₂-imidazolilo, -C(O)N(CH₃)-CH₂CH(CH₃)₂, y -C(O)N(CH₃)[(CH₂)₂OCH₃];

-NHC(O)R²⁴, por ejemplo, -NHC(O)-CH₂CH₃, -NHC(O)-(CH₂)₃CH₃, -NHC(O)O-CH₂CH₃, -NHC(O)-CH₂-OCH₃, -NHC(O)-2-metoxifenilo, -NHC(O)-2-clorofenilo, y -NHC(O)-2-piridina;

30

=O;

-NO₂;-C(CH₃)=N(OH);

fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, y fenilo (por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-NHC(O)CH₃-fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxi, 5-fluorofenilo, y 3,4-diclorofenilo);

35

naftalenilo;

piridinilo;

pirazinilo;

40

pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo;

tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo (por ejemplo, cloro);

furanilo; y

-CH₂-morfolinilo.

45

El resto R²⁰ se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃). El resto R²¹ se selecciona entre:

H;

-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂CH₃;-alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀;

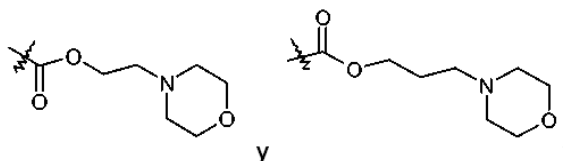
50

-alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridina;-cicloalquilo C₃₋₇;-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃;

-alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₁CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)-O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₁CH(CH₃)OC(O)-fenilo, y -CH₂OC(O)O-fenilo;

55

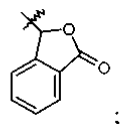
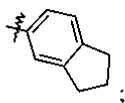
- alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, por ejemplo, -CH₂-pirrolidina;
- alquileo C₁₋₆-C(O)R³³;
- alquileo C₀₋₆-morfolinilo, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolinilo y -(CH₂)₃-morfolinilo:



- 5 -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂-SO₂-CH₃;



, por ejemplo,



y

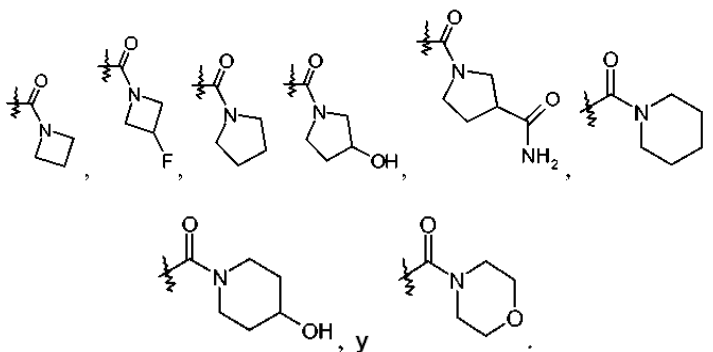


- 10 Los restos R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre:

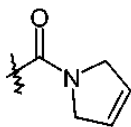
H;

- 15 - alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -(CH₂)₂CH₃;
- CH₂COOH;
- (CH₂)₂OH;
- (CH₂)₂OCH₃;
- (CH₂)₂SO₂NH₂;
- 20 - (CH₂)₂N(CH₃)₂;
- alquileo C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopropilo y -CH₂-ciclopropilo; y
- (CH₂)₂-imidazolilo.

- 25 R²² y R²³ también se pueden tomar conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH, o -CONH₂, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Algunos -heterociclos C₁₋₅ saturados incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina, de modo que algunos grupos R³ a modo de ejemplo incluyen:



- 30 Algunos -heterociclos C₁₋₅ parcialmente insaturados incluyen 2,5-dihidro-1H-pirrol, de modo que algunos grupos R³ a modo de ejemplo incluyen:



El resto R²⁴ se selecciona entre:

- 5
- alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₂CH₃ y -(CH₂)₃CH₃;
 - alquilenos C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -O-CH₂CH₃ y -CH₂-OCH₃; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH₃, por ejemplo, -2-clorofenilo o -2-metoxifenilo; y
 - heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, 2-piridina.

R²⁵ se selecciona entre:

- 10
- alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, y -(CH₂)₃CH₃;
 - O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, y -OCH(CH₃)₂;
 - cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopentilo;
 - O-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, -O-ciclopropilo, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo; fenilo;
 - O-fenilo;
- 15
- NR²⁷R²⁸;
 - CH[CH(CH₃)₂]-NH₂;
 - CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃; y
 - CH(NH₂)CH₂COOCH₃.

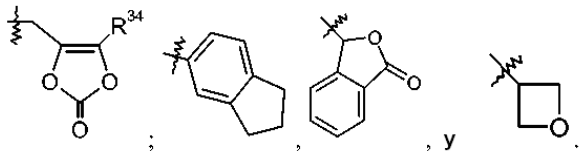
- 20
- R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, y bencilo, o R²⁷ y R²⁸ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³³ se selecciona entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo, y -NR²⁷R²⁸; y R³⁴ es -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃ y -C(CH₃)₃) o -alquilenos C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀.

- 25
- Además, cada grupo alquilo en R³ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R³ es -alquilenos C₀₋₁-COOR²¹ y R²¹ es -alquilo C₁₋₆, R³ también puede ser un grupo tal como -COOCH(CH₃)CF₃, -COOCH₂CF₂CF₃, -COOCH(CF₃)₂, -COO(CH₂)₂CF₃, -COOCH(CH₂F)₂, -COOC(CF₃)₂CH₃, y -COOCH(CH₃)CF₂CF₃.

- 30
- En una realización, R³ está ausente o se selecciona entre H, halo, -alquilenos C₀₋₅-OH, -alquilenos C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)R²⁰, -alquilenos C₀₋₁-COOR²¹, -C(O)NR²²R²³, =O, y pirazinilo; R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆; R²¹ se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆; R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂OCH₃, y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado opcionalmente sustituido con -OH o -COOH, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

- 35
- En una realización, R³ está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilenos C₀₋₅-OH; -NH₂; -alquilo C₁₋₆; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₇; -alquilenos C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆; -C(O)R²⁰; -alquilenos C₀₋₁-COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; -NHC(O)R²⁴; =O; -NO₂; -C(CH₃)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y -CH₂-morfolinilo; y R²¹ es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.
- 40

En otra realización, R³ es -alquilenos C₀₋₁-COOR²¹, y R²¹ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilenos C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilenos C₁₋₆-OC(O)R²⁵, -alquilenos C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquilenos C₁₋₆-C(O)R³³, -alquilenos C₀₋₆-morfolinilo, -alquilenos C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



- 45
- En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como compuestos intermedios en los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

- 50
- El resto R⁴ puede estar ausente. Cuando está presente, R⁴ está unido a un átomo de carbono o nitrógeno en el grupo "X", y se selecciona entre:

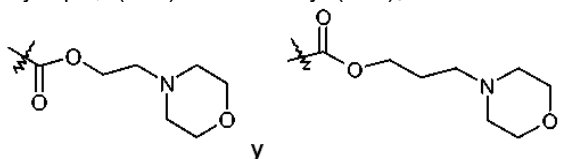
- 55
- H;
 - OH;
 - alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃;
 - alquilenos C₁₋₂-COOR³⁵, por ejemplo, -CH₂COOH y -(CH₂)₂-COOH;

-CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;
 -OCH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂, por ejemplo, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;
 -OCH₂OC(O)CH₃;
 -CH₂OP(O)(OH)₂;
 -CH₂CH(OH)CH₂OH;
 -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆;

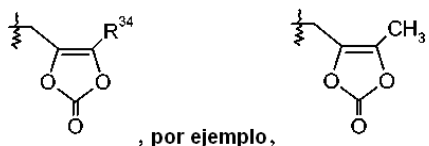
piridinilo; y
 fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃, y -SCF₃ (por ejemplo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro, 5-fluorofenilo, 3-trifluorometoxi, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilsulfanilo, 4-clorofenilo, 2,6-difluoro, 4-clorofenilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-cloro, 5-fluorobencilo, 3-cloro, 5-fluorobencilo, 2-fluoro, 4-clorobencilo, 3-cloro, 4-fluorobencilo, 3-OCF₃, 4-clorobencilo, 3-SCF₃, 4-clorobencilo, 2,6-difluoro, 3-clorobencilo, 2,6-difluoro, 4-clorobencilo, y 2,3,5,6-tetrafluoro, 4-metoxibencilo).

El resto R³⁵ se selecciona entre:

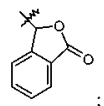
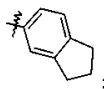
H;
 -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂CH₃;
 -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀;
 -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridina;
 -cicloalquilo C₃₋₇;
 -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃;
 -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH₂OC(O)O-CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₁CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)-O-ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₁CH(CH₃)OC(O)-fenilo, y -CH₂OC(O)O-fenilo;
 -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, por ejemplo, -CH₂-pirrolidina;
 -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³;
 -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolinilo y -(CH₂)₃-morfolinilo:



-alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂-SO₂-CH₃;



, por ejemplo,



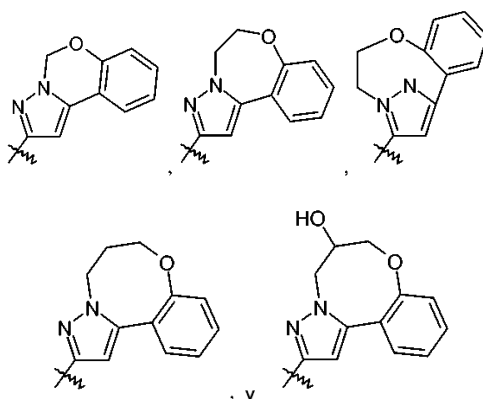
y



Los restos R²⁵, R²⁷, R²⁸, R³³, y R³⁴ se definen como anteriormente. El resto R³⁶ se selecciona entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo, y bencilo.

Además, cada grupo alquilo en R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R⁴ es -alquileo C₁₋₂-COOR³⁵ y R³⁵ es -alquilo C₁₋₆, R⁴ también puede ser un grupo tal como -COOCH(CH₃)CF₃, -COOCH₂CF₂CF₃, -COOCH(CF₃)₂, -COO(CH₂)₂CF₃, -COOCH(CH₂F)₂, -COO(CF₃)₂CH₃, y -COOCH(CH₃)CF₂CF₃.

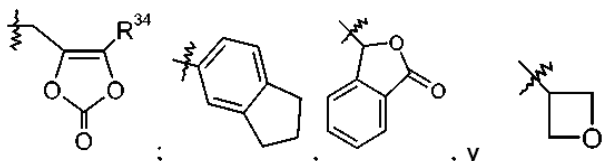
El resto R⁴ también se puede tomar conjuntamente con R³ para formar -fenileno-O-(CH₂)₁₋₃- o -fenileno-O-CH₂-CHOH-CH₂-. Únicamente con fines de ilustración, estas realizaciones se representan a continuación con X siendo pirazol. Se entiende que también se pueden usar otros grupos X.



En otra realización particular, R^4 se selecciona entre H y -OH. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

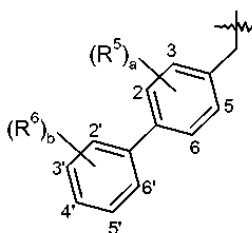
5 En una realización, R^4 está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C_{1-6} ; -alquileno C_{1-2} -COOR³⁵; -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -CH₂CH(OH)CH₂OH; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃, y -SCF₃; y R^{35} es H. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

10 En otra realización, R^4 se selecciona entre -OCH₂OC(O)CH₃; -CH₂OP(O)(OH)₂; -alquileno C_{1-2} -COOR³⁵; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -COOR³⁵, donde R^{35} se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -alquileno C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -alquileno C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} , -cicloalquilo C_{3-7} , -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileno C_{1-6} -OC(O)R²⁵; -alquileno C_{1-6} -NR²⁷R²⁸, -alquileno C_{1-6} -C(O)R³³, -alquileno C_{0-6} morfolinilo, -alquileno C_{1-6} -SO₂-alquilo C_{1-6} ,



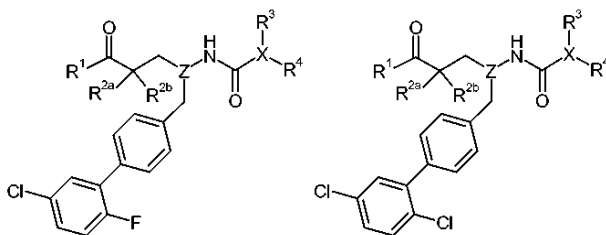
15 En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como compuestos intermedios en los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

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

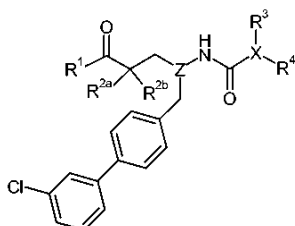


25 El número entero "a" es 0 o 1. El resto R^5 , cuando está presente, se selecciona entre halo, -CH₃, -CF₃, y -CN. En una realización, a es 0. En otra realización, a es 1, y R^5 es halo, tal como 3-cloro o 3-fluoro. El número entero "b" es 0 o un número entero de 1 a 3. El resto R^6 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, y -CF₃. En una realización, b es 0. En otra realización, b es 1 y R^6 se selecciona entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃, y -CF₃, tal como 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 2'-hidroxi, 3'-hidroxi, 3'-metilo, 2'-metoxi, o 3'-trifluorometilo. En otra realización, b es 1 y R^6 se selecciona entre halo, -OH, y -OCH₃, tal como 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 2'-hidroxi, o 2'-metoxi. En una realización, b es 2 y R^6 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2',5'-difluoro, 2'-metil-5'-cloro, 3'-fluoro-5'-cloro, 3'-hidroxi-5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-difluoro, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-fluoro, 2'-hidroxi-5'-fluoro, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro, o 2'-hidroxi-3'-cloro; y en otra realización, b es 2 y cada R^6 se selecciona independientemente entre halo y -CH₃, por ejemplo, 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-difluoro, 2',5'-dicloro, 3',5'-dicloro, y 2'-metil-5'-cloro. En otra realización, b es 3 y cada R^6 es independientemente halo o -CH₃, tal como 2'-metil-3',5'-dicloro o 2'-fluoro-3'-metil-5'-cloro. En otra realización más, a es 1 y b es 1 y R^5 y R^6 son independientemente halo, por ejemplo, 3-cloro y 3'-cloro. En otras realizaciones estos compuestos tienen las fórmulas III-VIII.

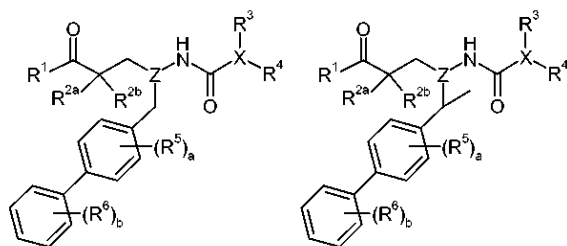
35 De particular interés son los compuestos de fórmulas:



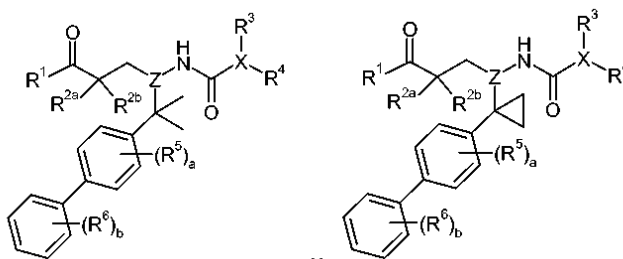
y



- 5 El conector de metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo. Por ejemplo, en una realización, el conector de metileno en el bifenilo está sin sustituir; en otra realización, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₃); y en otra realización más, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con dos grupos -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, dos grupos -CH₃); en otra realización, el conector de metileno en el bifenilo está sustituido con un grupo ciclopropilo. Estas realizaciones se representan, respectivamente, como:



10

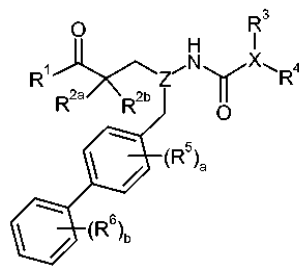


, y

- 15 En otra realización, R¹ es -OR⁷; R⁷ es H o -alquilo C₁₋₆; X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, pirimidina, y piridiltriazol; R³ está ausente o se selecciona entre H, halo, -alquileno C₀₋₅-OH, -alquileno C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)R²⁰, -alquileno C₀₋₁-COOR²¹, -C(O)NR²²R²³, =O, y pirazinilo; R²⁰ es -alquilo C₁₋₆; R²¹ es H o -alquilo C₁₋₆; R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂OCH₃, y -(CH₂)₂-imidazolidilo; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado opcionalmente sustituido con -OH o -COOH, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R⁴ se selecciona entre H y -OH; a es 0; b es 0; o b es 1 y R⁶ se selecciona entre halo, -OH, y -OCH₃; o b es 2 y cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo y -CH₃; y Z, R^{2a}, y R^{2b} son como se definen para la fórmula I.

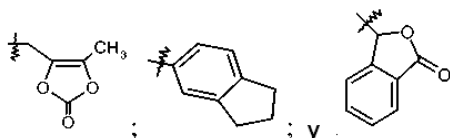
- 20 En aún otra realización, R¹ es -OR⁷; R^{2a} es -OH y R^{2b} es -CH₃; o R^{2a} y R^{2b} son ambos -CH₃; o R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-CH₂-; X se selecciona entre pirazol, triazol, isoxazol, y pirimidina; R³ se selecciona entre H, -alquileno C₀₋₅-OH, y -alquileno C₀₋₁-COOR²¹; R²¹ es H o -alquilo C₁₋₆; R⁴ se selecciona entre H y -OH; a es 0; y b es 0; o b es 1 y R⁶ es halo; o b es 2 y cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo y -CH₃; y R⁷ es como se define para la fórmula I.
- 25

Un grupo particular de compuestos de fórmula I son los que se desvelan en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 61/443.828, presentado el 17 de febrero de 2011. Este grupo incluye los compuestos de fórmula II:

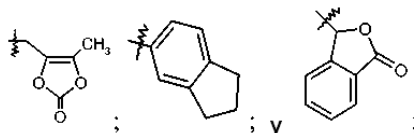


(II)

dónde: R¹ se selecciona entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹; R⁷ se selecciona entre H; -alquilo C₁₋₆; -alquileno C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀; -alquileno C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉; -cicloalquilo C₃₋₇; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -alquileno C₁₋₆-OC(O)R¹⁰; -CH₂-piridina; -CH₂-pirrolidina; -alquileno C₀₋₆-morfolina; -alquileno C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆;



5 donde R¹⁰ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR¹²R¹³ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, y bencilo, o R¹² y R¹³ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆; R⁸ se selecciona entre H; -OH; -OC(O)R¹⁴; -CH₂COOH; -O-bencilo; piridilo; y -OC(S)NR¹⁵R¹⁶, donde R¹⁴ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -arilo C₆₋₁₀, -OCH₂-arilo C₆₋₁₀, -CH₂₀-arilo C₆₋₁₀, y -NR¹⁵R¹⁶, y R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄; R⁹ se selecciona entre H; -alquilo C₁₋₆; y -C(O)R¹⁷, donde R¹⁷ se selecciona entre H; -alquilo C₁₋₆; -cicloalquilo C₃₋₇; -arilo C₆₋₁₀; y -heteroarilo C₁₋₉; R^{2a} es -OH y R^{2b} es -CH₃; o R^{2a} y R^{2b} son ambos -CH₃; o R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-CH₂-; Z se selecciona entre -CH- y -N-; X es un -heteroarilo C₁₋₉ o un -heterociclo C₃₋₅ parcialmente insaturado; R³ está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquileno C₀₋₅-OH; -NH₂; -alquilo C₁₋₆; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₇; -alquileno C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆; -C(O)R²⁰; -alquileno C₀₋₁-C(O)OR²¹; -C(O)NR²²R²³; -NHC(O)R²⁴; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, y fenilo; naftilo; piridina; pirazina; pirazol opcionalmente sustituido con metilo; tiofeno opcionalmente sustituido con metilo; y furano; y R³, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono; R²⁰ se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆; R²¹ se selecciona entre H; -alquilo C₁₋₆; -alquileno C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀; -alquileno C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉; -cicloalquilo C₃₋₇; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -alquileno C₁₋₆-OC(O)R²⁵; -CH₂-piridina; -CH₂-pirrolidina; -alquileno C₀₋₆-morfolina; -alquileno C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆;



25 donde R²⁵ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR²⁷R²⁸ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, y bencilo, o R²⁷ y R²⁸ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆; R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre H; -alquilo C₁₋₆; -CH₂COOH; -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃; -(CH₂)₂SO₂NH₂; -(CH₂)₂N(CH₃)₂; -cicloalquilo C₃₋₇; y -(CH₂)₂-imidazol; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con -OH, -COOH, o -CONH₂; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R²⁴ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆; -alquileno C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con -OCH₃; y -heteroarilo C₁₋₉; R⁴ está ausente o se selecciona entre H; -alquilo C₁₋₆; y fenilo o bencilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOH, -OCH₃, -OCF₃, y -SCF₃; y R⁴, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o nitrógeno; a es 0 o 1; R⁵ es halo, -CH₃, o -CF₃; y b es 0 o 1; R⁶ es halo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Además, compuestos particulares de fórmula I que son de interés incluyen los expuestos en los Ejemplos posteriores, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

40 Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos que se exponen en los Ejemplos, o mediante el uso de otros métodos, reactivos, y materiales de partida que conocen los expertos habituales en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que se pueden preparar de forma similar otras realizaciones de la invención usando métodos iguales o similares o mediante el uso de otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos habituales en la materia. También se entenderá que donde se dan condiciones de proceso habituales o preferentes (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras

condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. En algunos casos, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y no se toma ninguna medida real de temperatura. Se entiende que se puede tomar la temperatura ambiente para que indique una temperatura dentro del intervalo asociado habitualmente a la temperatura ambiente en un ambiente de laboratorio, y estará por lo general en el intervalo de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 30 °C. En otros casos, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y se midió y se registró la temperatura real. Aunque las condiciones óptimas de reacción variarán por lo general dependiendo de diversos parámetros de reacción tales como los reactantes particulares, los disolventes y las cantidades usadas, los expertos habituales en la materia pueden determinar fácilmente condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización de rutina.

Además, como entenderán los expertos en la materia, pueden ser necesarios o deseables grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La selección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de tales grupos funcionales se conocen bien en la técnica. Si se desea, se pueden usar otros grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 2006, y las referencias citadas en el mismo.

Los grupos protectores de carboxi son adecuados para evitar reacciones no deseadas en un grupo carboxi, y algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares. Los grupos protectores de amino son adecuados para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino, y algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), y similares. Los grupos protectores de hidroxilo son adecuados para evitar reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo, y algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a alquilos C₁₋₆, grupos sililo que incluyen grupos trialkil C₁₋₆sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), y *terc*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) que incluyen grupos alcanóilo C₁₋₆, tales como formilo, acetilo, y pivalóilo, y grupos acilo aromáticos tales como benzoílo; grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); y similares.

Se usan técnicas y reactivos de desprotección convencionales para retirar los protectores, y pueden variar dependiendo del grupo que se usa. Por ejemplo, se usa habitualmente hidróxido sódico o de litio cuando el grupo protector de carboxi es metilo, se usa habitualmente un ácido tal como TFA o HCl cuando el grupo protector de carboxi es etilo o *t*-butilo, y se puede usar H₂/Pd/C cuando el grupo protector de carboxi es bencilo. Un grupo protector de amino BOC se puede retirar usando un reactivo ácido tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo protector de amino Cbz se puede retirar empleando condiciones de hidrogenación catalítica tales como H₂ (1 atm) y Pd al 10 %/C en un disolvente alcohólico ("H₂/Pd/C"). H₂/Pd/C se usa habitualmente cuando el grupo protector de hidroxilo es bencilo, mientras que se usa habitualmente NaOH cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo acilo.

Algunas bases adecuadas para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropiltilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *t*-butóxido potásico, e hidruros metálicos.

Algunos diluyentes o disolventes inertes para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua, y similares.

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

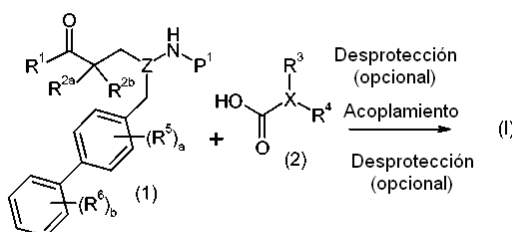
Todas las reacciones se llevan a cabo por lo general a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78 °C a 100 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden monitorizar mediante el uso de cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y/o LCMS hasta su finalización. Las reacciones se pueden completar en minutos, o pueden llevar horas, por lo general 1-2 horas y hasta 48 horas. Después de la finalización, la mezcla resultante o el producto de reacción se puede tratar adicionalmente con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o el producto de reacción se puede someter a

uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o reparto (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5 % en EtOAc y ácido fosfórico 1 M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl₃, DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, NaHCO₃ saturado, Na₂CO₃ (5 %), CHCl₃ o NaOH 1 M); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄, o al vacío); filtrado; cristalización (por ejemplo, en EtOAc y hexano); concentración (por ejemplo, al vacío); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía ultrarrápida, HPLC preparativa, HPLC en fase inversa, o cristalización).

5

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

Esquema I



10 El proceso comprende la etapa de acoplar el compuesto 1 al compuesto 2, donde R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³-R⁶, X, Z, a, y b son como se definen para la fórmula I, y P¹ es H o un grupo protector de amino adecuado, del que algunos ejemplos incluyen, *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo. Cuando P¹ es un grupo protector de amino, el proceso comprende además desproteger el compuesto de fórmula 1, antes o *in situ* de la etapa de acoplamiento.

15

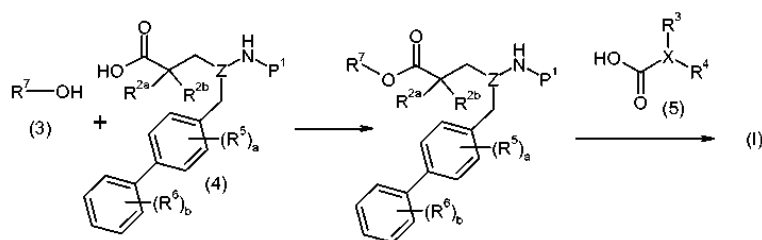
En los casos en los que R¹ es un grupo tal como -OCH₃ o -OCH₂CH₃, la etapa de acoplamiento se puede seguir de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I donde R¹ es un grupo tal como -OH. De ese modo, un método de preparación de los compuestos de la invención implica acoplar los compuestos 1 y 2, con una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Los métodos de preparación del compuesto 1 se describen en los Ejemplos. El compuesto 2 está generalmente disponible en el mercado o se puede preparar usando procedimientos que se conocen en la técnica.

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

Esquema II

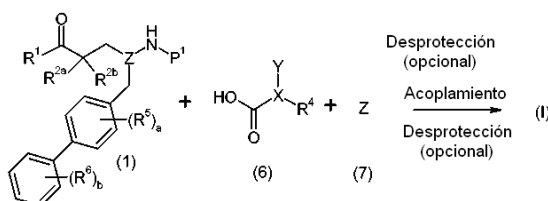


30

En este método, el compuesto 3 se acopla al compuesto 4, se desprotege la amina y a continuación el compuesto intermedio se acopla a 5 para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos de preparación del compuesto 4 se describen en los Ejemplos. Los compuestos 3 y 5 están generalmente disponibles en el mercado o se pueden preparar usando procedimientos que se conocen en la técnica.

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

Esquema III



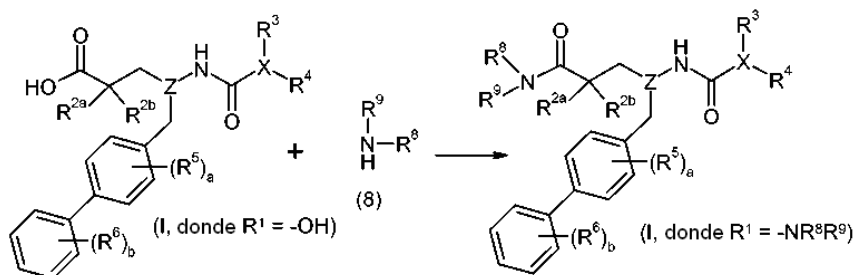
35

En la primera etapa, el compuesto 1 se acopla al compuesto 6 y el compuesto 6 se acopla al compuesto 7, donde Y y Z reaccionan *in situ* para formar el resto R³. Por ejemplo, cuando R³ es -C(O)NR²²R²³, Y es -COOH y Z es HNR²²R²³. Alternativamente, el compuesto 6 se acopla en primer lugar al compuesto 7, y el compuesto resultante se

acopla a continuación al compuesto 1. Al igual que en el Esquema I, en los casos en los que R¹ es un grupo tal como -OCH₃ o -OCH₂CH₃, la etapa de acoplamiento puede estar seguida de una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I donde R¹ es un grupo tal como -OH. De ese modo, un método de preparación de los compuestos de la invención implica acoplar los compuestos 1, 2 y 3, con una etapa de desprotección opcional para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos 6 y 7 están generalmente disponibles en el mercado o se pueden preparar usando procedimientos que se conocen en la técnica.

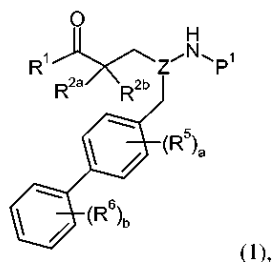
Los compuestos de fórmula I, así como sus sales, también se pueden preparar como se muestra en el Esquema IV:

Esquema IV

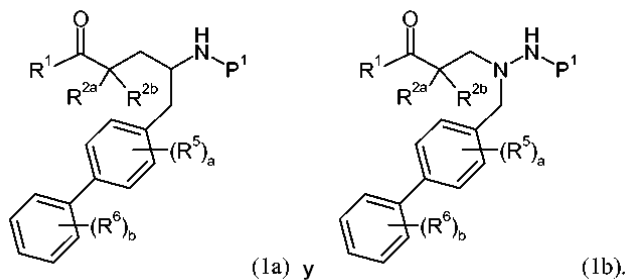


De nuevo, esta es una reacción de acoplamiento convencional entre un compuesto de fórmula I, donde R¹ es -OH y el compuesto 8, para producir un compuesto de fórmula I, donde R¹ es -NR⁸R⁹.

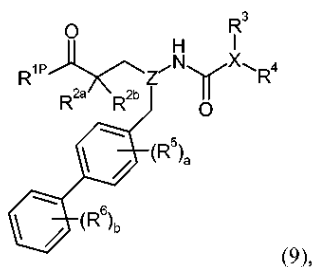
Se cree que ciertos compuestos intermedios descritos en el presente documento son nuevos y, por lo tanto, tales compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención incluyendo, por ejemplo, los compuestos de fórmula 1, o una sal de los mismos:



donde P¹ es H o un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo; y R¹, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, Z, a y b son como se definen para la fórmula I. En una realización específica Z es -CH- y en otra realización específica Z es -N-. Estas realizaciones se pueden representar como las fórmulas 1a e 1b, respectivamente:



Otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 9 o una sal del mismo:



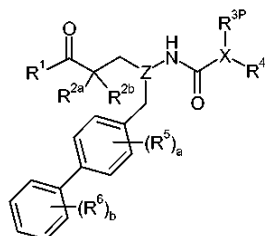
10

15

20

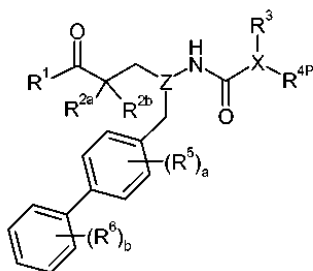
25

donde R^{1P} se selecciona entre $-O-P^3$, $-NHP^2$, y $-NH(O-P^4)$; donde P^2 es un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6} , trialquil C_{1-6} sililo, -alcanoilo C_{1-6} , benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I. Otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 10 o una sal del mismo:



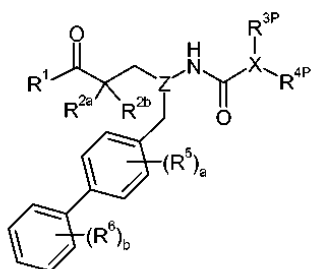
(10),

donde R^{3P} se selecciona entre -alquileo $C_{0-5}-O-P^4$, -alquileo $C_{0-1}-COO-P^3$, y fenilo sustituido con $-O-P^4$; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6} , trialquil C_{1-6} sililo, -alcanoilo C_{1-6} , benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I. Aún otro compuesto intermedio de la invención tiene la fórmula 11 o una sal del mismo:



(11),

donde R^{4P} se selecciona entre $-O-P^4$, -alquileo $C_{1-2}-COO-P^3$; y fenilo o bencilo sustituido con $-COO-P^3$; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6} , trialquil C_{1-6} sililo, -alcanoilo C_{1-6} , benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^5 , R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I. Otro compuesto intermedio más de la invención tiene la fórmula 12 o una sal del mismo:



(12),

donde R^{3P} se selecciona entre -alquileo $C_{0-5}-O-P^4$, -alquileo $C_{0-1}-COO-P^3$, y fenilo sustituido con $-O-P^4$; R^{4P} se selecciona entre $-O-P^4$, -alquileo $C_{1-2}-COO-P^3$; y fenilo o bencilo sustituido con $-COO-P^3$; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C_{1-6} , trialquil C_{1-6} sililo, -alcanoilo C_{1-6} , benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, y difenilmetilo; y R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^5 , R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I. De ese modo, otro método de preparación de los compuestos de la invención implica desproteger un compuesto de fórmula 1, 9, 10, 11, 12, o una sal del mismo.

Detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o compuestos intermedios de los mismos se describen en los Ejemplos que se exponen posteriormente.

35 UTILIDAD

Los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de neprilisina (NEP), es decir, los compuestos son capaces de inhibir la actividad catalítica de la enzima. En otra realización, los compuestos no exhiben actividad inhibitoria significativa de la enzima convertidora de angiotensina. Una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición (pK_i). El valor de pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de la constante de disociación (K_i), que se informa por lo general en unidades molares. Los compuestos de la invención de interés particular son los que tienen un pK_i para NEP mayor o igual que 6,0, particularmente los que tienen un pK_i mayor o igual que 7,0, e incluso más particularmente los que tienen un pK_i mayor o igual que 8,0. En una realización, los compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo de 6,0-6,9; en otra realización, los compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo de 7,0-7,9; en otra realización más, los compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo de 8,0-8,9; y en aún otra realización, los compuestos de interés tienen un pK_i en el intervalo mayor o igual que 9,0. Tales valores se pueden determinar mediante técnicas que se conocen bien en la técnica, así como en los ensayos que se describen en el presente documento.

Otra medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición aparente (pCl_{50}), que es la concentración molar de compuesto que da como resultado la inhibición semimáxima de conversión de sustrato mediante la enzima NEP. El valor de pCl_{50} es el logaritmo negativo en base 10 de Cl_{50} . Los compuestos de la invención que son de interés particular, incluyen los que exhiben un pCl_{50} para NEP mayor o igual a aproximadamente 5,0. Los compuestos de interés también incluyen los que tienen un pCl_{50} para NEP \geq aproximadamente 6,0 o un pCl_{50} para NEP \geq aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés tienen un pCl_{50} para NEP dentro del intervalo de aproximadamente 7,0-10,0.

Se ha de observar que en algunos casos, los compuestos de la invención pueden poseer una débil actividad de inhibición de NEP. En tales casos, los expertos en la materia reconocerán que estos compuestos aún tienen utilidad como herramientas de investigación.

Algunos ensayos a modo de ejemplo para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la actividad de inhibición de NEP, se describen en los Ejemplos e incluyen a modo de ilustración y no de limitación, ensayos que miden la inhibición de NEP (descritos en el Ensayo 1). Algunos ensayos secundarios útiles incluyen ensayos para medir la inhibición de ACE (también descritos en el Ensayo 1) y la inhibición de aminopeptidasa P (APP) (descrito en Sulpizio *et al.* (2005) JPET 315:1306-1313). Un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibitorias *in vivo* para ACE y NEP en ratas anestesiadas se describe en el Ensayo 2 (véase también Seymour *et al.* (1985) Hypertension 7(Suppl 1):I-35-I-42 y Wigle *et al.* (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528), donde la inhibición de ACE se mide como la inhibición porcentual de la respuesta al vasopresor angiotensina I y la inhibición de NEP se mide como el aumento de producción urinaria de guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (cGMP).

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

Se espera que los compuestos de la invención inhiban la enzima NEP en cualquiera de los ensayos enumerados anteriormente, o los ensayos de naturaleza similar. De ese modo, los ensayos mencionados anteriormente son útiles en la determinación de la utilidad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensivos o agentes antidiarreicos. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención se pueden demostrar usando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos de fórmula I pueden ser fármacos activos así como profármacos. De ese modo, cuando se discute la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que cualquiera de tales profármacos puede no exhibir la actividad esperada en un ensayo, pero se espera que exhiba la actividad deseada una vez se ha metabolizado.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de afecciones médicas sensibles a la inhibición de NEP. De ese modo, se espera que los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante inhibición de la enzima NEP o mediante el aumento de los niveles de sus sustratos

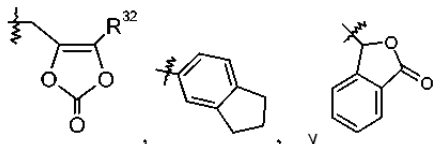
peptídicos, se puedan tratar por administración con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, mediante la inhibición de NEP, se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de péptidos endógenos que se metabolizan mediante NEP, tales como péptidos natriuréticos, bombesina, bradiquininas, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. De ese modo, se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, en los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

En una realización de la invención, los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante inhibición de la enzima NEP, se tratan por administración de un compuesto de la invención que está en su forma activa, es decir, un compuesto de fórmula I donde R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y NR^8R^9 , R^7 es H, R^8 es H o $-OH$, R^9 es H, y R^{2a} , R^{2b} , R^3-R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I.

En otra realización, los pacientes se tratan por administración de un compuesto que se metaboliza *in vitro* para formar un compuesto de fórmula I donde R^1 se selecciona entre $-OR^7$ y $-NR^8R^9$, R^7 es H, R^8 es H o $-OH$, R^9 es H, y R^{2a} , R^{2b} , R^3-R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I.

En otra realización, los pacientes se tratan por administración de un compuesto de la invención que está en su forma de profármaco en el grupo R^1 , es decir, un compuesto de fórmula I donde:

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



o R^1 es NR^8R^9 ; R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$, y R^9 es H; o R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona entre $-OC(O)R^{14}$, $-CH_2COOH$, -O-bencilo, piridilo, y $-OC(S)NR^{15}R^{16}$; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o $-C(O)R^{17}$;

R^1 es $-NR^8R^9$; R^8 se selecciona entre H y $-OH$; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o $-C(O)R^{17}$;

R^1 es $-OR^7$ y R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar $-OCR^{18}R^{19}$; o

R^1 es $-NR^8R^9$ y R^{2a} se toma conjuntamente con R^8 para formar $-OC(O)-$; y R^{2b} , R^{10} , $R^{12}-R^{17}$, R^{31} , R^{32} , R^3-R^6 , a, b, Z, y X son como se definen para la fórmula I. En una realización ejemplar, los pacientes se tratan por administración de un compuesto de la invención que está en su forma de profármaco en el grupo R^1 y tiene la fórmula III, IV, o V.

Enfermedades cardiovasculares

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

Para el tratamiento de hipertensión primaria, la cantidad terapéuticamente eficaz es por lo general la cantidad que es suficiente para disminuir la presión sanguínea del paciente. Esta debería incluir tanto hipertensión de suave a moderada como hipertensión grave. Cuando se usa para tratar hipertensión, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de acción doble de la enzima convertidora de angiotensina/nepililina, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2), vacunas de angiotensina II, agentes antidiabéticos, agentes antilipídicos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT_1 y antagonistas del receptor AT_1 /inhibidores de nepililina de doble acción, antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , antagonistas del receptor adrenérgico β /antagonistas del receptor α_1 de

doble acción, bloqueantes del canal de calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, inhibidores de neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, donadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de fosfodiesterasa (específicamente inhibidores de PDE-V), agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista del receptor AT₁, un bloqueante del canal de calcio, un diurético, o una combinación de los mismos, y se usa para tratar hipertensión primaria. En otra realización particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista del receptor AT₁, y se usa para tratar hipertensión con enfermedad renal acompañante. Cuando se usa para tratar hipertensión resistente, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de aldosterona sintasa.

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

Otra realización de la invención encuentra utilidad en un método para tratar insuficiencia cardiaca, en particular insuficiencia cardiaca congestiva (incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva tanto sistólica como diastólica), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por lo general, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que es suficiente para disminuir la presión sanguínea y/o mejorar las funciones renales. En una configuración clínica, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que es suficiente para mejorar la hemodinámica cardiaca, tal como por ejemplo la reducción en la presión de enclavamiento, la presión atrial derecha, la presión de llenado, y la resistencia vascular. En una realización, el compuesto se administra en una forma de dosificación intravenosa. Cuando se usa para tratar insuficiencia cardiaca, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas del receptor de adenosina, destructores del producto final de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, antagonistas del receptor AT₁, antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , antagonistas del receptor adrenérgico β /antagonistas del receptor α_1 de doble acción, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas del receptor de endotelina, péptidos natriuréticos y sus derivados, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, donadores de óxido nítrico, análogos de prostaglandinas, inhibidores de PDE-V, activadores y estimuladores de guanilato ciclasa soluble, y antagonistas del receptor de vasopresina. En una realización particular de la invención, un compuesto de la invención se combina con un antagonista de aldosterona, un antagonista de receptor adrenérgico β_1 , un antagonista de receptor AT₁, o un diurético, y se usa para tratar insuficiencia cardiaca congestiva.

45 *Diarrea*

Como inhibidores de NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de encefalinas endógenas y de ese modo tales compuestos también pueden encontrar utilidad en el tratamiento de diarreas, incluyendo diarrea infecciosa y secretora/acuosa. Véase, por ejemplo, Baumer *et al.* (1992) Gut 33:753-758; Farthing (2006) Digestive Diseases 24:47-58; y Marçais-Collado (1987) Eur. J. Pharmacol. 144(2): 125-132. Cuando se usan para tratar diarrea, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más agentes antidiabéticos adicionales.

55 *Enfermedades renales*

Mediante la potenciación de los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención mejoren la función renal (véase Chen *et al.* (1999) Circulation 100:2443-2448; Lipkin *et al.* (1997) Kidney Int. 52:792-801; y Dussaule *et al.* (1993) Clin. Sci. 84:31-39) y encuentren utilidad en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales. Algunas enfermedades renales de particular interés incluyen nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, proteinuria, y particularmente lesión renal aguda o insuficiencia renal aguda (véanse Sharkovska *et al.* (2011) Clin. Lab. 57:507-515 y Newaz *et al.* (2010) Renal Failure 32:384-390). Cuando se usa para tratar enfermedad renal, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT₁, y diuréticos.

Terapia preventiva

Mediante la potenciación de los efectos de los péptidos natriuréticos, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles en terapia preventiva, debido a los efectos antihipertrófico y antifibrótico de los péptidos natriuréticos (véase Potter *et al.* (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191:341-366), por ejemplo en la prevención del desarrollo de insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio, la prevención de reestenosis arterial después de angioplastia, la prevención de espesamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de operaciones vasculares, la prevención de aterosclerosis, y la prevención de angiopatía diabética.

10 *Glaucoma*

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

Alivio del dolor

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

Otras utilidades

Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitumorales, así como que encuentren utilidad en el tratamiento de hipertensión portal asociada a cirrosis hepática (véase Sansoe *et al.* (2005) J. Hepatol. 43:791-798), cáncer (véase Vesely (2005) J. Investigative Med. 53:360-365), depresión (véase Noble *et al.* (2007) Exp. Opin. Ther. Targets 11:145-159), trastornos menstruales, parto pretérmino, preeclampsia, endometriosis, trastornos reproductores (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome del ovario poliquístico, fallo de implante), y disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo disfunción eréctil masculina y síndrome de excitación sexual femenina. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de disfunción sexual femenina (véase Pryde *et al.* (2006) J. Med. Chem. 49:4409-4424), que a menudo se define como la dificultad o incapacidad del paciente femenino de encontrar satisfacción en la expresión sexual. Esto cubre una diversidad de diversos trastornos sexuales femeninos que incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual. Cuando se usan para tratar tales trastornos, especialmente disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PDE-V, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas de receptor de estrógenos, andrógenos, y estrógenos. Debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención tengan propiedades antiinflamatorias, y se espera que tengan utilidad como tales, particularmente cuando se usan en combinación con estatinas.

Estudios recientes sugieren que la NEP desempeña un papel en la regulación de la función de los nervios en diabetes deficiente en insulina y obesidad inducida por dieta. Coppey *et al.* (2011) Neuropharmacology 60:259-266. Por lo tanto, debido a sus propiedades de inhibición de NEP, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles en la provisión de protección de lesión nerviosa causada por diabetes y obesidad inducida por dieta.

La cantidad del compuesto de la invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día se puede predeterminar o se puede determinar basándose en el paciente individual tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la afección del paciente, la afección que se va a tratar, la edad, peso, y estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicología del compuesto y cualquier agente secundario que se va a administrar, y similares. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosificación predeterminada o una dosificación determinada por el médico responsable del tratamiento, y continuará durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica. Los pacientes que experimentan tal tratamiento se monitorizan por lo general de forma rutinaria para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de hipertensión, se pueden usar medidas de presión sanguínea para determinar la eficacia del tratamiento. Los indicadores similares para otras enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento se conocen bien y se encuentran fácilmente disponibles para el médico responsable del tratamiento. La monitorización continua por parte del médico asegurará que se administre

la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier momento dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto tiene un valor particular cuando también se van a administrar agentes secundarios, ya que su selección, dosificación, y duración de la terapia también puede requerir ajuste. De ese modo, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación se pueden ajustar con el curso de la terapia de modo que se administre la menor cantidad de agente activo que exhiba la eficacia deseada y, además, que la administración continúe únicamente el tiempo que sea necesario para tratar con éxito la enfermedad o afección médica.

Herramientas de investigación

Dado que los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la enzima NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicas que tienen una enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades donde la enzima NEP o sus sustratos peptídicos desempeñan un papel. Cualquier sistema o muestra biológico adecuado que tiene una enzima NEP se puede emplear en tales estudios que se pueden llevar a cabo *in vitro* o *in vivo*. Algunos sistemas o muestras biológicas representativos adecuados para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo los mamíferos de particular interés. En una realización particular de la invención, se inhibe la actividad de la enzima NEP en un mamífero por administración de una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación al llevar a cabo ensayos biológicos usando tales compuestos.

Cuando se usa como herramienta de investigación, por lo general se pone en contacto un sistema o muestra biológico que comprende una enzima NEP con una cantidad inhibidora de enzima NEP de un compuesto de la invención. Después de que el sistema o muestra biológico se exponga al compuesto, se determinan los efectos de inhibición de la enzima NEP usando procedimientos y equipo convencionales, tales como medir la unión a receptor en un ensayo de unión o medir los cambios mediados por ligando en un ensayo funcional. La exposición incluye poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración *i.p.*, *p.o.*, *i.v.*, *s.c.*, o inhalada, etc. Esta etapa de determinación puede implicar medir una respuesta (análisis cuantitativo) o puede implicar realizar una observación (análisis cualitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en el sistema o muestra biológico usando procedimientos y equipo convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y medir los cambios mediados por el sustrato o producto enzimático en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibidora de enzima NEP. Por lo general, la etapa de determinación implicará determinar los efectos de la inhibición de la enzima NEP.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y de ese modo también son útiles en ensayos de identificación sistemática para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan actividad inhibidora de NEP. De este modo, un compuesto de la invención se usa como un estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos de la invención para identificar los compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si fuera el caso. Por ejemplo, los datos de pK_i para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de pK_i para un compuesto de la invención con el fin de identificar los compuestos de ensayo que tengan las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de ensayo que tienen un valor de pK_i aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, si fuera el caso. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones distintas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de ensayo para identificar los compuestos de ensayo de interés. De ese modo, un compuesto de ensayo se puede evaluar en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de forma concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Algunos ensayos biológicos a modo de ejemplo incluyen un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención se administran por lo general a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable que incluye, pero no se limita a, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluyendo transdérmico), ocular, y parenteral. Además, los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo por vía oral, en múltiples dosis por día (por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces al día), en una dosis diaria individual o una dosis semanal individual. Se ha de entender que cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administración particular se puede usar en las composiciones farmacéuticas que se discuten en el presente documento.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen por lo general una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Sin embargo, los expertos en la materia reconocerán que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como en composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para la administración múltiple con el fin de conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz. Por lo general, la composición contendrá aproximadamente un 0,01-95 % en peso de agente activo, incluyendo aproximadamente un 0,01-30 % en peso, tal como aproximadamente un 0,01-10 % en peso dependiendo la cantidad real de la propia formulación, la ruta de administración, la frecuencia de dosificación, etc. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral puede contener, por ejemplo, aproximadamente un 5-70 % en peso, o aproximadamente un 10-60 % en peso de agente activo.

Se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La selección de un vehículo o excipiente particular, o las combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se va a usar para tratar un paciente particular o del tipo de afección o patología médica. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular está dentro del alcance de los expertos en la materia farmacéutica. Además, los vehículos o excipientes que se usan en tales composiciones están disponibles en el mercado. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (2000); y H. C. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

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

Las composiciones farmacéuticas se preparan por lo general mezclando o combinando de forma minuciosa e íntima el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. A continuación, la mezcla resultante combinada de forma uniforme se puede conformar o cargar en comprimidos, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores y similares utilizando procedimientos y equipos convencionales.

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

Cuando se destina a administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), la composición comprenderá por lo general el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: cargas o diluyentes, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; agentes humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de disolución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes de tamponamiento.

También pueden estar presentes agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en las composiciones farmacéuticas.

Algunos agentes de revestimiento a modo de ejemplo para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los usados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa y similares. Algunos ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las composiciones también se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes de opacidad y se pueden formular de manera que liberen el agente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden por lo general el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y las mezclas de los mismos.

Cuando se destinan a administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden envasar en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente separada adecuada para la dosificación a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para administración inhalada, y estarán por lo general en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones se administran generalmente usando dispositivos de suministro bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco, o un inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire de alta velocidad que hace que la composición se pulverice en una niebla que se transporta al tracto respiratorio del paciente. Una formulación de nebulizador a modo de ejemplo comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado o combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo en forma de un polvo de flujo libre que se dispersa en una corriente de aire del paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo seco a modo de ejemplo comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-co-glicólido, y las combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medida descargan una cantidad medida del agente activo usando un gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida a modo de ejemplo comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Algunos componentes opcionales de tales formulaciones incluyen codisolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitinas, glicerina, y lauril sulfato sódico. Tales composiciones se preparan por lo general por adición de hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un envase adecuado que contiene el agente activo, etanol (si estuviera presente) y el tensioactivo (si estuviera presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y a continuación se combina con el propelente. Alternativamente, se puede preparar una formulación de suspensión mediante secado por pulverización de un revestimiento de tensioactivo sobre partículas mecanizadas del agente activo. A continuación, la formulación se carga en una lata de aerosol, que forma una parte del inhalador.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para tal administración, el agente activo se proporciona en una solución, suspensión, o emulsión estéril. Algunos disolventes a modo de ejemplo para preparar tales formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulgentes, y agentes dispersantes. Los tensioactivos, agentes estabilizantes adicionales o agentes de ajuste de pH (ácidos, bases o tampones) y antioxidantes son particularmente útiles para proporcionar estabilidad a la formulación, por ejemplo, para minimizar o evitar la hidrólisis de las uniones éster y amida que pueden estar presentes en el compuesto. Estas formulaciones se pueden convertir en estériles mediante el uso de

un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, y radiación, o calor. En una realización particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como el vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunas ciclodextrinas adecuadas incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de α -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4 mediante uniones como en amilasa, β -ciclodextrina o cicloheptaamilosa.

5 Algunas ciclodextrinas a modo de ejemplo incluyen derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil y sulfobutil éter ciclodextrinas tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutil éter β -ciclodextrina. Algunos tampones a modo de ejemplo para tales formulaciones incluyen tampones basados en ácido carboxílico tales como soluciones de tampón citrato, lactato y maleato.

10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica usando sistemas y excipientes de suministro transdérmicos conocidos. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, y se incorporan en un parche o sistema de suministro similar. Si se desea, se pueden usar algunos excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulgentes y tampones, en tales composiciones transdérmicas.

15 *Agentes secundarios*

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como el único tratamiento de una enfermedad o se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. De ese modo, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominados "agente o agentes secundarios"). Tales agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica, e incluyen antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor adrenérgico α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , antagonistas del receptor adrenérgico β /antagonistas del receptor α_1 de doble acción, destructores del producto final de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/inhibidores de neprilisina de acción doble, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarréicos, agentes antiglaucoma, agentes antilipídicos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁/inhibidores de neprilisina de doble acción y bloqueantes multifuncionales del receptor de angiotensina, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógenos, inhibidores de recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, inhibidores de neprilisina, donadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil D-aspartato, agonistas de receptor opioide, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de vasopresina, y las combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos específicos de estos agentes se detallan en el presente documento.

45 Por lo tanto, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se pueden incluir un tercer, cuarto, etc. agentes activos en la composición. En terapia de combinación, la cantidad del compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de los agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad administrada por lo general en monoterapia.

50 Los compuestos de la invención se pueden mezclar físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en momentos distintos. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando procedimientos y equipo convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan por lo general para crear una mezcla física. La mezcla física se administra continuación en una cantidad terapéuticamente eficaz usando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento.

60 Alternativamente, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de la administración sino que se administran simultáneamente o en momentos distintos en composiciones separadas. Tales composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un kit. Cuando se administran en momentos distintos, el agente secundario se administra por lo general menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, variando en algún punto desde concurrente con la administración del compuesto de la invención a aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se denomina administración secuencial. De ese

65

- modo, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral simultánea o secuencialmente con otro agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido para cada agente activo, donde secuencial puede significar administrarse inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún momento predeterminado posterior (por ejemplo, una hora después o tres horas después). También se contempla que el agente secundario se pueda administrar más de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención. Alternativamente, la combinación se puede administrar mediante diferentes rutas de administración, es decir, una por vía oral y la otra por inhalación.
- En una realización, el kit comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la invención y al menos una forma de dosificación adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios expuestos en el presente documento, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación comprenden conjuntamente una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección médica en un paciente.
- El agente o agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de modo que se administran por lo general en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. El segundo agente puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etc. El agente secundario también puede estar en forma de un profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo ácido carboxílico que se ha esterificado. De ese modo, se pretende que los agentes secundarios que se enumeran en el presente documento incluyen la totalidad de tales formas, y están disponibles en el mercado o se pueden preparar usando procedimientos y reactivos convencionales.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de adenosina, algunos ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina, y tonapofilina.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista receptor adrenérgico α , algunos ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a, doxazosina, prazosina, tamsulosina, y terazosina.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico β_1 (" β_1 bloqueantes"). Algunos β_1 bloqueantes representativos incluyen, pero no se limitan a, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el agonista de β_1 se selecciona entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y las combinaciones de los mismos. Por lo general, el β_1 bloqueante se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 2-900 mg por dosis.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor adrenérgico β_2 , algunos ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol, y similares. Por lo general, el agonista de receptor adrenérgico β_2 se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 0,05-500 mg por dosis.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un destructor del producto final de glicación avanzada (AGE), algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, alagebri (o ALT-711), y TRC4149.
- En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de aldosterona, algunos ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a, eplerenona, espironolactona, y las combinaciones de los mismos. Por lo general, el antagonista de aldosterona se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 5-300 mg por día.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de aminopeptidasa N o dipeptidil peptidasa III, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, bestatina y PC18 (2-amino-4-metilsulfonil butano tiol, metionina tiol).
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Algunos inhibidores de ACE representativos incluyen, pero no se limitan a, acupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril,

fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasin, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y las combinaciones de los mismos.

5 En una realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona entre: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, y las combinaciones de los mismos. Por lo general, el inhibidor de ACE se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 1-150 mg por día. En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de doble acción de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina (ACE/NEP), algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a: AVE-0848 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepina-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto precursor; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3(S)-[3-fenil-2(S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepina-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y también se pueden incluir las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, y las combinaciones de los mismos.

25 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un activador o estimulador de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

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

30 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un anticoagulante, algunos ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a: cumarinas tales como warfarina; heparina; y inhibidores directos de trombina tales como argatrobán, bivalirudina, dabigatrán, y lepirudina.

35 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antidiabético. Algunos agentes antidiabéticos representativos incluyen fármacos inyectables así como fármacos eficaces por vía oral, y las combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos de fármacos inyectables incluyen, pero no se limitan a, insulina y derivados de insulina. Algunos ejemplos de fármacos eficaces por vía oral incluyen, pero no se limitan a: biguanidas tales como metformina; antagonistas de glucagón; inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa y miglitol; inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV) tales como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, y vildagliptina; meglitinidas tales como repaglinida; oxadiazolidinadionas; sulfonilureas tales como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, y tolazamida; tiiazolidinadionas tales como pioglitazona y rosiglitazona; y las combinaciones de los mismos.

45 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con tratamientos antidiarreicos. Algunas opciones de tratamiento representativas incluyen, pero no se limitan a, soluciones de rehidratación oral (ORS), loperamida, difenoxilato, y subsalicilato de bismuto.

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

55 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antilipídicos. Algunos agentes antilipídicos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETPs) tales como anacetrapib, dalcetrapib, y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y las combinaciones de los mismos.

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

65 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor AT₁, también conocidos como bloqueantes del receptor de tipo 1 de angiotensina II (ARB). Algunos ARB representativos incluyen, pero no se limitan a, abitesartán, azilsartán, azilsartán (por ejemplo, azilsartán medoxomilo), bencillosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximilo, milfasartán, olmesartán (por ejemplo,

olmesartán medoxomilo), opomisartán, prazosartán, ripisartán, saprisartán, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona entre azilsartán medoxomilo, candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y las combinaciones de los mismos. Algunas sales y/o profármacos a modo de ejemplo incluyen candesartán cilexetilo, mesilato de eprosartán, sal de potasio de losartán, y olmesartán medoxomilo. Por lo general, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 4-600 mg por dosis, con dosificaciones diarias a modo de ejemplo que varían de 20-320 mg por día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un agente de doble acción, tal como un antagonista del receptor AT_1 /inhibidor de neprilisina (ARB/NEP), algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 2008/0269305 y 2009/0023228, ambos de Allegretti *et al.* presentados el 23 abril de 2008, tales como el compuesto, ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]-metil}imidazol-1-il-metil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

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

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante del canal de calcio. Algunos bloqueantes del canal de calcio representativos incluyen, pero no se limitan a, amlodipina, anipamil, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradil, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamil, verapamil, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueante del canal de calcio se selecciona entre amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamil, y las combinaciones de los mismos. Por lo general, el bloqueante del canal de calcio se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 2-500 mg por dosis.

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético. Algunos diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de bucle, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosermina, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolone, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida, y xipamida, así como diuréticos no sulfonamidas tales como ácido etacrínico y otros compuestos del ácido fenoxiacético tales como ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos tales como manitol; diuréticos ahorradores de potasio, que incluyen antagonistas de aldosterona tales como espironolactona, e inhibidores del canal de Na^+ tales como amilorida y triamtereno; diuréticos de tiazida y de tipo tiazida tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida, y tricolorometiazida; y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el diurético se selecciona entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidone, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y las combinaciones de los mismos. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 5-50 mg por día, más habitualmente 6-25 mg por día, siendo las dosificaciones habituales 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE), algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, fosforamidona, CGS 26303, y las combinaciones de los mismos.

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de endotelina. Algunos antagonistas del receptor de endotelina representativos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas selectivos del receptor de endotelina que afectan a los receptores A de endotelina, tales como avosentán, ambrisentán, atrasentán, BQ-123, clazosentán, darusentán, sitaxentán, y zibotentán; y antagonistas dobles del receptor de endotelina que afectan a receptores de endotelina tanto A como B, tales como bosentán, macitentán, tezosentán).

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

5 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de recaptación de monoamina, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, inhibidores de recaptación de norepinefrina tales como atomoxetina, bupropión y el metabolito de bupropión hidroxibupropión, maprotilina, reboxetina, y viloxazina; inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) tales como citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilado de fluoxetina norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina desmetilsertralina; inhibidores dobles de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) tales como bicifadina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona, y venlafaxina; y las combinaciones de los mismos.

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

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

30 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de nepriliasina (NEP). Algunos inhibidores de NEP representativos incluyen, pero no se limitan a: AHU-377; candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (éster de bencilo de (+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (éster de bencilo de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico descritos en el documento de Patente WO 2006/027680 de Hepworth *et al.* (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoileucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidona; retrotiorfán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)benzenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletíl)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletíl]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SCH-42495 (éster de etilo de N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenil-propil]amino]heptanoico); tirofano y su profármaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propil-carbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propil-carbamoil]ciclopentil]propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y éster de etilo del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento de Patente WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito en el documento de Patente WO 2007/106708 de Khder *et al.* (Novartis AG); y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona entre AHU-377, candoxatril, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidona, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tirofano, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutril o CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-[1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), que que tiene actividad de inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE) así como de NEP. También se pueden usar otros compuestos de doble acción de ECE/NEP. El inhibidor de NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 20-800 mg por día, con dosificaciones diarias habituales que varían de 50-700 mg por día, más habitualmente 100-600 o 100-300 mg por día.

55 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un donador de óxido nítrico, algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a nicorandil; nitratos orgánicos tales como tetranitrato de pentaeritritol; y sidnoniminas tales como linsidomina y molsidomina.

60 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Algunos AINE representativos incluyen, pero no se limitan a: acetmetacina, ácido acetilsalicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, aloxiprina, anirolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpipperlona, broperamol, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolaco, etoricoxib, fenbufeno, fenclufenaco, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco,

- 5 ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclófenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofeno, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona entre etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y las combinaciones de los mismos.
- 10 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de N-metil d-aspartato (NMDA), algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ketamina, ketobemidona, memantina, metadona, etc.
- 15 En aún otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor opioide (también denominados analgésicos opioides). Algunos agonistas de receptor opioide representativos incluyen, pero no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfanol, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxidodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y las combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agonista de receptor opioide se selecciona entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxidodona, oximorfona, tramadol, y las combinaciones de los mismos.
- 20 En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), particularmente un inhibidor de PDE-V. Algunos inhibidores de PDE-V representativos incluyen, pero no se limitan a, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio[®]), tadalafil (Adcirca[®]), vardenafil (Levitra[®]), y udenafil.
- 25 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandina (también denominados prostanoides o análogos de prostaciclina). Algunos análogos de prostaglandina representativos incluyen, pero no se limitan a, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost, y treprostinil, siendo bimatoprost, latanoprost, y tafluprost de particular interés.
- 30 En otra realización más, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de prostaglandina, algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, bimatoprost, latanoprost, travoprost, etc.
- 35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, aliskirén, enalkirén, remikirén, y las combinaciones de los mismos.
- 40 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI). Algunos SSRI representativos incluyen, pero no se limitan a: citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilado de fluoxetina norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina desmetilsertralina, y las combinaciones de los mismos.
- 45 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de serotonina 5-HT_{1D}, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, triptanos tales como almotriptán, avitriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, y zolmitriptán.
- 50 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante del canal de sodio, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, y las combinaciones de los mismos.
- 55 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un estimulador o activador de guanilato ciclasa soluble, algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a ataciguat, riociguat, y las combinaciones de los mismos.
- 60 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antidepresivo tricíclico (TCA), algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, amitriptilina, amitriptilinoxido, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, imipraminoxido, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, y las combinaciones de los mismos.
- 65 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de vasopresina, algunos ejemplos del cual incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, conivaptán y tolvaptán.
- Los agentes terapéuticos secundarios combinados también pueden ser útiles en una terapia de combinación adicional con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con

un diurético y un ARB, o un bloqueante del canal de calcio y un ARB, o un diurético y un inhibidor de ACE, o un bloqueante de canal de calcio y una estatina. Algunos ejemplos específicos incluyen, una combinación del inhibidor de ACE enalapril (en la forma de sal de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializa con el nombre comercial Vaseretic[®], o una combinación del bloqueante de canal de calcio amlodipina (en la forma de sal de besilato) y el ARB olmesartán (en la forma de profármaco medoxomilo), o una combinación de un bloqueante de canal de calcio y una estatina, todos los cuales se pueden usar con los compuestos de la invención. También pueden ser útiles en terapia de combinación otros agentes terapéuticos tales como agonistas del receptor adrenérgico α_2 y antagonistas del receptor de vasopresina. Algunos agonistas del receptor adrenérgico α_2 a modo de ejemplo incluyen clonidina, dexmedetomidina, y guanfacina.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Cápsulas de gelatina dura a modo de ejemplo para administración oral

Se mezclan minuciosamente un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio. La composición resultante se carga a continuación en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Alternativamente, se mezcla minuciosamente un compuesto de la invención (20 mg) con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). A continuación, la mezcla se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla N.º 45 y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Alternativamente, se mezclan minuciosamente un compuesto de la invención (30 g), un agente secundario (20 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato de magnesio, y se procesan como se ha descrito anteriormente.

Formulación de cápsula de gelatina a modo de ejemplo para administración oral

Se mezclan minuciosamente un compuesto de la invención (100 mg) con monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se carga a continuación en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula). Alternativamente, se mezclan minuciosamente un compuesto de la invención (70 mg) y un agente secundario (30 mg) con monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg), y la mezcla resultante se carga en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

Alternativamente, se mezcla minuciosamente un compuesto de la invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga a continuación en una cápsula de gelatina (Tamaño n.º 1, Blanca, Opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación de comprimido a modo de ejemplo para administración oral

Se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla N.º 20 un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) y se mezclan minuciosamente. Los gránulos producidos de ese modo se secan a 50-60 °C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla N.º 16. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de una solución al 10 % en agua estéril) con carboximetil almidón sódico (4,5 mg), magnesio estearato (0,5 mg), y talco (1 mg), y esta mezcla se hace pasar a continuación a través de un tamiz U.S. de malla N.º 16. A continuación se añaden el carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina de comprimidos para proporcionar un comprimido que pesa 100 mg.

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

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

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

Formulación de suspensión a modo de ejemplo para administración oral

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

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum [®] K (silicato de magnesio y aluminio)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Formulación líquida a modo de ejemplo para administración oral

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

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

Formulación inyectable a modo de ejemplo para administración mediante inyección

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

Composiciones a modo de ejemplo para administración mediante inhalación

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

30 De rápidamente, se dispersa un compuesto micronizado de la invención (10 g) en una solución preparada por disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca por pulverización y a continuación se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 1,5 μm. La composición micronizada se carga a continuación en cartuchos de inhalador de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 μg del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

35 Alternativamente, se disuelve un compuesto de la invención (25 mg) solución salina isotónica (125 ml) tamponada con citrato (pH 5). La mezcla se agita y se somete a ultrasonidos hasta que el compuesto se disuelve. Se comprueba y se ajusta el pH de la solución, si fuera necesario, a pH 5 mediante la adición lenta de NaOH acuoso 1 N. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador que proporciona de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 μg del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplos

45 Los siguientes Ejemplos y Preparaciones se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, estas realizaciones específicas no se pretende que limiten el alcance de la invención de ningún modo a menos que se indique específicamente.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa y cualquier otra abreviatura que se use en el presente documento y no se defina tiene su significado convencional generalmente aceptado:

5	AcOH	acético ácido
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
10	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
15	HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinaetanosulfónico
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	LiHMDS	hexametil disilazida de litio
20	Mca	(7-metoxicumarin-4-il)acilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio
	PMBOH	alcohol <i>p</i> -metoxibencílico
25	SilicaCat [®] DPP-Pd	catalizador de difenilfosfina paladio (II) basado en sílice
	TFA	ácido trifluoroacético
	Ti(<i>O</i> - <i>i</i> -Pr) ₄	tetraisopropóxido de titanio
	THF	tetrahidrofurano

30 A menos que se indique otra cosa, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron en fuentes comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

35 Las reacciones se procesaron en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (HPLC anal.), y espectrometría de masas, los detalles de las cuales se dan en los ejemplos específicos. Los disolventes usados en HPLC analítica fueron los que siguen a continuación: el disolvente A fue 98 % de H₂O/2 % de MeCN /TFA 1,0 ml/l; el disolvente B fue 90 % de MeCN/10 % de H₂O/TFA 1,0 ml/l.

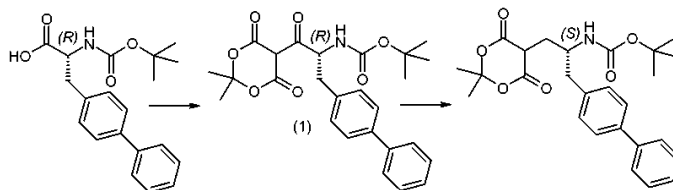
40 Se realizó el procesamiento de las reacciones como se describe específicamente en cada preparación o ejemplo; habitualmente las mezclas de reacción se purificaron por extracción u otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de temperatura y de disolvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de forma rutinaria por HPLC preparativa, usando por lo general empaquetamientos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones se midió por lo general mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LCMS). La caracterización de los isómeros se llevó a cabo mediante espectroscopía de efecto Overhauser Nuclear (NOE). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo de forma rutinaria mediante espectrometría de masas y RMN ¹H. Para la medida de RMN, las muestras se disolvieron en un disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃, o DMSO-*d*₆), y se adquirieron los espectros de RMN ¹H con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) usando condiciones convencionales de observación.

45

50 La identificación por espectrometría de masas de los compuestos se llevó a cabo por lo general usando un método de ionización por electronebulización (ESMS) con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

Preparación 1

55 Éster de *t*-butilo del ácido [(*S*)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbámico



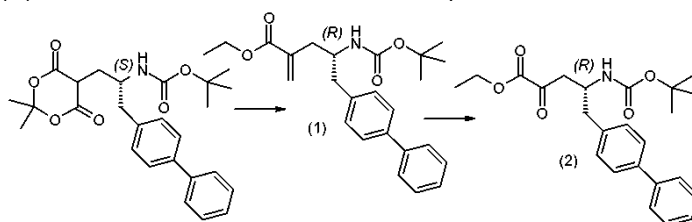
Etapa 1: A una solución de ácido (*R*)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilamino-propiónico (50 g, 0,1 mol), ácido de Meldrum (23,3 g, 0,2 mol) y DMAP (27,8 g, 0,2 mol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC

(33,3 g, 0,2 mol) en DCM anhidro (200 ml) durante 1 hora a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante la cual precipitaron cristales diminutos de dicitclohexilurea. Después de la filtración, la mezcla se lavó con KHSO₄ al 5 % (4 x 200 ml), NaCl acuoso saturado (200 ml) y se secó con refrigeración con MgSO₄ durante una noche. La solución resultante se evaporó para producir el compuesto 1 en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (68 g). LC-MS: [M+Na]: 490, [2M+Na]: 957.

Etapa 2: A una solución del compuesto 1 en bruto (68 g, 0,1 mol) en DCM anhidro (1 l) se añadió AcOH (96,8 g, 1,6 mol) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, y a continuación se añadió en pequeñas porciones NaBH₄ (13,9 g, 0,4 mol) durante 1 hora. Después de agitar a -5 °C durante un periodo adicional de 1 hora, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 5:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (46 g). LC-MS: [M+Na]: 476, [2M+Na]: 929.

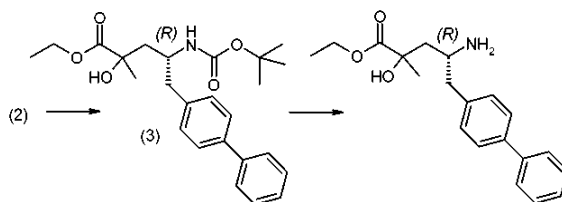
15 Preparación 2

Éster de etilo del ácido (R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico



Etapa 1: A una solución de éster de *t*-butilo del ácido [(*S*)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbámico (46 g, 0,1 mol) en alcohol terc-butílico (100 ml) se añadió yoduro de dimetilmetilimonio (46,3 g, 0,3 mol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 20:1~10:1) para producir el compuesto 1 en forma de un sólido de color amarillo claro (18 g). LC-MS: [M+Na]: 460, [2M+Na]: 897.

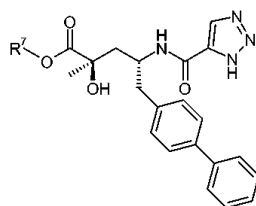
Etapa 2: A una solución del compuesto 1 (18 g, 44 mmol) en acetona (430 ml) y agua (22 ml) se añadió Rojo Sudán como indicador. Se introdujo una atmósfera de ozono en la mezcla a 0 °C hasta que el color del Rojo Sudán desapareció. Se añadió sulfuro de dimetilo (45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 15:1~7:1) para producir el compuesto 2 en forma de un sólido de color amarillo claro (9,5 g). LC-MS: [M+H]: 434, [2M+H]: 845.



Etapa 3: A una solución del compuesto 2 (9,5 g, 23 mmol) en THF anhidro (120 ml) se añadió una solución de bromuro de metil-magnesio en THF (9,2 ml, 28 mmol) a -70 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -60 °C durante 3 horas y la reacción se interrumpió a continuación con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1~5:1) para producir el compuesto 3 en forma de un aceite (7,9 g). LC-MS: [M+H]: 450, [2M+H]: 877.

Etapa 4: A una solución del compuesto 3 (7,9 g, 18,4 mmol) en DCM anhidro (300 ml) se bombeó una atmósfera de HCl a 0 °C durante 6 horas. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se lavó con Et₂O anhidro para producir la sal de HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,8 g). LC-MS: [M+H]: 364, [2M+H]: 727. RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,00-7,97 (d, 4H), 7,67-7,62 (m, 6H), 7,47-7,28 (m, 8H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,95-2,65 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 4H), 1,30-0,87 (m, 9H).

45 EJEMPLO 1



5 A. Éster de etilo del ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁷ = -CH₂CH₃)

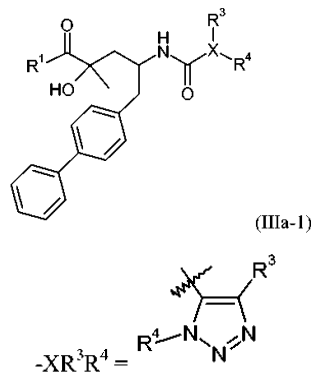
B. Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico (R⁷ = H)

10 Se disolvieron éster de etilo del ácido (R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-pentanoico (300 mg, 916 μmol, 1,0 eq), ácido 1,2,3-triazol-4-carboxílico (114 mg, 1,0 mmol, 1,1 eq), y DIPEA (479 μl, 2,8 mmol, 3,0 eq) en DMF (6,0 ml). Se añadió HATU (383 mg, 1,0 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se dividió 50/50 y las dos soluciones se concentraron. Una parte se purificó por HPLC preparativa (10-70 % de MeCN/agua), seguido de separación de isómeros por HPLC preparativa para producir el compuesto A (27 mg, 96 % de pureza). MS m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₆N₄O₄, 423,20; encontrado 423,2.

15 La parte restante se disolvió en THF (2,0 ml), seguido de la adición de monohidrato de hidróxido de litio (192 mg, 4,6 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (~70 minutos). La reacción se interrumpió mediante la adición de AcOH, y a continuación la solución se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (10-70 % de MeCN/agua), seguido de separación de isómeros por HPLC preparativa para producir el compuesto B (24,9 mg, 100 % de pureza). MS m/z [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₂N₄O₄, 395,16; encontrado 395,2.

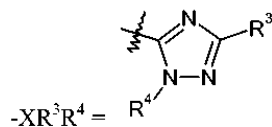
EJEMPLO 2

25 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos que tienen la fórmula IIIa-1:



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
1	-OH	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	395,16	395,2

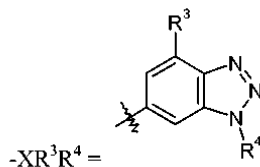
30 1. Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
2	-OH	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄	395,16	395,0

3	-OH	Cl	H	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₄	429,13	429,4
---	-----	----	---	---	--------	-------

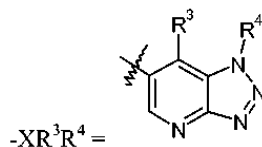
2. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-4-[(2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico
 3. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(5-cloro-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-2-metil-pentanoico



5

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
4	-OH	F	H	C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₄	463,17	463,0
5	-OH	Cl	H	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	479,14	479,0

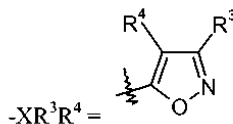
4. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-fluoro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroxi-2-metil-pentanoico
 5. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(7-cloro-3H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroxi-2-metil-pentanoico



10

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
6	-OH	H	H	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄	446,18	446,4

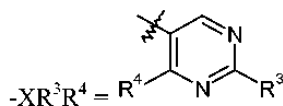
6. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina-6-carbonil)-amino]-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
7	-OH	-OH	H	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₆	411,15	411,2
8	-O-CH ₂ CH ₃	-OH	H	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆	439,18	439,4

15

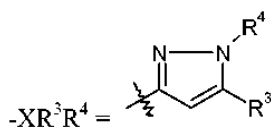
7. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico
 8. Éster de etilo del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



20

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
9	-OH	-OH	H	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	422,16	422,2
10	-OH	-OH	H	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	422,16	422,2

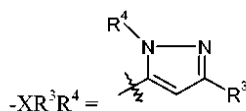
9. Ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(2-hidroxi-pirimidina-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico
 10. Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(2-hidroxi-pirimidina-5-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
11	-OH	-COOH	H	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆	438,16	438,2

5

11. Ácido 5-((1*R*,3*S*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-butylcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico

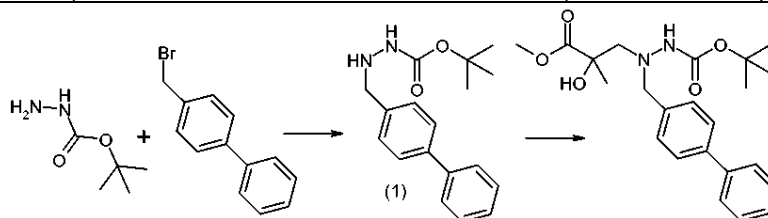


Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
12	-OH	-OH	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	410,16	410,4
13	-OH	-COOH	H	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆	438,16	438,2

- 10 12. Ácido (*R*)-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(5-hidroxi-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-metil-pentanoico
 13. Ácido 5-((1*R*,3*R*)-1-Bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-hidroxi-butylcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Preparación 3

- 15 Éster de metilo del ácido 3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-*t*-butoxicarbonil-hidrazino)-2-hidroxi-2-metil-propiónico

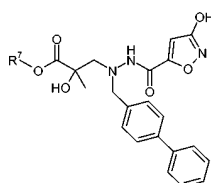


Etapa 1: se disolvieron 4-(bromometil)bifenilo (2,0 g, 8,1 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (1,4 ml) en DMF (40 ml). Se añadió *t*-butilo (2,1 g, 16,2 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (varios días). La mezcla se concentró parcialmente, y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se secó a continuación sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc/hexanos con 0,5 % de DIPEA) para producir el compuesto 1 (1,3 g).

Etapa 2: se disolvió el compuesto 1 (1,3 g, 4,3 mmol, 1,0 eq) en alcohol isopropílico (20,0 ml). Se añadió 2-metilglicidato de metilo (676 µl, 1,5 eq) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C hasta que la reacción se completó en un 70 % (varios días). La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃, y a continuación la fase de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc/hexanos con 0,1 % de DIPEA) para producir el compuesto del título (1,1 g)

30

EJEMPLO 3



A. Éster de etilo del ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico ($R^7 = -CH_2CH_3$)

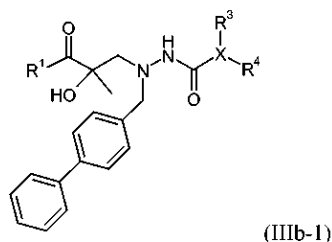
B. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico ($R^7 = H$)

5 Se disolvió éster de metilo del ácido 3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-*t*-butoxicarbonil-hidrazino)-2-hidroxi-2-metil-propiónico (400 mg, 965 μ mol, 1,0 eq) en DCM (4,0 ml). Se añadió TFA (4,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~1 hora). A continuación, la mezcla se concentró. Se disolvió ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (137 mg, 1,1 mmol, 1,1 eq) en DMF (4 ml), a continuación se añadieron DIPEA (504 μ l), HOAt (144 mg, 1,1 mmol, 1,1 eq) y EDCI (188 μ l) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esto se añadió la mezcla concentrada preparada anteriormente en DMF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~durante una noche). La mezcla de reacción se dividió 50/50 y las dos soluciones se concentraron. Una parte se purificó por HPLC preparativa (10-70 % de MeCN/agua). Se preparó una solución de HCl en EtOH mediante la adición de cloruro de acetilo (427 μ l) a EtOH (6 ml). A continuación se añadieron 130 mg de la parte purificada y la mezcla se agitó a 50 °C hasta que la reacción se completó (~2,5 horas). La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (10-70 % de MeCN/agua) para producir el compuesto A (99,6 mg, 99 % de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{25}N_3O_6$, 440,17; encontrado 440,4.

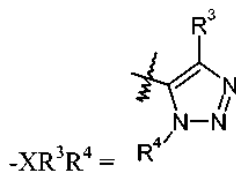
20 La parte restante se disolvió en THF (3,0 ml), seguido de la adición de monohidrato de hidróxido de litio (202 mg, 4,8 mmol) en agua (3,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~45 minutos). La reacción se interrumpió mediante la adición de AcOH, y a continuación la solución se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (10-70 % de MeCN/agua) para producir el compuesto B (58,2 mg, 97 % de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{21}N_3O_6$, 412,14; encontrado 412,4.

25 EJEMPLO 4

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos que tienen la fórmula IIIb-1:

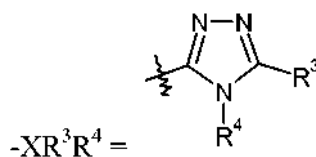


30



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z : $[M+H]^+$	
					calc.	encontrado
1	-OH	H	H	$C_{20}H_{21}N_5O_4$	396,16	396,2

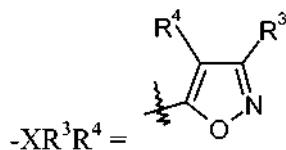
1. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



35

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z : $[M+H]^+$	
					calc.	encontrado
2	-OH	Cl	H	$C_{20}H_{20}ClN_5O_4$	430,12	430,4

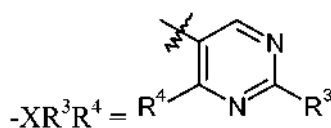
2. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(5-cloro-4H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
3	-OH	-OCH ₃	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₆	426,16	426,4

5

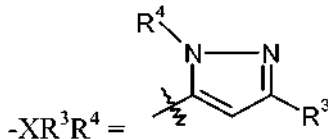
3. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(3-metoxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

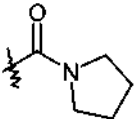


Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
4	-OH	-OH	H	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₅	423,16	423,2

10

4. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(2-hidroxi-pirimidina-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
5	-OH	-OH	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅	411,16	411,2
6	-OH	-COOH	H	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₆	439,15	439,4
7	-OH	-C(O)N(CH ₃) ₂	H	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₅	466,20	466,4
8	-OH		H	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₅	492,22	492,4

15

5. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(5-hidroxi-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

6. Ácido 5-[N'-bifenil-4-ilmetil-N'-(2-carboxi-2-hidroxi-propil)-hidrazinocarbonil]-1H-pirazol-3-carboxílico

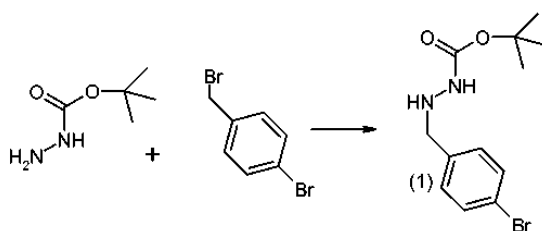
7. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

8. Ácido 3-[N-bifenil-4-ilmetil-N'-(5-(pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

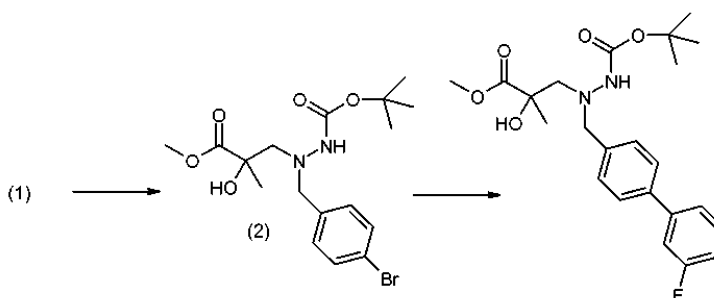
20

Preparación 4

Éster de metilo del ácido 3-[N'-t-butoxicarbonil-N-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



Etapa 1: se disolvieron bromuro de 4-bromobencilo (2,0 g, 8,1 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (1,4 ml) en DMF (40,0 ml). Se añadió carbazato de *t*-butilo (2,1 g, 16,2 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~durante una noche). La mezcla se concentró parcialmente, y a continuación el residuo se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado. La fase de EtOAc se secó a continuación sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc/hexanos con 0,1 % de DIPEA) para producir el compuesto 1 (1,4 g).

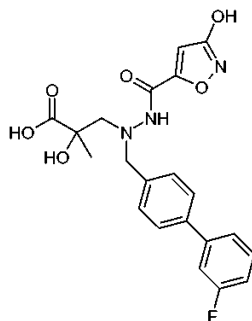


Etapa 2: se disolvió el compuesto 1 (720 mg, 2,4 mmol, 1,0 eq) en alcohol isopropílico (10,0 ml). Se añadió 2-metilglicidato de metilo (380 μ l) y la mezcla se agitó a 85 °C hasta que la reacción se completó (varios días). La mezcla se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado. Las fases de EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto 2 en bruto (890 mg), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: se disolvieron el compuesto 2 (642 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq), ácido 3-fluorofenilborónico (430 mg, 3,1 mmol, 2,0 eq) y K₂CO₃ (637 mg, 4,6 mmol) en una mezcla de THF (12,0 ml) y agua (12,0 ml). El matraz de reacción se purgó a continuación con nitrógeno, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (355 mg, 307 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C hasta que la reacción se completó (~durante una noche). La mezcla se diluyó con agua y a continuación se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases de EtOAc se secaron a continuación sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (10-80 % de MeCN/agua) para producir el compuesto del título (342 mg).

EJEMPLO 5

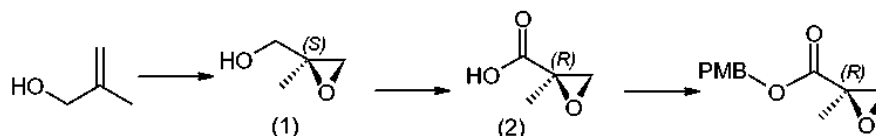
Ácido 3-[N-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



Se disolvió éster de metilo del ácido 3-[N'-*t*-butoxicarbonil-N-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico (100 mg, 231 μ mol, 1,0 eq) en DCM (2,0 ml). Se añadió TFA (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~45 minutos). A continuación, la mezcla se concentró. Se disolvieron ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (38,8 mg, 300 mmol, 1,3 eq) y HOAt (40,9 mg, 300 mmol, 1,3 eq) en DMF (2 ml) de DMF, a continuación se añadió EDCI (53,2 μ l) seguido de DIPEA (121 μ l) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esto se añadió la mezcla concentrada preparada anteriormente en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~2,5 horas). La mezcla se disolvió a continuación en THF (2,0 ml), seguido de la adición de monohidrato de hidróxido de litio (97,0 mg, 2,3 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (~1 hora). La reacción se

interrumpió mediante la adición de AcOH, a continuación la solución se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (10-70 % de MeCN/agua) para producir el compuesto del título (43 mg; pureza del 99 %). MS m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{20}FN_3O_6$, 430,13; encontrado 430,4.

5 Preparación 5

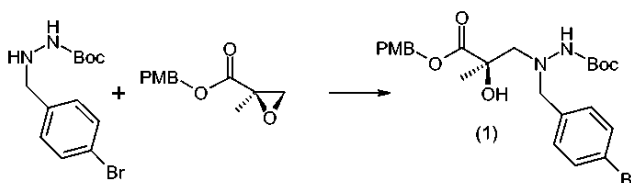
2-Metiloxirano-2-carboxilato de (R)-4-metoxibencilo

A una solución de (*R,R*) tartrato de dietilo (6,2 g, 30 mmol) y $Ti(Oi-Pr)_4$ (7,1 g, 25 mmol) en DCM seco (500 ml) se añadió tamiz molecular de 4 Å (30 g) secado recientemente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió hidropéroxido de *t*-butilo (5,5 M en decano, 100 ml, 550 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ~ $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 2-metil-2-propen-1-ol (36 g, 0,5 mol) en DCM seco (100 ml) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ~ $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la adición, la mezcla se agitó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que la reacción se completó (2 días). La mezcla se filtró y el filtrado se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota una solución de Na_2SO_3 (18 g) en agua (50 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se agitó durante 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se filtró. La fase de DCM se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (5 x 40 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a $0\text{ }^\circ\text{C}$ al vacío y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice; hexanos a DCM a Et_2O) para producir el compuesto 1 (28 g) en forma de un aceite incoloro.

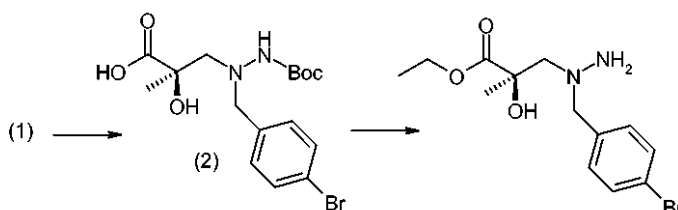
A una suspensión de $NaIO_4$ (72,95 g, 340 mmol) y $NaHCO_3$ (47,9 g, 570 mmol) en agua (340 ml) se añadió el compuesto 1 (10 g, 114 mmol) y CCl_4 (220 ml)/ $CHCl_3$ (220 ml), seguido de $RuCl_3$ (0,5 g). Después de la adición, la mezcla se agitó hasta que la reacción se completó (4 horas). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La fase acuosa se acidificó a $pH = 2-3$ con HCl concentrado, y a continuación se extrajo con DCM/isopropanol (3:1, 6 x 300 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir el compuesto 2 (12 g) en forma de un aceite incoloro.

A una solución del compuesto 2 (12 g, 118 mmol) y PMBOH (16,2 g, 118 mmol) en DCM seco (200 ml) se añadieron EDCI (27 g, 140 mmol) y DMAP (4,3 g, 35,4 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (durante una noche). La mezcla se lavó con agua (200 ml), $KHSO_4$ saturado (200 ml), NaCl acuoso saturado (100 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 , y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó (cromatografía sobre gel de sílice; hexanos:EtOAc = 20:1) para producir el compuesto del título (18 g) en forma de un aceite incoloro (PMB = *p*-metoxibencilo).

35 Preparación 6

Éster de etilo del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

A una solución de 2-(4-bromobencil)hidrazinacarboxilato de *t*-butilo (9,5 g, 31,5 mmol) en alcohol isopropílico (170 ml) se añadió 2-metiloxirano-2-carboxilato de (*R*)-4-metoxibencilo (7 g, 31,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 días, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 4:1) para producir el compuesto 1 (7,9 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: $[M + Na]^+$: 545/547.

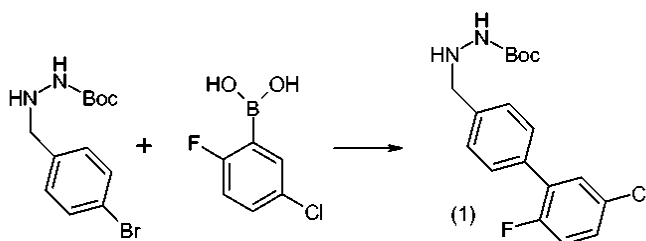


A una solución agitada del compuesto 1 (7,9 g, 15,0 mmol) en EtOH (80 ml) se añadió LiOH·H₂O (0,8 g, 19,5 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 3 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (80 ml), y se lavó con EtOAc (40 ml x 3). La solución acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y, a continuación, se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío para producir el compuesto 2 (5,5 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M + Na]⁺: 425/427.

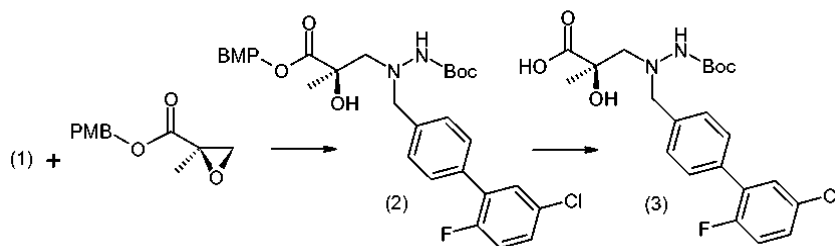
Se disolvió el compuesto 2 (6,5 g, 16,1 mmol) en HCl/EtOH (1 M, 50 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con Na₂CO₃ acuoso (1 N) a pH = 8 y, a continuación, se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se acidificaron con HCl 1 N a pH = 6, y a continuación se extrajeron con agua (50 ml x 3). Las fases acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (50 ml x 3) y se concentraron para producir la sal de HCl del compuesto del título (2,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: [M + H]⁺: 331/333. RMN ¹H: (CD₃OD) 1,114 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,344 (s, 3H), 2,844-2,902 (m, 1H), 3,151 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,834-3,943 (m, 2H), 4,019-4,068 (m, 1H), 4,118-4,202 (m, 1H), 7,253-7,280 (m, 2H), 7,545-7,573 (m, 2H).

Preparación 7

Éster de etilo del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

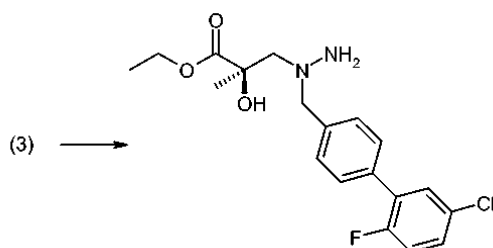


A una solución de 2-(4-bromobencil)hidrazinacarboxilato de *t*-butilo (50 g, 166 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) se añadió ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (28,95 g, 166 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (6,9 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, y a continuación se añadió K₂CO₃ (45,9 g, 332 mmol) en agua (180 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 15:1~4:1) para producir el compuesto 1 (38 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: [M + H]⁺: 351; [M - tBu + H]⁺: 295.



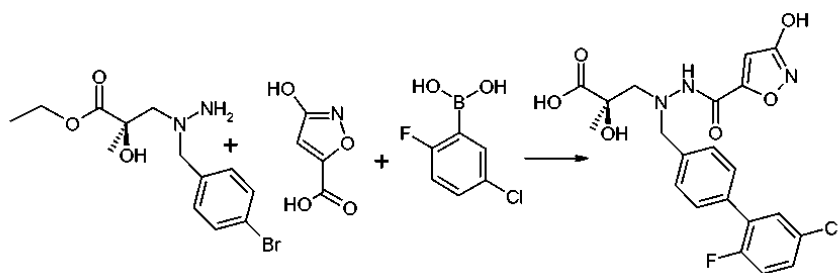
A una solución del compuesto 1 (15,6 g, 45 mmol) en alcohol isopropílico (240 ml) se añadió 2-metiloxirano-2-carboxilato de (*R*)-4-metoxibencilo (10 g, 45 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 días, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1) para producir el compuesto 2 (18 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M + H]⁺: 573; [M - *t*Bu + H]⁺: 517.

A una solución agitada del compuesto 2 (34 g, 59,3 mmol) en EtOH (300 ml) se añadió LiOH·H₂O (3 g, 71,2 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 3 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (300 ml), y se lavó con EtOAc (3 x 100 ml). La solución acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH = 3, y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío para producir el compuesto 3 (22,8 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M + Na]⁺: 475.

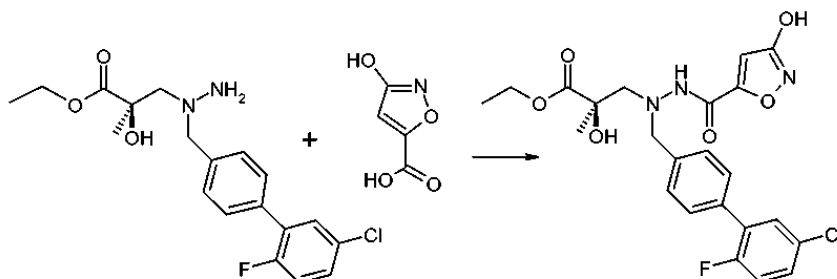


Se disolvió el compuesto 3 (22,8 g, 50,3 mmol) en HCl/EtOH (1 M, 250 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con Na₂CO₃ acuoso (2 N) a pH = 7, que a continuación se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se acidificaron con HCl 1 N a pH = 4-5, y a continuación se extrajeron con agua (3 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (3 x 50 ml) y se concentraron para producir el compuesto del título (8,7 g) en forma de una sal de HCl sólida de color blanco. LC-MS: [M + H]⁺: 381. RMN ¹H: (CD₃OD) 1,103 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,406 (s, 3H), 2,941 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,293 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,908-3,980 (m, 2H), 4,148-4,886 (m, 2H), 7,205-7,268 (m, 1H), 7,374-7,615 (m, 6H).

EJEMPLO 6

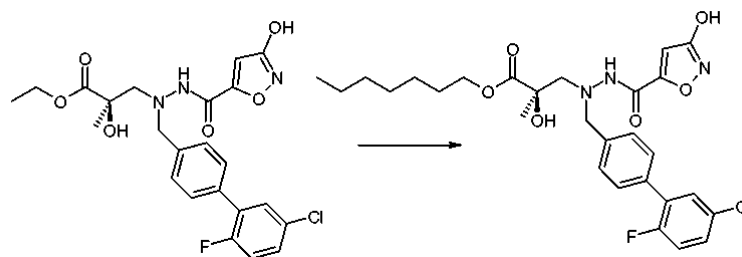
A. Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

Se combinaron ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (23,3 mg, 181 μmol) y HATU (68,9 mg, 181 μmol) en DMF (1 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (66 μl, 377 mmol) y éster de etilo del ácido (R)-3-[N-(4-bromobencil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico (50 mg, 0,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida, y a continuación se combinó con ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (47,4 mg, 272 μmol), K₂CO₃ (62,6 mg, 453 μmol), EtOH (0,7 ml, 10 mmol) y agua (0,2 ml). Se añadió SilicaCat[®]DPP-Pd (0,28 mmol/g de carga; 53,9 mg, 15 μmol) y la mezcla resultante se sometió a microondas a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró, y se añadió LiOH acuoso 1 M (604 μl, 604 μmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (33 mg, 94 % de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₆, 464,09; encontrado 464,1.

B. Éster de etilo del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

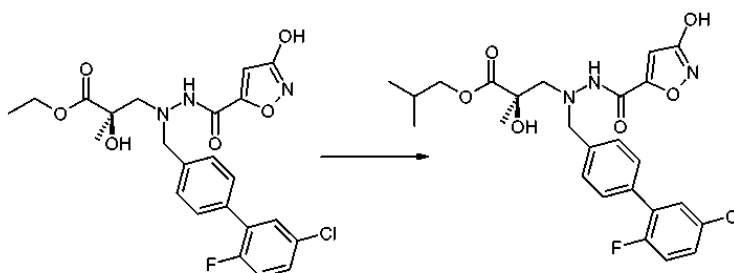
Se combinaron ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (132 mg, 1,0 mmol) y HATU (389 mg, 1,0 mmol) se combinaron en DMF (3,7 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron DIPEA (343 μl, 2,0 mmol) y éster de etilo del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico (300 mg, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. LC/MS mostró el producto deseado. La mezcla se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (210 mg, 100 % de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₆, 492,13; encontrado 492,2.

C. Éster de heptilo del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



- 5 Se disolvió éster de etilo del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico (100 mg, 0,2 mmol) en 1-heptanol (6 g, 50 mmol), seguido de la adición de HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, y a continuación se evaporó a presión reducida y se purificó (cromatografía en columna en fase inversa Interchim). Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título (27 mg, 95 % de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{33}ClFN_3O_6$, 562,20; encontrado 562,2.
- 10

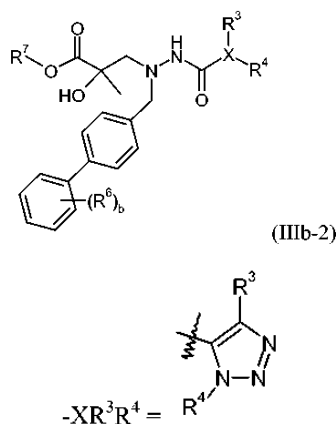
D. Éster de isobutilo del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



- 15 Se disolvió éster de etilo del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico (100 mg, 0,2 mmol) en alcohol isobutílico (6 ml, 60 mmol), seguido de la adición de HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, y a continuación se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título (52 mg, 100 % de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{25}H_{27}ClFN_3O_6$, 520,16; encontrado 520,2.
- 20

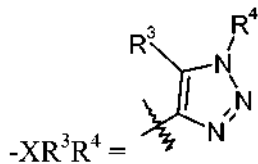
EJEMPLO 7

25 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos que tienen la fórmula IIIb-2:



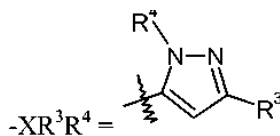
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z : $[M+H]^+$	
							calc.	encontrado
1	H	H	H	1	3'-Cl	$C_{20}H_{20}ClN_5O_4$	430,12	430,4

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

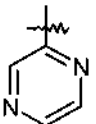


Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
2	H	H	-OH	2	3'-Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₅	446,12	446,4
3	H	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₀ H ₁₉ ClFN ₅ O ₅	464,11	464,2
4	-(CH ₂) ₆ -CH ₃	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₇ H ₃₃ ClFN ₅ O ₅	562,22	563,1
5	-CH-(CH ₃) ₂	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFN ₅ O ₅	506,15	506,3
6	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₄ H ₂₇ ClFN ₅ O ₅	520,17	520,3
7	-CH ₂ -CH ₃	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFN ₅ O ₅	492,14	492,3

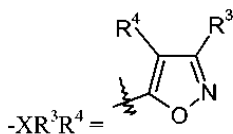
- 5
2. Ácido (*R*)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
3. Ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
- 10 4. Éster de heptilo del ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
5. Éster de isopropilo del ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
- 15 6. Éster de isobutilo del ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
7. Éster de etilo del ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



20

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
8	H		H	1	3'-Cl	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₆ O ₄	507,15	507,2
9	H	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	1	3'-Cl	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₅ O ₅	500,16	500,2
10	H	-COOH	H	1	3'-Cl	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₆	473,12	473,4

8. Ácido (*R*)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-pirazin-2-il-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
9. Ácido (*R*)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
- 25 10. Ácido 5-[N'-((*R*)-2-carboxi-2-hidroxi-propil)-N'-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazinocarbonil]-1H-pirazol-3-carboxílico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
11	H	-OH	H	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₆	446,10	446,4
12	H	-OH	H	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₆	460,12	460,0
13	H	-OH	H	2	3',5'-diCl	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₆	480,07	481,1
14	H	-OH	H	1	2'-OCH ₃	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₇	442,15	442,2
15	H	-OH	H	1	2'-Cl	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₆	446,10	446,0
16	H	-OH	H	1	2'-OH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₇	428,14	428,2
17	H	-OH	H	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₆	430,13	430,2
18	H	-OH	H	2	2',5'-diF	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₆	448,12	448,2
19	H	-OH	H	2	2',5'-diCl	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₆	480,07	480,0
20	H	-OH	H	1	3'-F	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₆	430,13	430,2

11. Ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

5 12. Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

13. Ácido (R)-3-[N-(3',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metilpropiónico

14. Ácido (R)-2-hidroxi-3-[N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-N-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-hidrazino]-2-metilpropiónico

15. Ácido (R)-3-[N-(2'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

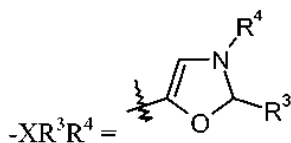
10 16. Ácido (R)-2-hidroxi-3-[N-(2'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-metil-propiónico

17. Ácido (R)-3-[N-(2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

18. Ácido (R)-3-[N-(2',5'-difluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

15 19. Ácido (R)-3-[N-(2',5'-diclorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

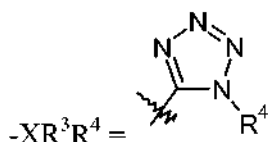
20. Ácido (R)-3-[N-(3'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
21	H	=O	H	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₆	446,10	446,1
22	H	=O	H	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₁₉ ClFN ₃ O ₆	464,09	464,0

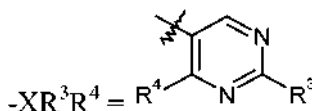
20 21. Ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico

22. Ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
23	H	ausente	H	2	2'-F, 5'-Cl	C ₁₉ H ₁₈ ClFN ₆ 4	449,11	449,2
24	H	ausente	H	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₆ O ₄	445,13	445,4

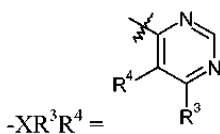
23. Ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metil-propiónico
 24. Ácido (*R*)-3-[N-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N'-(1H-tetrazol-5-carbonil)-hidrazino]-2-hidroxi-2-metilpropiónico



5

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
25	H	-OH	H	1	3'-Cl	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₅	457,12	457,2

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



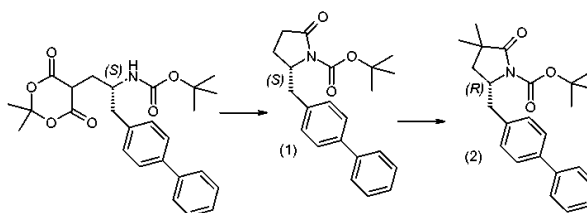
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	b	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							calc.	encontrado
26	H	-COOH	H	1	3'-Cl	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O ₆	485,12	485,2

10

26. Ácido 6-[N'-((*R*)-2-carboxi-2-hidroxi-propil)-N'-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)-hidrazinocarbonil]-pirimidina-4-carboxílico

Preparación 8

- 15 Éster de etilo del ácido (*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-pentanoico



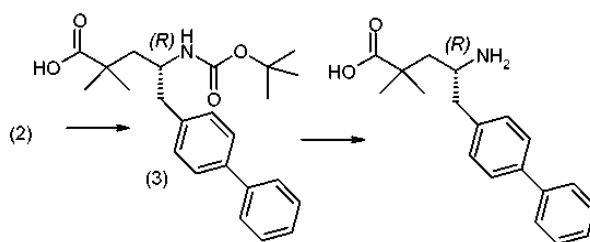
20

Etapa 1: una solución de éster de *t*-butilo del ácido [(*S*)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbámico (46 g, 0,1 mol) en tolueno anhidro (300 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para producir el compuesto 1 en forma de un sólido de color amarillo claro (27 g). LC-MS: [M+Na]: 374, [2M+Na]: 725.

25

Etapa 2: a una solución del compuesto 1 (6,2 g, 17,6 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió una solución de LiHMDS en THF (39 ml, 39 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, y a continuación se añadió yoduro de metilo (7,5 g, 53 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas a -78 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla a -10 °C, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado acuoso (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos:EtOAc = 10:1) para producir el compuesto 2 en forma de un sólido de color amarillo claro (5,7 g). LC-MS: [M+Na]: 402, [2M+Na]: 781.

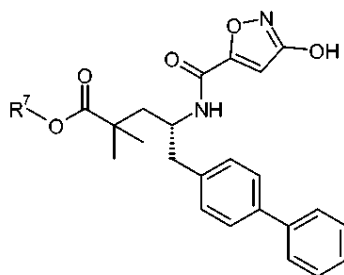
30



Etapa 3: a una solución del compuesto 2 (5,7 g, 15 mmol) en acetona (120 ml) se añadió NaOH 1 M (60 ml, 60 mmol) a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua (250 ml) y se lavó con EtOAc (150 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con HCl 6 M a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el sólido se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto 3 en bruto en forma de un sólido de color blanco (5 g). LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]$: 420, $[\text{2M}+\text{Na}]$: 817.

Etapa 4: a una solución del compuesto 3 en bruto (5 g, 12,7 mmol) en EtOH anhidro (300 ml) se añadió SOCl_2 (13,4 ml, 190 mmol) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se lavó con Et_2O anhidro para producir el compuesto del título en forma de una sal de HCl sólida de color blanco (3,7 g). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]$: 326, $[\text{2M}+\text{H}]$: 651. RMN^1H (300 MHz, DMSO): δ 7,86 (s, 3H), 7,67-7,64 (m, 4H), 7,49-7,33 (m, 5H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 9H).

15 EJEMPLO 8



A. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-pentanoico ($\text{R}^7 = \text{H}$)

20 Se combinaron ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (396 mg, 307 μmol , 1,0 eq), EDCI (54,4 μl , 307 μmol , 1,0 eq) y HOBt (41,5 mg, 307 μmol , 1,0 eq) en DMF (0,2 ml) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió éster de etilo del ácido (*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-pentanoico (100 mg, 307 μmol , 1,0 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió LiOH 1 M en agua (1,2 ml) en THF (3 ml) y la mezcla se mantuvo a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 días. Se añadió una pequeña cantidad de MeOH se añadió para acelerar la reacción. La reacción se interrumpió a continuación con AcOH y el producto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (25 mg, 95 % de pureza. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$, 409,17; encontrado 409,4.

B. Éster de etilo del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-pentanoico ($\text{R}^7 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$)

30 Se combinaron éster de etilo del ácido (*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-pentanoico (72,1 mg, 221 μmol , 1,0 eq), 1-butanol (5 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitaron a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. A esto se añadió una mezcla de ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (28,6 mg, 221 μmol , 1,0 eq), EDCI (39,2 μl , 221 μmol , 1,0 eq) y HOBt (29,9 mg, 221 μmol , 1,0 eq) que se habían combinado en DMF (0,2 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió a continuación con AcOH y el producto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (50 mg, 95 % de pureza). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$, 437,20; encontrado 437,4.

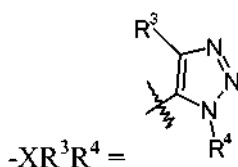
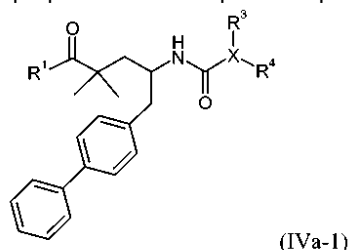
C. Éster de butilo del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-pentanoico ($\text{R}^7 = -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)

45 Se combinó éster de etilo del ácido (*R*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-pentanoico (72,1 mg, 221 μmol , 1,0 eq) se combinó con alcohol butílico seco (5 ml) y HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. El disolvente se evaporó y se destiló azeotrópicamente con tolueno. A esto se añadió una mezcla de ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (28,6 mg, 221 μmol , 1,0 eq), EDCI (39,2 μl , 221 μmol , 1,0 eq) y HOBt (29,9 mg, 221 μmol , 1,0 eq) que se habían combinado en DMF (0,2 ml) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con AcOH y el producto se purificó por HPLC

preparativa y se liofilizó para producir el compuesto del título (40 mg, 95 % de pureza). MS m/z $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{32}N_2O_5$, 465,23; encontrado 465,4.

EJEMPLO 9

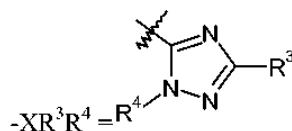
5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos que tienen la fórmula IVa-1:



10

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z : $[M+H]^+$	
					calc.	encontrado
1	-OH	H	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	393,19	393,0
2	-OCH ₂ CH ₃	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421,22	421,2

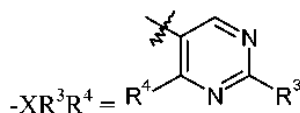
1. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico
2. Éster de etilo del ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoico



15

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z : $[M+H]^+$	
					calc.	encontrado
3	-OH	-OH	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	409,18	409,4
4	-OH	H	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	393,19	393,2

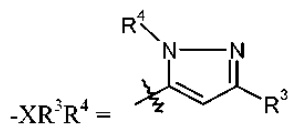
3. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(5-hidroxi-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
4. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-4-[(2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-pentanoico

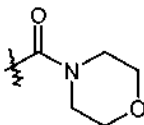
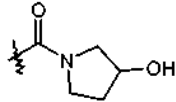
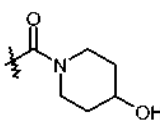
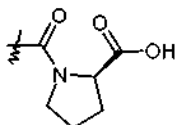


20

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z : $[M+H]^+$	
					calc.	encontrado
5	-OH	-OH	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	420,18	420,4

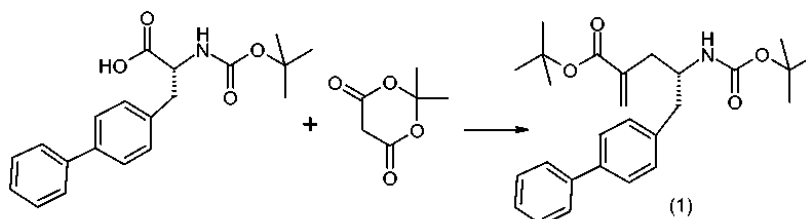
5. Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-[(2-hidroxi-pirimidina-5-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-pentanoico



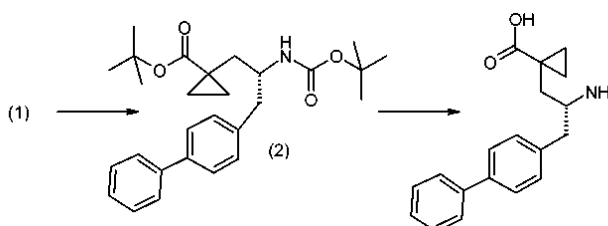
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
6	-OH	-COOH	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅	436,18	436,2
7	-OCH ₂ CH ₃	-COOH	H	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₅	464,21	464,2
8	-OH		H	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₅	505,24	505,2
9	-OH		H	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₅	505,24	505,2
10	-OH		H	C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₅	519,25	519,2
11	-OH		H	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₆	533,23	533,2
12	-OH	-C(O)-NH(CH ₃)	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449,21	449,2
13	-OH	-C(O)N(CH ₃) ₂	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄	463,23	463,2
14	-OH	-C(O)N(CH ₃)-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₄	505,27	505,2
15	-OH	-C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₅	507,25	507,2
16	-OCH ₂ CH ₃	-C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₅	535,28	535,2
17	-OH	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -imidazol	H	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₄	529,25	529,2
18	-OH	-COCH ₃	H	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄	434,20	434,2

- 5 6. Ácido 5-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-metil-butylcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico
7. Ácido 5-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-3-metil-butylcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico
8. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-4-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-pentanoico
9. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-[[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
10. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-[[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
11. Ácido (S)-1-[5-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-3-metil-butylcarbamoil)-1H-pirazol-3-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico
12. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-4-[[5-metilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-pentanoico
13. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-[[5-dimetilcarbamoil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
14. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-[[5-(isobutil-metil-carbamoil)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
15. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-[[5-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
16. Éster de etilo del ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-[[5-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
17. Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-[[5-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-pentanoico
- 20 18. Ácido (R)-4-[[5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-bifenil-4-il-2,2-dimetil-pentanoico

Preparación 9

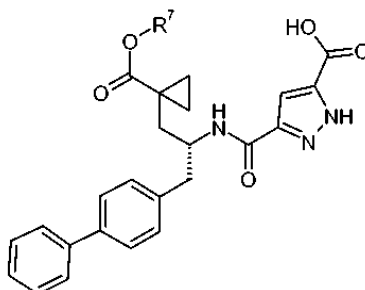
Ácido 1-((R)-2-amino-3-bifenil-4-il-propil)-ciclopropanocarboxílico

5 En matraz que contenía BOC-D-4,4'-bifenilalanina (11,3 g, 33,1 mmol, 1,0 eq), 4-dimetilaminopiridina (6,5 g, 53,0 mmol, 1,6 eq), y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5,3 g, 36,4 mmol, 1,1 eq) en DCM (100 ml) se añadió DCC 1 M en DCM (38,1 ml) a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 6 horas y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se lavó con KHSO₄ acuoso al 10 % (2 x 50 ml) y a continuación se secó. La solución se acidificó con AcOH (20 ml) a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (3,1 g, 82,7 mmol, 2,5 eq) durante 10 30 minutos en 3 porciones. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 3 horas, se lavó con agua y se secó, y a continuación se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (gradiente de 0-40 % de EtOAc/hexanos). Se añadió sal de Eschenmoser (15,9 g, 86,0 mmol) en alcohol *t*-butílico (70 ml) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se añadió Et₂O (10 ml). La solución orgánica se lavó a continuación con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y KHSO₄ al 10 % (10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (gradiente de 0-15 40 % de EtOAc/hexanos) para producir el compuesto 1 (3,3 g).



20 Se combinó yoduro de trimetilsufoxonio (2,0 g, 9,2 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (50 ml) con NaH (366 mg, 9,2 mmol, 1,1 eq) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esto se añadió el compuesto 1 (3,6 g, 8,3 mmol, 1,0 eq) disuelto en dimetilsulfóxido (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se mezcló con NaCl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente, la reacción en bruto se purificó por cromatografía (gradiente de 0-40 % de EtOAc/hexanos) para producir el compuesto 2, éster de *t*-butilo de ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-t-butoxicarbonilaminopropil) 25 ciclopropanocarboxílico. Se añadieron TFA (200 µl) y DCM (500 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y se con tolueno (2 x) para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 10



30 A. Ácido 5-[(R)-2-bifenil-4-il-1-(1-carboxi-ciclopropilmetil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico (R⁷ = H)

35 Se combinaron ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (35,2 mg, 226 µmol, 1,0 eq), DIPEA (126 µl) y HATU (85,9 mg, 226 µmol, 1,0 eq) y DCM (5 ml) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron ácido 1-((R)-2-amino-3-bifenil-4-il-propil)-ciclopropanocarboxílico (86,7 mg, 294 µmol, 2,3 eq,) y DIPEA (0,5 ml) en DCM (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y el producto se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. El producto resultante se combinó con AcOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (21,4 mg; 93 % de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₄H₂₃N₃O₅, 434,16; encontrado 433,5.

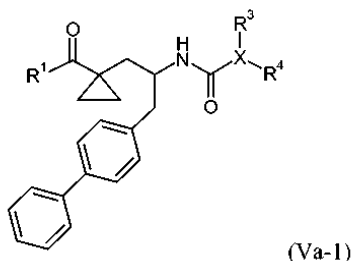
B. Ácido 5-[(R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(1-butoxicarbonil-ciclopropil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico (R⁷ = -(CH₂)₃CH₃)

5 Se combinaron éster de *t*-butilo de ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilaminopropil)ciclopropanocarboxílico (1,0 g, 2,2 mmol, 1,0 eq), 1-butanol (5 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitaron a 65 °C durante una noche. A esto se añadió una mezcla de ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (34,6 mg, 221 µmol, 1,0 eq), EDCI (39,2 µl, 221 µmol, 1,0 eq) y HOBt (29,9 mg, 221 µmol, 1,0 eq) que se habían combinado en DMF (0,2 ml) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió a
10 continuación con AcOH y el producto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para producir el compuesto del título (29 mg, 95 % de pureza). MS *m/z* [M+H]⁺ calc. para C₂₈H₃₁N₃O₅, 490,23; encontrado 490,6.

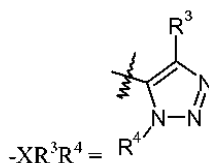
Se ha de observar que como se explica en el presente documento, los compuestos tales como este pueden existir en una forma tautomérica, por ejemplo, en forma de ácido 5-[(R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-(1-butoxicarbonil-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico.

15 EJEMPLO 11

Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos que tienen la fórmula Va-1:

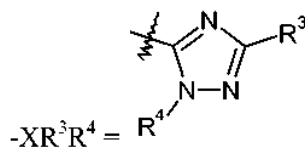


20



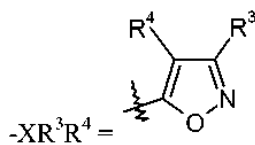
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
1	-OH	H	H	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391,17	391,4
2	-OCH ₂ CH ₃	H	H	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃	419,20	419,2

- 25 1. Ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico
2. Éster de etilo del ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico



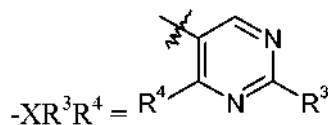
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
3	-OH	-OH	H	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	407,16	407,4
4	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	-OH	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄	463,23	463,4

- 30 3. Ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(5-hidroxi-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico
4. Éster de *t*-butilo del ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(5-hidroxi-2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico



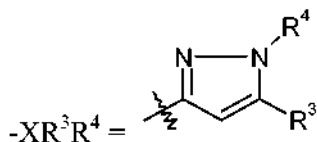
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
5	-OH	-OH	H	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅	407,15	407,4
6	-OCH ₂ CH ₃	-OH	H	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅	435,18	435,4
7	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	-OH	H	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅	463,22	463,4

5. Ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico
 6. Éster de etilo del ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico
 7. Éster de butilo del ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico



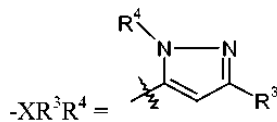
Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
8	-OH	-OH	H	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄	418,17	418,4

8. Ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(2-hidroxi-pirimidina-5-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
9	-OCH ₂ CH ₃	-COOCH ₂ CH ₃	H	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₅	490,23	490,2

9. Éster de etilo del ácido 5-[(R)-2-bifenil-4-il-1-(1-etoxicarbonil-ciclopropilmetil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico



Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	encontrado
10	-OH	-OH	H	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄	406,17	406,4

10. Ácido 1-((R)-3-bifenil-4-il-2-[(5-hidroxi-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propil)-ciclopropanocarboxílico

20 ENSAYO 1

Ensayos *in vitro* para la cuantificación de potencias de inhibidor en NEP humana y rata, y ACE humana

Las actividades inhibitoras de los compuestos en neprilina humana y de rata (EC 3.4.24.11; NEP) y enzima convertidora de angiotensina (ACE) humana se determinaron usando ensayos *in vitro* como se describe a continuación.

5 *Extracción de actividad de NEP de riñones de rata*

Se preparó en NEP de rata a partir de riñones de ratas adultas Sprague Dawley. Los riñones completos se lavaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) fría y se pusieron en tampón de lisis enfriado en hielo (Triton X-114 al 1 %, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil) aminometano 50 mM (Tris) a pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) en una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron en hielo usando una trituradora de tejido manual Politrón. Los homogenatos se centrifugaron a 1000 x g en un rotor flotante durante 5 minutos a 3 °C. El sedimento se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis enfriado en hielo y se incubó en hielo durante 30 minutos. A continuación las muestras (15-20 ml) se pusieron en capas sobre 25 ml de tampón amortiguador enfriado en hielo (sacarosa al 6 % p/v, Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-114 al 0,06 %), se calentaron a 37 °C durante 3-5 minutos y se centrifugaron a 1000 x g en un rotor flotante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se retiraron por aspiración, dejando un precipitado aceitoso viscoso que contenía la fracción de membrana enriquecida. Se añadió glicerol a una concentración del 50 % y las muestras se almacenaron a -20 °C. Las concentraciones de proteínas se cuantificaron usando un sistema de detección BCA con albúmina de suero bovino (BSA) como estándar.

20 *Ensayos de inhibición enzimática*

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

Los ensayos se llevaron a cabo en placas opacas de color blanco de 384 pocillos a 37 °C usando los sustratos peptídicos fluorogénicos a una concentración de 10 µM en Tampón de Ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, monolaurato de polietilenglicol sorbitán al 0,01 % (Tween-20), ZnSO₄ 10 mM; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01 %, ZnSO₄ 1 mM). Las respectivas enzimas se usaron en concentraciones que dieron como resultado la proteólisis cuantitativa de sustrato 1 µM después de 20 minutos a 37 °C.

35 Los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en un intervalo de concentraciones de 10 µM a 20 pM. Los compuestos de ensayo se añadieron a las enzimas y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C antes de iniciar la reacción mediante la adición del sustrato. Las reacciones se terminaron después de 20 minutos de incubación a 37 °C mediante la adición de ácido acético glacial hasta una concentración final de un 3,6 % (v/v).

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

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

45 donde *v* es la velocidad de reacción, *v*₀ es la velocidad de reacción no inhibida, *I* es la concentración de inhibidor y *K'* es la constante de inhibición aparente.

50 Se sometieron a ensayo los compuestos de la invención en este ensayo y se descubrió que tenían los valores de pK_i para NEP humana que siguen a continuación. En general, los compuestos profármacos no inhibieron la enzima en este ensayo *in vitro*, o los profármacos no se ensayaron (n.d.) dado que no se podría esperar ninguna actividad.

Ej.	pK _i		Ej.	pK _i
1A	n.d.		7-16	8,0-8,9
1B	8,0-8,9		7-17	8,0-8,9
2-1	7,0-7,9		7-18	8,0-8,9
2-2	7,0-7,9		7-19	> 9,0
2-3	7,0-7,9		7-20	8,0-8,9
2-4	8,0-8,9		7-21	8,0-8,9

ES 2 564 275 T3

Ej.	pK _i		Ej.	pK _i
2-5	8,0-8,9		7-22	8,0-8,9
2-6	7,0-7,9		7-23	8,0-8,9
2-7	> 9,0		7-24	8,0-8,9
2-8	n.d.		7-25	8,0-8,9
2-9	> 9,0		7-26	> 9,0
2-10	8,0-8,9		8A	> 9,0
2-11	8,0-8,9		8B	n.d.
2-12	8,0-8,9		8C	n.d.
2-13	> 9,0		9-1	8,0-8,9
3A	n.d.		9-2	n.d.
3B	8,0-8,9		9-3	8,0-8,9
4-1	7,0-7,9		9-4	7,0-7,9
4-2	6,0-6,9		9-5	8,0-8,9
4-3	6,0-6,9		9-6	> 9,0
4-4	7,0-7,9		9-7	n.d.
4-5	7,0-7,9		9-8	7,0-7,9
4-6	8,0-8,9		9-9	7,0-7,9
4-7	7,0-7,9		9-10	7,0-7,9
4-8	7,0-7,9		9-11	8,0-8,9
5	8,0-8,9		9-12	7,0-7,9
6A	> 9,0		9-13	7,0-7,9
6B	n.d.		9-14	7,0-7,9
6C	n.d.		9-15	8,0-8,9
6D	n.d.		9-16	n.d.
7-1	8,0-8,9		9-17	7,0-7,9
7-2	8,0-8,9		9-18	7,0-7,9
7-3	> 9,0		10A	> 9,0
7-4	n.d.		10B	n.d.
7-5	n.d.		11-1	7,0-7,9
7-6	n.d.		11-2	n.d.
7-7	n.d.		11-3	8,0-8,9
7-8	7,0-7,9		11-4	n.d.
7-9	7,0-7,9		11-5	>9,0
7-10	> 9,0		11-6	n.d.
7-11	> 9,0		11-7	n.d.
7-12	> 9,0		11-8	8,0-8,9
7-13	7,0-7,9		11-9	n.d.
7-14	8,0-8,9		11-10	7,0-7,9
7-15	7,0-7,9			

Ej.	pK _i		Ej.	pK _i
n.d. = no determinado				

ENSAYO 2Ensayo farmacodinámico (PD) de actividad de ACE y NEP en ratas anestesiadas

5 Se anestesian ratas macho Sprague Dawley normotensas con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Una vez anestesiadas, se introducen catéteres en la vena yugular, la arteria carótida (tubo PE 50) y vejiga (tubo PE 50 acampanado) y se lleva a cabo una traqueotomía (Teflon Needle, calibre tamaño 14) para facilitar la respiración espontánea. A continuación se permite que los animales se estabilicen durante un periodo de 60 minutos y se mantienen con una infusión continua de 5 ml/kg/h de solución salina (0,9 %) en todo momento, para mantenerlos hidratados y asegurar la producción de orina. La temperatura corporal se mantiene durante todo el experimento mediante el uso de una almohadilla calentadora. Al final del periodo de estabilización de 60 minutos, los animales se dosifican por vía intravenosa (i.v.) con dos dosis de Angl (1,0 mg/kg, para la actividad inhibidora de ACE) con una separación de 15 minutos. 15 minutos después de la segunda dosis de Angl, los animales se tratan con vehículo o compuesto de ensayo. Cinco minutos después, los animales se tratan además con una inyección i.v. en bolo de péptido natriurético atrial (ANP; 30 mg/kg). Se inicia la recogida de orina (en tubos Eppendorf pesados previamente) inmediatamente después del tratamiento de ANP y se continúa durante 60 minutos. En los puntos temporales de 30 y 60 minutos en la recogida de orina, los animales se vuelven a desafiar con Angl. Las medidas de presión sanguínea se realizan usando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Se congelan las muestras de orina a -20 °C hasta su uso para el ensayo de cGMP. Se determinan las concentraciones de cGMP en orina mediante un Inmuno Ensayo Enzimático usando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, N.º de Cat. 901-013). El volumen de orina se determina gravimétricamente. La producción de cGMP urinario se calcula como el producto de la producción de orina y la concentración de cGMP en orina. Se evalúa la inhibición de ACE por cuantificación del % de inhibición de respuesta presora a Angl. La inhibición de NEP se evalúa por cuantificación de la potenciación de elevación inducida por ANP en la producción de cGMP urinario.

ENSAYO 3Evaluación *in vivo* de efectos antihipertensivos en el modelo de SHR consciente de hipertensión

30 Se permite a ratas espontáneamente hipertensas (SHR, 14-20 semanas de edad) un mínimo de 48 horas de aclimatación a su llegada al lugar del ensayo con acceso libre a comida y agua. Para el registro de la presión arterial, se implantan quirúrgicamente a estos animales pequeños radiotransmisores para roedores (unidad de telemetría; Modelos TA11PA-C40 o C50-PXT de DSI, Data Science Inc., USA). La punta del catéter conectada al transmisor se inserta en la aorta descendente por encima de la bifurcación ilíaca y se fija en su lugar con adhesivo tisular. El transmisor se mantiene por vía intraperitoneal y se fija a la pared abdominal mientras que se cierra la incisión abdominal con una sutura no absorbible. La piel exterior se cierra con sutura y grapas. Se permite que los animales se recuperen con los cuidados postoperatorios adecuados. En el día del experimento, se colocan los animales en sus jaulas en la parte superior de las unidades de recepción de telemetría para aclimatarse al entorno de ensayo y se registra la medida inicial. Después de al menos 2 horas se toma la medida inicial, a continuación los animales se dosifican con vehículo o compuesto de ensayo y se siguen hasta 24 horas después de la medida de la presión arterial después de la dosis. Los datos se registran de forma continua para la duración del estudio usando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se almacenan como señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos son la presión arterial (presión arterial sistólica, diastólica y media) y ritmo cardiaco.

ENSAYO 4Evaluación *in vivo* de efectos antihipertensivos en el modelo de rata de DOCA-Sal consciente de hipertensión

50 Se permite a ratas CD (macho, adultas, 200-300 gramos, Charles River Laboratory, USA) que tengan un mínimo de 48 horas de aclimatación a su llegada al lugar del ensayo antes de ponerles una dieta con alto contenido de sal. Una semana después del inicio de la dieta con alto contenido de sal (8 % en alimento o NaCl al 1 % en agua potable), se implanta un gránulo de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (100 mg, 90 días de tiempo de liberación, Innovative Research of America, Sarasota, FL) por vía subcutánea y se realiza una nefrectomía unilateral. En este momento, también se implantan quirúrgicamente a los animales pequeños radiotransmisores para roedores para medida de la presión arterial (para más detalles véase el Ensayo 3). Se permite que los animales se recuperen con los cuidados postoperatorios adecuados. El diseño del estudio, el registro de datos, y los parámetros medidos son similares a los descritos para el Ensayo 3.

ENSAYO 5Evaluación *in vivo* de efectos antihipertensivos en el modelo de rata de Dahl/SS consciente de hipertensión

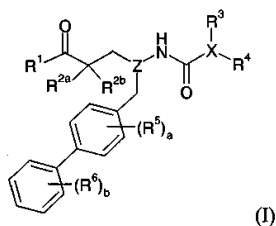
ES 2 564 275 T3

Se permite a ratas macho sensibles a sal de Dahl (Dahl/SS, 6-7 semanas de edad de Charles River Laboratory, USA) una aclimatación de al menos 48 horas a su llegada al lugar del ensayo antes de ponerles una dieta con alto contenido de sal al 8 % (TD.92012, Harlan, USA) y a continuación se implantan quirúrgicamente pequeños radiotransmisores para roedores para la medida de la presión arterial (para más detalles véase el Ensayo 3). Se permite que los animales se recuperen con los cuidados postoperatorios adecuados. De aproximadamente 4 a 5 semanas desde el inicio de la dieta con alto contenido de sal, se espera a que estos animales se conviertan en hipertensos. Una vez que se confirma el nivel de hipertensión, estos animales se usan para el estudio mientras continúan con la dieta con alto contenido de sal para mantener su nivel de hipertensión. El diseño del estudio, el registro de datos, y los parámetros medidos son similares a los descritos para el Ensayo 3.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

5 donde:

R¹ se selecciona entre -OR⁷ y -NR⁸R⁹;

R^{2a} es -OH y R^{2b} es -CH₃; o R^{2a} y R^{2b} son ambos -CH₃; o R^{2a} y R^{2b} se toman conjuntamente para formar -CH₂-CH₂-;

10 Z se selecciona entre -CH- y -N-;

X es un -heteroarilo C₁₋₉;

R³ está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquileo C₀₋₅-OH; -NH₂; -alquilo C₁₋₆; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₇; -alquileo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆; -C(O)R²⁰; -alquileo C₀₋₁-COOR²¹; -C(O)NR²²R²³; -NHC(O)R²⁴; =O; -NO₂; -C(CH₃)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre

15 halo, -OH, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y -CH₂-morfolinilo; y R³, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono;

R⁴ está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₂-COOR³⁵; -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -OCH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -OCH₂OC(O)CH₃; -CH₂OP(O)(OH)₂; -CH₂CH(OH)CH₂OH; -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-

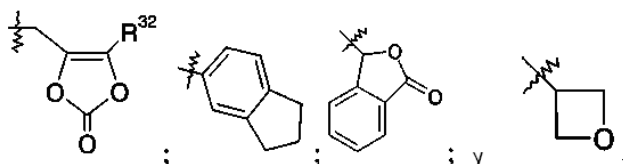
20 -alquilo C₁₋₆; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y R⁴, cuando está presente, está unido a un átomo de carbono o nitrógeno;

o R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar -fenileno-O-(CH₂)₁₋₃- o -fenileno-O-CH₂-CHOH-CH₂-;

a es 0 o 1; R⁵ se selecciona entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;

25 b es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃;

R⁷ se selecciona entre H; -alquilo C₁₋₈; -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀; -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉; -cicloalquilo C₃₋₇; -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃; -alquileo C₁₋₆-OC(O)R¹⁰; -alquileo C₁₋₆-NR¹²R¹³; -alquileo C₁₋₆-C(O)R³¹; -alquileo C₀₋₆-morfolinilo; -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆;



30 R¹⁰ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR¹²R¹³, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; y R¹² y R¹³ se

35 seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo, o R¹² y R¹³ se toman conjuntamente como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; R³¹ se selecciona entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹²R¹³; y R³² es -alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₀₋₆-arilo C₆₋₁₀;

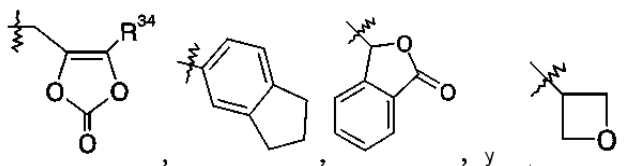
R⁸ se selecciona entre H, -OH, -OC(O)R¹⁴, -CH₂COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR¹⁵R¹⁶; R¹⁴ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -arilo C₆₋₁₀, -OCH₂-arilo C₆₋₁₀, -CH₂O-arilo C₆₋₁₀, y -NR¹⁵R¹⁶; y R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄;

40 R⁹ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆ y -C(O)R¹⁷; y R¹⁷ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -arilo C₆₋₁₀ y -heteroarilo C₁₋₉;

R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆ y -O-cicloalquilo C₃₋₇, o R¹⁸ y R¹⁹ se toman conjuntamente para formar =O;

R²⁰ se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆;

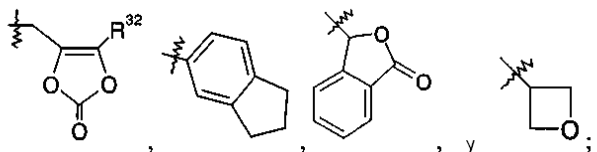
45 R²¹ y R³⁵ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



- 5 R^{25} se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, -O-fenilo, - $NR^{27}R^{28}$, - $CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, - $CH[CH(CH_3)_2]NHC(O)O$ -alquilo C_{1-6} y - $CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o R^{27} y R^{28} se toman conjuntamente como -(CH_2) $_{3-6}$ -, -C(O)-(CH_2) $_3$ - o -(CH_2) $_2$ O(CH_2) $_2$ -; R^{33} se selecciona entre -O-alquilo C_{1-6} , -O-bencilo y - $NR^{27}R^{28}$; y R^{34} es -alquilo C_{1-6} o -alquilenilo C_{0-6} -arilo C_{6-10} ;
- 10 R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} , - CH_2COOH , -(CH_2) $_2$ OH, -(CH_2) $_2$ OCH $_3$, -(CH_2) $_2$ SO $_2$ NH $_2$, -(CH_2) $_2$ N(CH_3) $_2$, -alquilenilo C_{0-1} -cicloalquilo C_{3-7} y -(CH_2) $_2$ -imidazolilo; o R^{22} y R^{23} se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C_{3-5} saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH o -CONH $_2$; y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- 15 R^{24} se selecciona entre -alquilo C_{1-6} ; -alquilenilo C_{0-1} -O-alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con halo o -OCH $_3$; y -heteroarilo C_{1-9} ;
- 15 R^{36} se selecciona entre H, -CH(CH_3) $_2$, fenilo y bencilo; y R^{37} se selecciona entre H, -CH(CH_3) $_2$, fenilo y bencilo;
- 20 donde cada grupo alquilo en R^1 , R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor; y donde el conector metileno en el bifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo C_{1-6} o ciclopropilo;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X se selecciona entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, furano, pirrol, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, piridilimidazol y piridiltriazol.
- 25 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, pirimidina y piridiltriazol.
- 30 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 se selecciona entre -OR 7 y -NR 8 R 9 ; R^7 es H; R^8 es H u -OH; y R^9 es H.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde:

- 35 R^1 es -OR 7 ; y R^7 se selecciona entre -alquilo C_{1-8} , -alquilenilo C_{1-3} -arilo C_{6-10} , -alquilenilo C_{1-3} -heteroarilo C_{1-9} , -cicloalquilo C_{3-7} , -[(CH_2) $_2$ O] $_{1-3}$ CH $_3$, -alquilenilo C_{1-6} -OC(O)R 10 , -alquilenilo C_{1-6} -NR $^{12}R^{13}$, -alquilenilo C_{1-6} -C(O)R 31 , -alquilenilo C_{0-6} -morfolinilo, -alquilenilo C_{1-6} -SO $_2$ -alquilo C_{1-6} ,

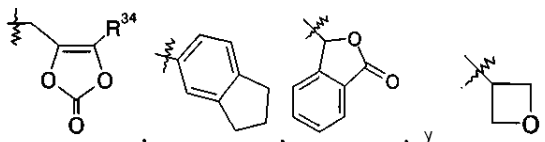


- 40 R^1 es -NR 8 R 9 ; R^8 se selecciona entre -OC(O)R 14 , - CH_2COOH , -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR $^{15}R^{16}$; y R^9 es H; o R^1 es -NR 8 R 9 ; R^8 se selecciona entre -OC(O)R 14 , - CH_2COOH , -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR $^{15}R^{16}$; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o -C(O)R 17 ;
- 45 R^1 es -NR 8 R 9 ; R^8 se selecciona entre H y -OH; y R^9 es -alquilo C_{1-6} o -C(O)R 17 ;
- R^1 es -OR 7 y R^{2a} se toma conjuntamente con R^7 para formar -OCR $^{18}R^{19}$ -; o R^1 es -NR 8 R 9 y R^{2a} se toma conjuntamente con R^8 para formar -OC(O)-.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es -OR 7 y R^7 es H o -alquilo C_{1-8} .
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Z es -CH-.
- 50 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Z es -N-.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^3 está ausente o se selecciona entre H; halo; -alquilenilo C_{0-5} -OH; -NH $_2$; -alquilo C_{1-6} ; -CF $_3$; -cicloalquilo C_{3-7} ; -alquilenilo C_{0-2} -O-alquilo C_{1-6} ; -C(O)R 20 ; -alquilenilo C_{0-1} -COOR 21 ; -C(O)NR $^{22}R^{23}$; -NHC(O)R 24 ; =O; -NO $_2$; -C(CH $_3$)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con

uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, -CF₃, -OCH₃, -NHC(O)CH₃ y fenilo; naftalenilo; piridinilo; pirazinilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo; tiofenilo opcionalmente sustituido con metilo o halo; furanilo; y -CH₂-morfolinilo; y R²¹ es H.

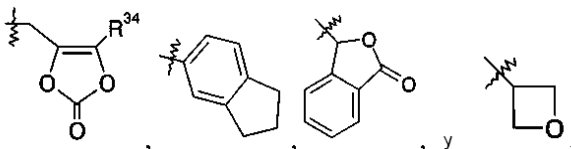
- 5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R³ es -alquileo C₀₋₁-COOR²¹; y R²¹ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



- 10 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R³ está ausente o se selecciona entre H, halo, -alquileo C₀₋₅-OH, -alquileo C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)R²⁰, -alquileo C₀₋₁-COOR²¹, -C(O)NR²²R²³, =O y pirazinilo; R²⁰ es -alquilo C₁₋₆; R²¹ es H o -alquilo C₁₋₆; R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂OCH₃ y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado opcionalmente sustituido con -OH o -COOH, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo.
- 15

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R⁴ está ausente o se selecciona entre H; -OH; -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₂-COOR³⁵; -CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂; -CH₂CH(OH)CH₂OH; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOR³⁵, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y R³⁵ es H.
- 20

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R⁴ se selecciona entre -OCH₂OC(O)CH₃; -CH₂OP(O)(OH)₂; -alquileo C₁₋₂-COOR³⁵; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -COOR³⁵, donde R³⁵ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R²⁵, -alquileo C₁₋₆-NR²⁷R²⁸, -alquileo C₁₋₆-C(O)R³³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,
- 25



14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R⁴ se selecciona entre H y -OH.
- 30

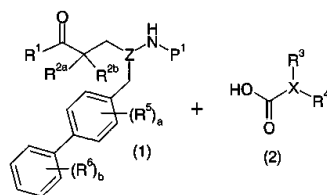
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde a es 0.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde b es 0; o b es 1 y R⁶ se selecciona entre halo, -OH, y -OCH₃; o b es 2 y cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo y -CH₃.
- 35

17. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -OR⁷; R⁷ es H o -alquilo C₁₋₈; X se selecciona entre pirazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, pirimidina y piridiltriazol; R³ está ausente o se selecciona entre H, halo, -alquileo C₀₋₅-OH, -alquileo C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)R²⁰, -alquileo C₀₋₁-COOR²¹, -C(O)NR²²R²³, =O y pirazinilo; R²⁰ es -alquilo C₁₋₆; R²¹ es H o -alquilo C₁₋₆; R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂OCH₃ y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R²² y R²³ se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado opcionalmente sustituido con -OH o -COOH, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R⁴ se selecciona entre H y -OH; a es 0; y b es 0; o b es 1 y R⁶ se selecciona entre halo, -OH y -OCH₃; o b es 2 y cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo y -CH₃.
- 40
- 45

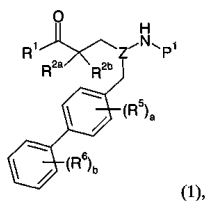
18. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -OR⁷; X se selecciona entre pirazol, triazol, isoxazol y pirimidina; R³ se selecciona entre H, -alquileo C₀₋₅-OH y -alquileo C₀₋₁-COOR²¹; R²¹ es H o -alquilo C₁₋₆; R⁴ se selecciona entre H y -OH; a es 0; y b es 0; o b es 1 y R⁶ es halo; o b es 2 y cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo y -CH₃.
- 50

19. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula 1 a un compuesto de fórmula 2:



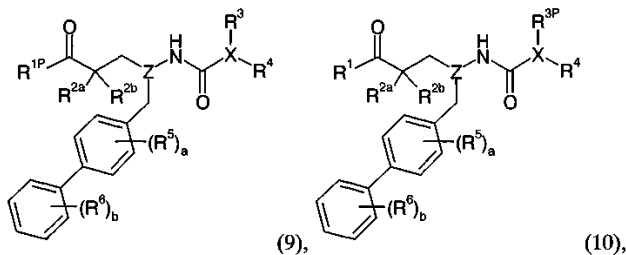
5 para producir un compuesto de fórmula I; donde P¹ es H o un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y donde el proceso comprende además desproteger el compuesto de fórmula 1 cuando P¹ es un grupo protector de amino.

20. Un compuesto intermedio útil en la síntesis de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que tiene la fórmula 1:

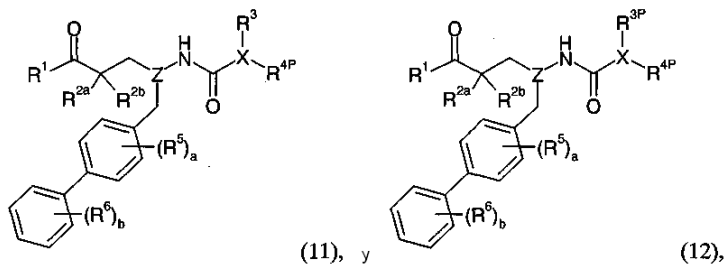


10 donde P¹ es H o un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; o una sal del mismo.

21. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende la etapa de desproteger un compuesto seleccionado entre:

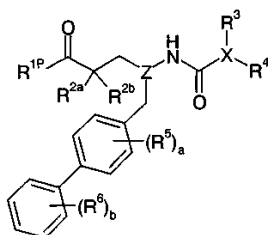


15

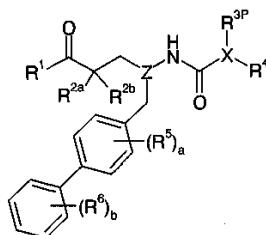


20 o una sal del mismo; donde R^{1P} se selecciona entre -O-P³, -NHP² y -NH(O-P⁴); R^{3P} se selecciona entre -alquileo C₀₋₅-O-P⁴, -alquileo C₀₋₁-COO-P³, y fenilo sustituido con -O-P⁴; R^{4P} se selecciona entre -O-P⁴; -alquileo C₁₋₂-COO-P³; y fenilo o bencilo sustituido con -COO-P³; P² es un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; P³ es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; y P⁴ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre -alquilo C₁₋₆, trialquil C₁₋₆Sililo, -alcanoilo C₁₋₆, benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo.

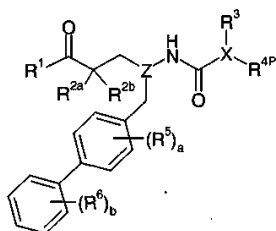
25 22. Un compuesto intermedio útil en la síntesis de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, seleccionado entre:



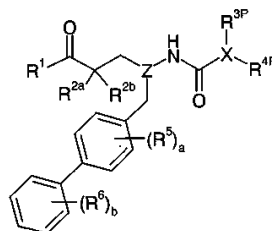
(9),



(10),



(11), y



(12),

o una sal del mismo; donde R^{1P} se selecciona entre $-O-P^3$, $-NHP^2$ y $-NH(O-P^4)$; R^{3P} se selecciona entre $-alquileo C_{0-5}-O-P^4$, $-alquileo C_{0-1}-COO-P^3$, y fenilo sustituido con $-O-P^4$; R^{4P} se selecciona entre $-O-P^4$, $-alquileo C_{1-2}-COO-P^3$, y fenilo o bencilo sustituido con $-COO-P^3$; P^2 es un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; P^3 es un grupo protector de carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo; y P^4 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre $-alquilo C_{1-6}$, trialquil C_{1-6} -sililo, $-alcanoilo C_{1-6}$, benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo y difenilmetilo.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende además opcionalmente un agente terapéutico seleccionado entre antagonistas del receptor de adenosina, antagonistas del receptor adrenérgico α , antagonistas del receptor adrenérgico β_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , antagonistas del receptor adrenérgico β /antagonistas del receptor α_1 de doble acción, destructores del producto final de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/inhibidores de neprilisina de doble acción, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes antiabéticos, agentes anti diarréicos, agentes antiglaucoma, agentes antilipídicos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT_1 y antagonistas del receptor AT_1 /inhibidores de neprilisina de doble acción y bloqueantes multifuncionales del receptor de angiotensina, antagonistas del receptor de bradiquinina, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógenos, inhibidores de recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación de péptidos natriuréticos, inhibidores de neprilisina, donadores de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor de N-metil d-aspartato, agonistas de receptor opioide, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, bloqueantes del canal de sodio, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas del receptor de vasopresina, y las combinaciones de los mismos.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en la que el agente terapéutico es un antagonista del receptor AT_1 .

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en terapia.

26. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, para tratar hipertensión, insuficiencia cardiaca, o enfermedad renal.