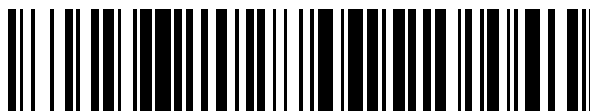


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 810**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07C 233/56 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 271/08 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/US2013/043252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13181332**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13727784 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2855464**

54 Título: **Inhibidores de neprilisina donadores de óxido nítrico**

30 Prioridad:

31.05.2012 US 201261653564 P

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

24.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MAMMEN, MATHAI y
HUGHES, ADAM**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 609 810 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

Inhibidores de neprilisina donadores de óxido nítrico

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son donadores de óxido nítrico y 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 la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar y la enfermedad renal.

15 Estado de la técnica

20 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, los riñones, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el 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.

25 Varias clases nuevas de inhibidores de NEP se describen en las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. con n.º 2012/0157383 a nombre de Gendron y col. y 2012/0157386 a nombre de Smith y col., ambas presentadas el 14 de diciembre de 2011; las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. con n.º 2012/0213806 a nombre de Fleury y col. y 2012/0213807 a nombre de Fleury y col., ambas presentadas el 16 de febrero de 2012; y la solicitud de EE. UU. con n.º 13/666.538 a nombre de Hughes y col. presentada el 1 de noviembre de 2012. El documento US 30 2010/305145 divulga derivados aminobutíricos sustituidos como inhibidores de neprilisina.

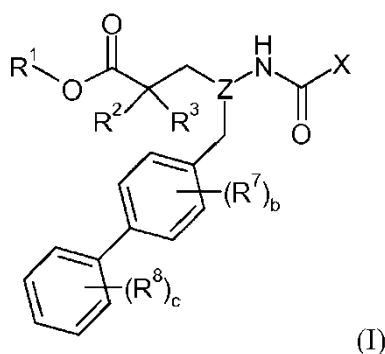
35 También se cree que el óxido nítrico (NO) desempeña un papel en la salud cardiovascular debido a su papel en varios procesos fisiológicos. El NO es producido por la óxido nítrico sintasa (NOS), una enzima que existe en tres isoformas. El NO que es producido por la isoforma de NOS endotelial (tipo III) tiene acción antitrombótica. Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo un área clave de interés terapéutico, debido a que el número de personas que presentan diversas formas de cardiopatía continúa subiendo. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de terapias mejoradas en esta área. Se espera que la adición de un resto de liberación de NO a estas nuevas clases de inhibidores de NEP potencie sus propiedades, por ejemplo mediante el aumento del NO endógeno en condiciones fisiológicas.

40

Sumario de la invención

45 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.

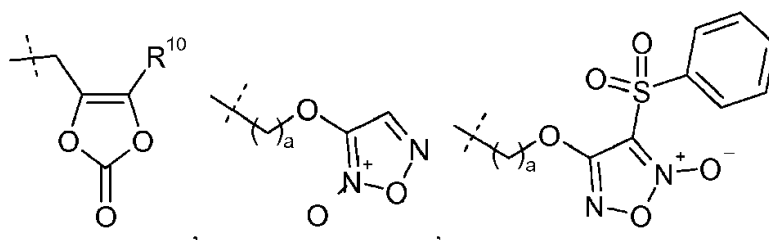
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



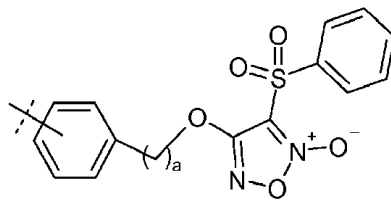
50

en donde:

55 R^1 se selecciona de entre -alquilo C_{1-10} sustituido con 1 o 2 grupos $-ONO_2$, $-CH_2O-R^{10}$, -alquilenos $C_{1-6}-OCH_2-CH(ONO_2)$ -alquilo C_{1-6} , -fenileno- R^{10} , -alquilenos $C_{1-6}-SO_2NH(OH)$,



y



5

R¹⁰ es -alquilo C₂₋₁₀ sustituido con 1 o 2 grupos -ONO₂; y

a es un número entero de 2 - 5;

R² se selecciona de entre -OH, -CH₂OH, -OP(O)(OH)₂ y -CH₂OP(O)(OH)₂; y R³ se selecciona de entre H y -CH₃;

10

o R² se toma junto con R³ para formar -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-; o

R² y R³ son ambos -CH₃;

Z es -CH- o -N-;

X es -COOR⁴ o -heteroarilo C₁₋₉ sustituido con R⁵ y R⁶;

15

R⁵ está ausente o se selecciona de entre H; halo; -alquileo C₀₋₅-OH; -NH₂; -alquilo C₁₋₆; -CF₃;

-cicloalquilo C₃₋₇; -alquileo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆; -C(O)H; -C(O)-alquilo C₁₋₆; -alquileo C₀₋₁-COOR⁵⁰; -C(O)NR⁵¹R⁵²;

-NHC(O)R⁵³; =O; -NO₂; -C(CH₃)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de

20

forma independiente de 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

25

-CH₂-morfolinilo; y R⁵, cuando se encuentra presente, está unido a un átomo de carbono; en donde R⁵¹ y R⁵² se

seleccionan de forma independiente de entre H, -alquilo C₁₋₆, -CH₂COOH, -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃,

-(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -alquileo C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R⁵¹ y R⁵² se toman juntos

para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH,

30

-COOH o -CONH₂; y opcionalmente, conteniendo un átomo de oxígeno en el anillo; y

R⁵³ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con halo u

-OCH₃; y -heteroarilo C₁₋₉;

R⁶ está ausente o se selecciona de entre H; -OH; -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₂-COOR⁶⁰;

-CH₂OC(O)CH(R⁶¹)NH₂; -OCH₂OC(O)CH(R⁶¹)NH₂; -OCH₂OC(O)CH₃;

35

-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, -COOR⁶⁰, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y

R⁶, cuando se encuentra presente, está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno; en donde R⁶¹ se selecciona

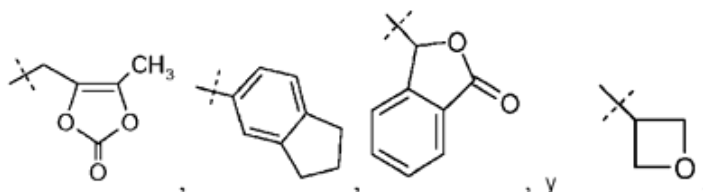
de entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo;

R⁴, R⁵⁰ y R⁶⁰ se seleccionan de forma independiente de entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileo

40

C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileo C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquileo C₁₋₆-NR⁴¹R⁴²,

-alquileo C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



40

en donde R⁴⁰ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo,

-O-fenilo, -NR⁴¹R⁴², -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R⁴¹

y R⁴² se seleccionan de forma independiente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R⁴¹ y R⁴² se toman juntos

como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃-, o

-(CH₂)₂O(CH₂)₂-; y R⁴³ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR⁴¹R⁴²;

45

b es 0 o 1; R¹ se selecciona de entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;

c es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R⁸ se selecciona de forma independiente de entre halo, -OH, -CH₃,

-OCH₃ y -CF₃; y

en donde cada grupo alquilo en X está opcionalmente sustituido con de 1 a 8 átomos de flúor;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

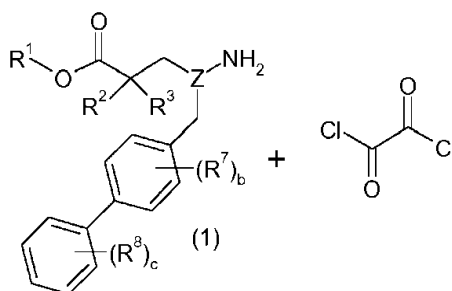
5 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en otro aspecto más de la invención, una composición 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 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 en donde la primera y la segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

20 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. La invención también encuentra utilidad en un método para tratar la enfermedad cardiovascular, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La invención encuentra utilidad adicionalmente en un método para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La invención encuentra utilidad adicionalmente 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.

Debido a que los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de NEP, también son útiles como herramientas de investigación. Por lo tanto, 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, 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. La invención también 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.

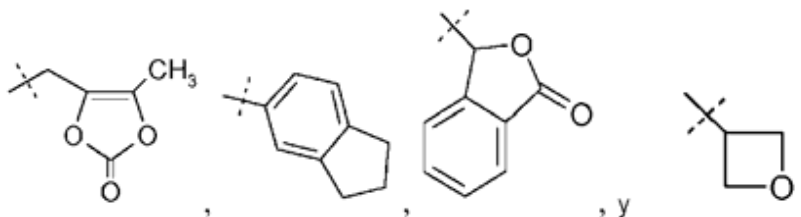
En el presente documento se describen procesos y productos intermedios útiles para preparar compuestos de la invención, en concreto un proceso de preparación de compuestos de la fórmula I, seleccionado de entre:

(a) en donde X es -COOR⁴ y R⁴ es H, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1 con cloruro de oxalilo en presencia de alcohol t-butílico:



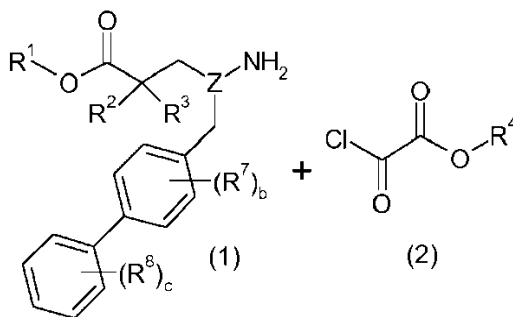
55

(b) en donde X es -COOR⁴ y R⁴ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₈, -alquileno C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquileno C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquileno C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquileno C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquileno C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquileno C₀₋₆-morfolinilo, -alquileno C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



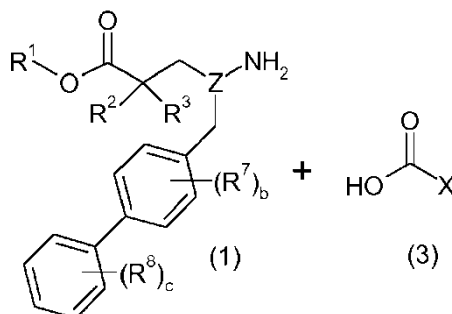
5

que comprende la etapa de acoplar un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 2:



10

y
(c) en donde X es -heteroarilo C₁₋₉ sustituido con R⁵ y R⁶, que comprende la etapa de acoplar un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 3:



15

para producir un compuesto de la fórmula I; en donde R¹ - R³, Z, R⁴⁰ - R⁴⁰, R⁷, R⁸, b y c son tal como se define para la fórmula I. Un proceso de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula I en forma de base o ácido libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

20

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, en concreto para la preparación de un medicamento útil para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardiaca o la enfermedad renal.

25

Descripción detallada de la invención

Definiciones

30

Quando 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, tal 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,

35

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.

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, *n*-decilo y similares.

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, en donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

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

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, naftaleno-2-ilo y similares.

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, ciclohexilo y similares.

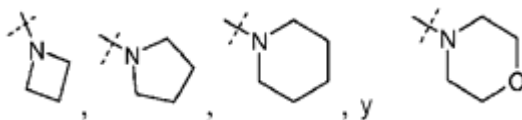
El término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

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 de 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 de nitrógeno del anillo disponible. Algunos heterociclos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, -heterociclo C₁₋₇, -heterociclo C₁₋₅, -heterociclo C₂₋₆, -heterociclo C₁₋₁₂, -heterociclo C₅₋₉, -heterociclo C₁₋₉, -heterociclo C₁₋₁₁ y -heterociclo C₁₋₁₄.

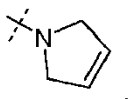
Los heterociclos insaturados monovalentes también se denominan habitualmente grupos "heteroarilo". A menos que se definan de otro modo, los grupos heteroarilo contienen por lo general de 5 a 10 átomos totales en el anillo, de los que de 1 a 9 son átomos de carbono del anillo, y de 1 a 4 son heteroátomos 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) e isotiazol (por ejemplo, 3-isotiazolilo), piridina (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (por ejemplo, 3-piridazinilo), pirimidina (por ejemplo, 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), indolilo (por ejemplo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (por ejemplo, benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (por ejemplo, benzo[*b*]tien-2-ilo y benzo[*b*]tien-5-ilo), benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (por ejemplo, 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares.

Los heterociclos saturados 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 saturados 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:



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 C₃₋₅ 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 dihidrooxadiazabeno[e]azuleno. En algunos casos, se pueden describir restos que se toman conjuntamente para formar un -heterociclo C₃₋₅ parcialmente insaturado. Tales grupos incluyen:



La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o puede estar sustituido una o varias veces, tal como de 1 a 3 veces, o de 1 a 5 veces, o 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 u 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.

Tal 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.

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.

La expresión "sal 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 la 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" tal 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, y similares. 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, trometamina y similares. 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 hidroxí alifáticos (por ejemplo, los ácidos cítrico,

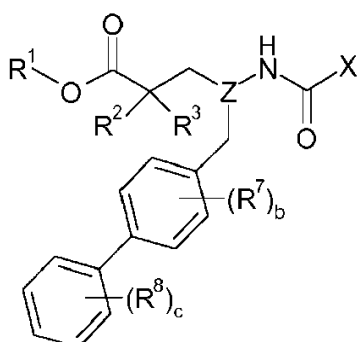
glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos alifáticos monocarboxílicos (por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), hidroxí ácidos aromáticos (por ejemplo, los ácidos *o*-hidroxí-benzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxi-naftaleno-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, naftaleno-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y *p*-toluenosulfónico), ácido xinafoico y similares.

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", tal 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 la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

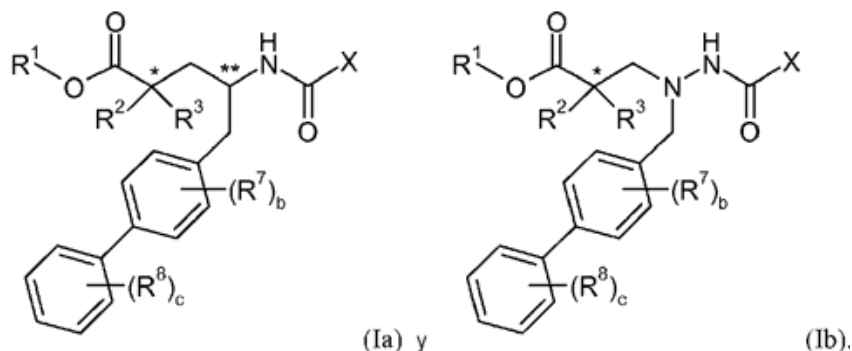
Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto de la invención" incluye todos los compuestos incluidos en la fórmula I tales como las especies realizadas en las fórmulas Ia y Ib, así como los compuestos incluidos en las fórmulas II, III, IV, y las especies de los mismos. Además, los 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 la fórmula I" incluye un compuesto de la fórmula I así como sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, a menos que se indique lo contrario. Además, se incluyen solvatos de compuestos de la

fórmula I dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la 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 la fórmula I", "compuestos de la 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.

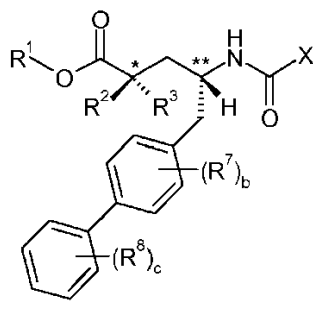
Además, cuando sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), las formas tautoméricas y las formas topoisoméricas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención a menos que se indique otra cosa.

Más específicamente, los compuestos de la fórmula I pueden contener al menos dos centros quirales cuando el resto "Z" es -CH- y pueden contener al menos un centro quiral cuando el resto "Z" es -N-. Estos centros quirales se indican mediante los símbolos * y ** en las siguientes fórmulas Ia y Ib:

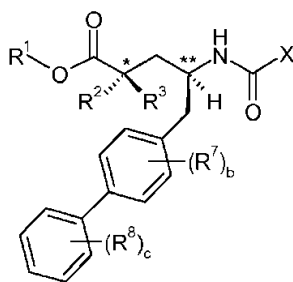


No obstante, obsérvese que, cuando R^2 se toma junto con R^3 para formar $-CH_2-O-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$, o cuando R^2 y R^3 son ambos $-CH_3$, no hay centro quiral * alguno.

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

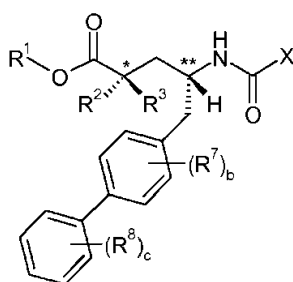


En la presente realización, los compuestos tienen la configuración (*R,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,R*) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, los dos átomos de carbono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



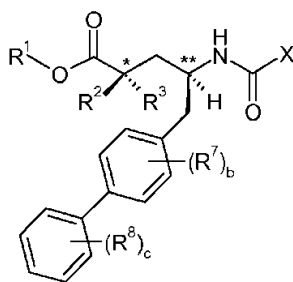
(Ia-2)

5 En la presente 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 la 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*). La presente realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-3:



(Ia-3)

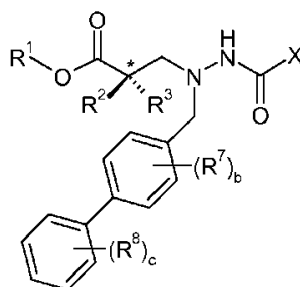
10 En la presente realización, los compuestos tienen la configuración (*S,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S,R*) en estos átomos de carbono. En aún otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ia, el átomo de carbono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



(Ia-4)

20 En la presente 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 del compuesto de la fórmula Ib, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (*R*). La presente realización de la invención se muestra en la fórmula Ib-1:

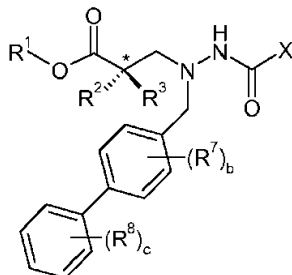


(Ib-1)

25

En la presente 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 la fórmula Ib, el átomo de carbono identificado mediante el símbolo * tiene la configuración (*S*). La presente realización de la invención se muestra en la fórmula Ib-2:

5



(Ib-2)

En la presente 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.

10

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.

15

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 la 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 la fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de distribución tisular; los compuestos de la fórmula I enriquecidos en deuterio en concreto en un sitio de metabolismo que dan como resultado, por ejemplo, compuestos que tienen una mayor estabilidad metabólica; y los compuestos de la 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).

20

25

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 soporte lógico disponible en el mercado AutoNom (MDL, San Leandro, California).

30

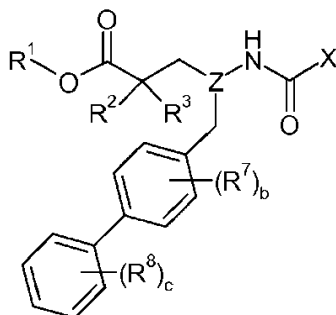
Realizaciones representativas

35

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.

40

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



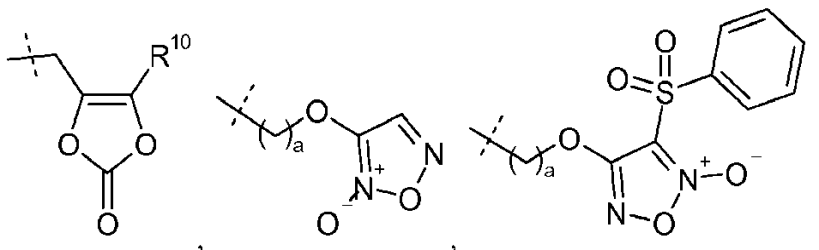
(I)

45

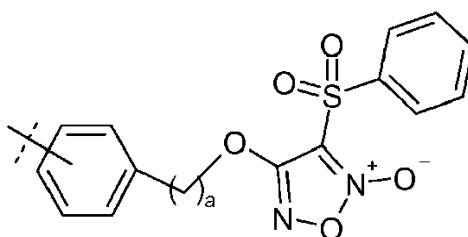
El grupo R¹

El grupo R¹ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1 o 2 grupos -ONO₂, -CH₂O-R¹⁰, -alquileno C₁₋₆-OCH₂-CH(ONO₂)-alquilo C₁₋₆, -fenileno-R¹⁰, -alquileno C₁₋₆-SO₂NH(OH),

5



y



10

El resto R¹⁰ es -alquilo C₂₋₁₀ sustituido con 1 o 2 grupos -ONO₂, y el número entero "a" es 2, 3, 4 o 5.

Los ejemplos de los restos -alquilo C₁₋₁₀ sustituidos con 1 o 2 grupos -ONO₂ incluyen:

15

- alquilo C₁ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -CH₂(ONO₂);
- alquilo C₃ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -(CH₂)₃(ONO₂) y -CH₂CH(ONO₂)CH₃;
- alquilo C₃ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -CH₂CH(ONO₂)CH₂(ONO₂);
- alquilo C₄ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -(CH₂)₄(ONO₂);
- alquilo C₅ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -(CH₂)₅(ONO₂) y -(CH₂)₃CH(ONO₂)CH₃;
- alquilo C₅ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -(CH₂)₃CH(ONO₂)CH₂(ONO₂) y -(CH₂)₂CH(ONO₂)CH(ONO₂)-CH₃;
- alquilo C₆ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -CH₂CH(CH₃)CH(ONO₂)CH(ONO₂)CH₃; y
- alquilo C₇ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -CH₂C(CH₃)₂CH₂CH(ONO₂)CH₂(ONO₂).

25

Los ejemplos de los restos -CH₂O-R¹⁰ incluyen:

- CH₂O-alquilo C₁ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -CH₂O-CH₂(ONO₂);
- CH₂O-alquilo C₃ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -CH₂O-(CH₂)₃(ONO₂) y -CH₂CH(ONO₂)CH₃;
- CH₂O-alquilo C₃ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -CH₂O-CH₂CH(ONO₂)CH₂(ONO₂);
- CH₂O-alquilo C₄ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -CH₂O-(CH₂)₄(ONO₂);
- CH₂O-alquilo C₅ sustituido con 1 grupo -ONO₂ tal como -CH₂O-(CH₂)₅(ONO₂) y -CH₂O-(CH₂)₃CH(ONO₂)CH₃;
- CH₂O-alquilo C₅ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -CH₂O-(CH₂)₃CH(ONO₂)CH₂(ONO₂) y -CH₂O(CH₂)₂-CH(ONO₂)CH(ONO₂)CH₃;
- CH₂O-alquilo C₆ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -CH₂O-CH₂CH(CH₃)CH(ONO₂)CH(ONO₂)CH₃; y
- CH₂O-alquilo C₇ sustituido con 2 grupos -ONO₂ tal como -CH₂O-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH(ONO₂)CH₂(ONO₂).

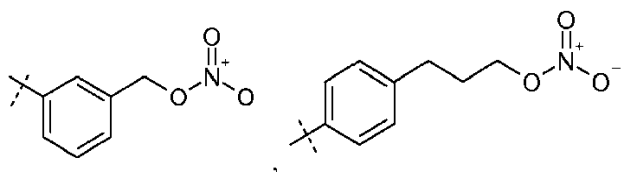
35

Los ejemplos de los restos -alquileno C₁₋₆-O-CH₂-CH(ONO₂)-alquilo C₁₋₆ incluyen:

40

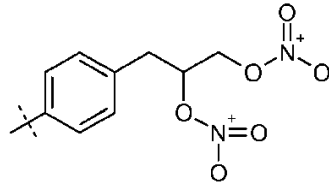
- CH₂O-CH₂-CH(ONO₂)-CH₃ y -CH₂O-CH₂-CH(ONO₂)-CH₂CH₃

Los ejemplos de los restos -fenileno-R¹⁰ incluyen:

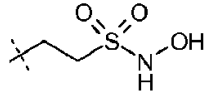


45

y

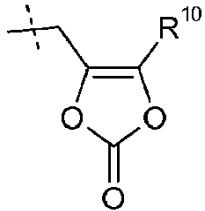


5 Los ejemplos de los restos -alquileo C₁₋₆-SO₂NH(OH) incluyen:

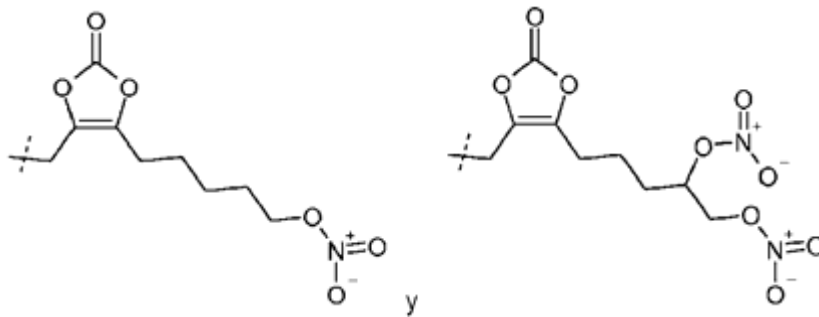


Los ejemplos de

10

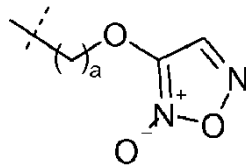


incluyen:



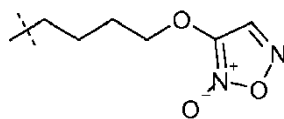
15

Los ejemplos de



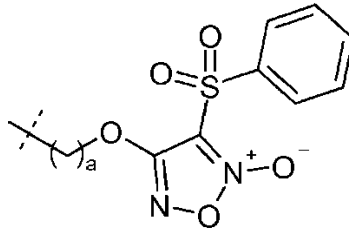
20

incluyen:



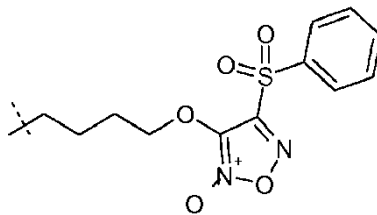
25

Los ejemplos de

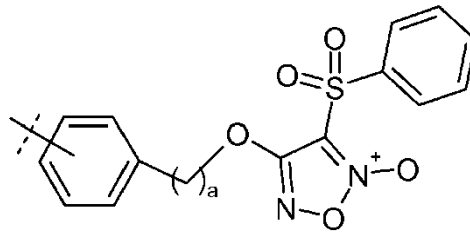


incluyen:

5

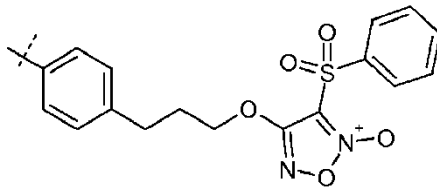


Los ejemplos de

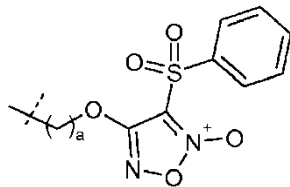


10

incluyen:

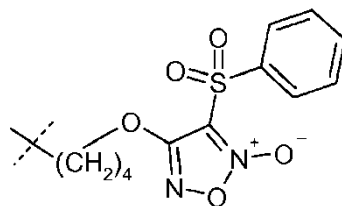


15 En una realización, R¹ es -alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1 o 2 grupos -ONO₂ o:



20

En otra realización, R¹ es -(CH₂)₄(ONO₂) o:

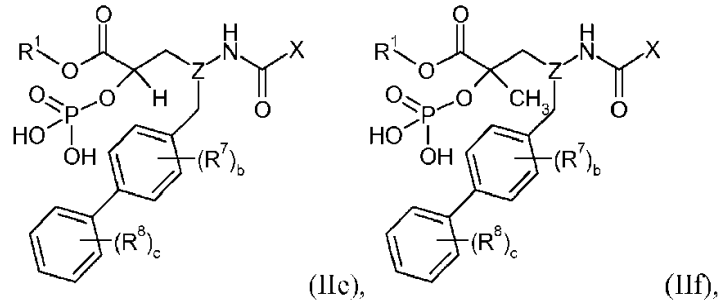
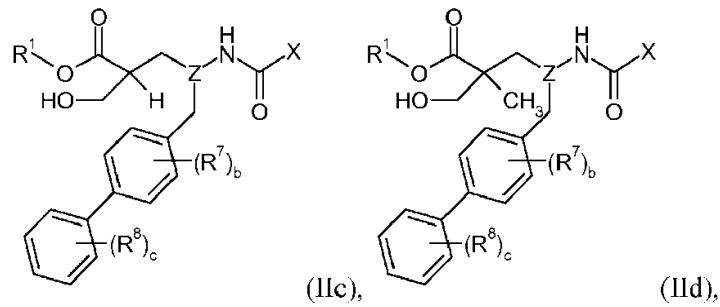
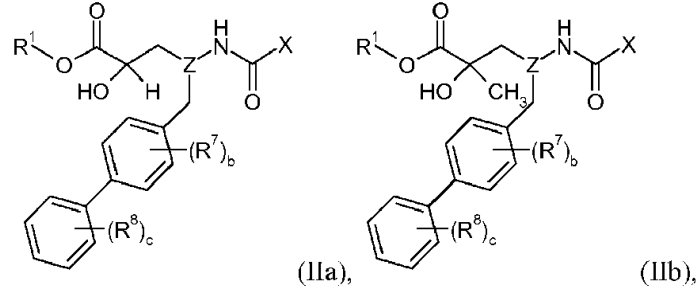


En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb.

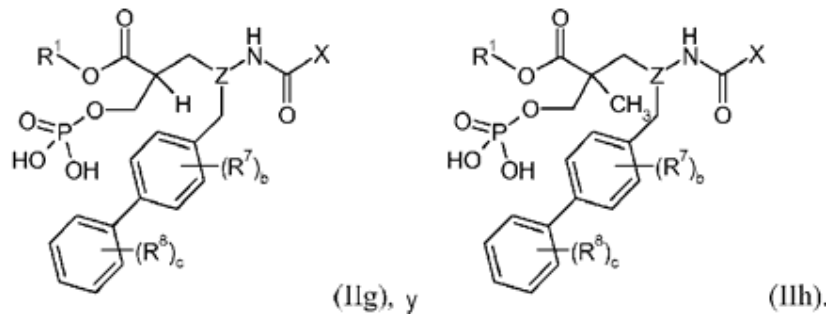
Los grupos R^2 y R^3

R^2 se selecciona de entre -OH, -CH₂OH, -OP(O)(OH)₂ y -CH₂OP(O)(OH)₂. R^3 se selecciona de entre H y -CH₃. Estas realizaciones se pueden ilustrar como las fórmulas IIa - IIh:

5

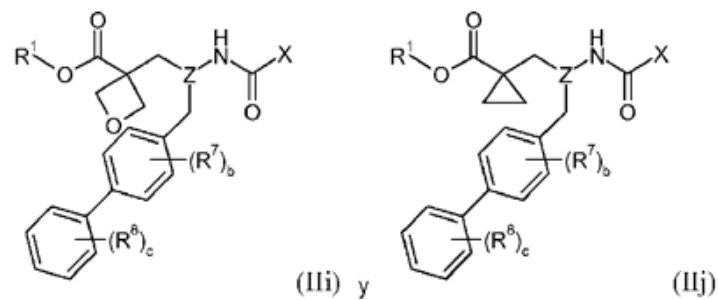


10

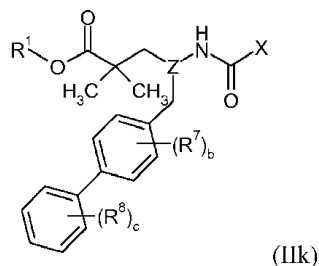


En otra realización, R^2 se toma junto con R^3 para formar -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-, lo que se puede ilustrar como las fórmulas IIi y IIj, respectivamente:

15



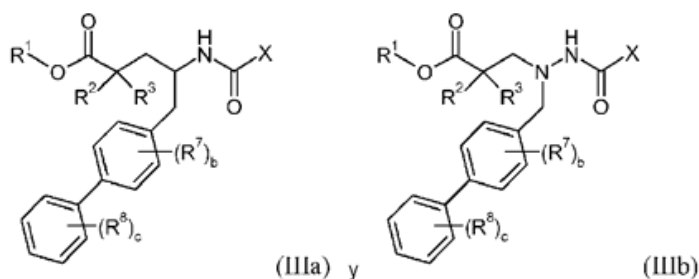
En otra realización, R² y R³ son ambos -CH₃, lo que se puede ilustrar como la fórmula IIIk:



- 5 En una realización particular, R² es -OH y R³ es H, o R² es -CH₂OH y R³ es -CH₃; en aún otra realización particular, R² es -OH y R³ es H.

El grupo Z

- 10 El grupo Z se selecciona de entre -CH- y -N-. Estas realizaciones se pueden ilustrar como las fórmulas IIIa y IIIb:

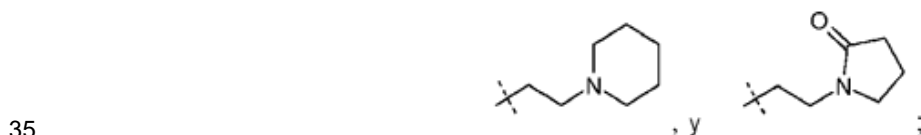


En una realización particular, Z es -CH-.

- 15 *El grupo X*

El grupo X es -COOR⁴ o un heterociclo sustituido con R⁵ y R⁶. En una realización, X es -COOR⁴ y R⁴ se selecciona de entre:

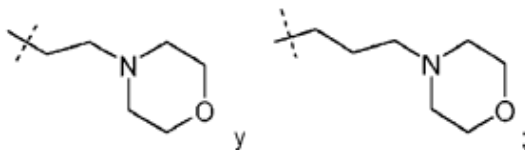
- 20 H;
 -alquilo C₁₋₈, por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃,
 -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₅CH₃ y -(CH₂)₆CH₃;
 -alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, bencilo;
 25 -alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridinilo y -(CH₂)₂-piridinilo;
 -cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopentilo;
 -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃ y -[(CH₂)₂O]₂CH₃;
 -alquileo C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, 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,
 30 -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-NR⁴¹R⁴², por ejemplo, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



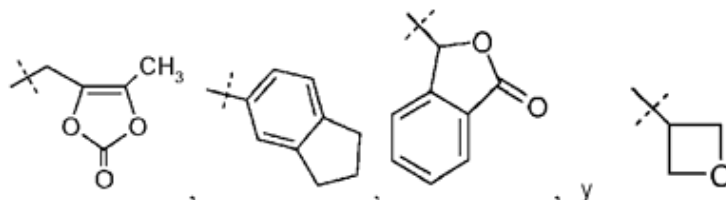
-alquileo C₁₋₆-C(O)R⁴³, por ejemplo, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, y



-alquileo C₁₋₆-morfolina, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolina y -(CH₂)₃-morfolina:



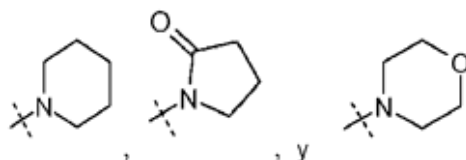
5 -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂SO₂CH₃;



El grupo R⁴⁰ se selecciona de entre:

- 10 - 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;
 15 - NR⁴¹R⁴²;
 - 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.

Los grupos R⁴¹ y R⁴² se seleccionan de forma independiente de entre H, -alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, CH₃) y bencilo. Como alternativa, los grupos R⁴¹ y R⁴² se pueden tomar juntos como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, por ejemplo para formar un grupo tal como:

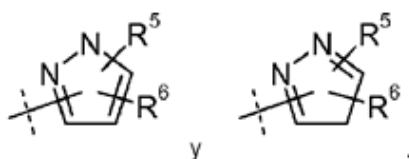


25 El grupo R⁴³ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR⁴¹R⁴².

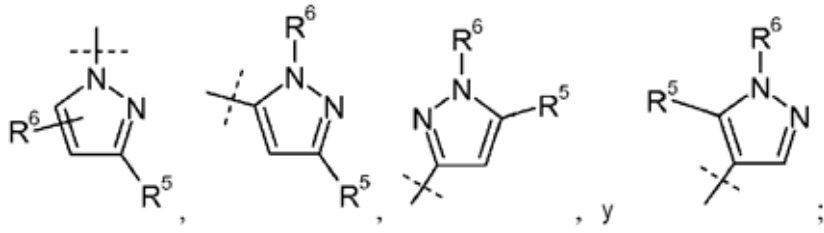
Además, cada grupo alquilo en R⁴ está opcionalmente sustituido con de 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R⁴ es -alquilo C₁₋₈, R⁴ también puede ser un grupo tal como -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ y -CH(CH₃)CF₂CF₃.

En otra realización, X es un grupo -heteroarilo C₁₋₉ sustituido con R⁵ y R⁶, y el punto de unión se encuentra en cualquier átomo de anillo de carbono o de nitrógeno disponible. Obsérvese que, en algunas realizaciones, R⁵ y/o R⁶ se pueden encontrar ausentes. Cuando se encuentra presente, R⁵ se encuentra en cualquier átomo de carbono disponible. Cuando se encuentra presente, R⁶ se encuentra en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible. Los anillos de -heteroarilo C₁₋₉ a modo de ejemplo incluyen, a modo de ilustración y no de limitación:

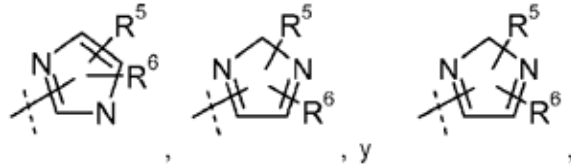
anillos de pirazol tales como:



ejemplos específicos de los cuales incluyen:

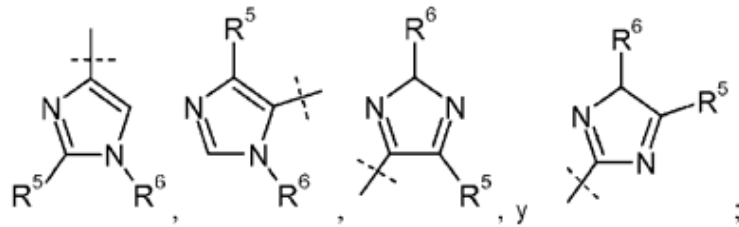


anillos de imidazol tales como:



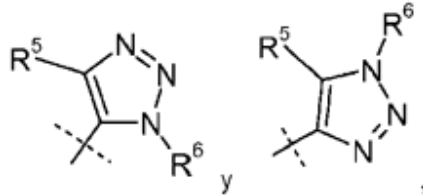
5

ejemplos específicos de los cuales incluyen:



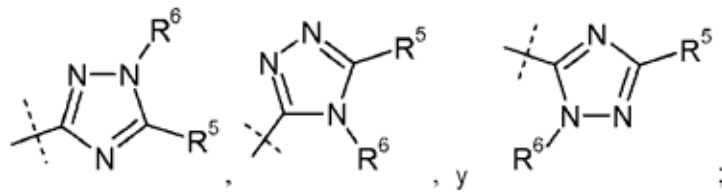
10

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



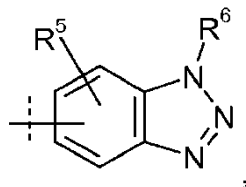
15

así como 1,2,4-triazoles tales como:

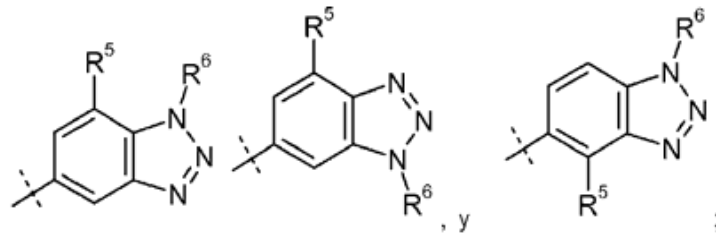


20

anillos de benzotriazol tales como:

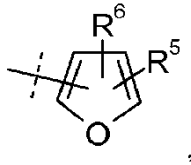


ejemplos específicos de los cuales incluyen:

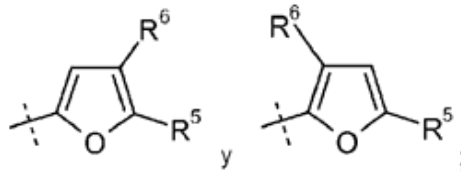


anillos de furano:

5

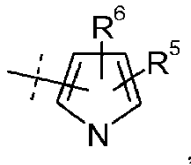


ejemplos específicos de los cuales incluyen:



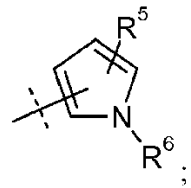
10

anillos de pirrol:



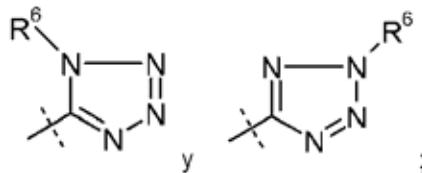
15

ejemplos específicos de los cuales incluyen:

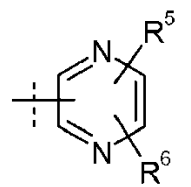


20

anillos de tetrazol tales como:

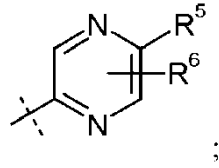


anillos de pirazina:

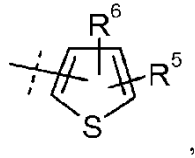


25

un ejemplo específico de los cuales incluye:

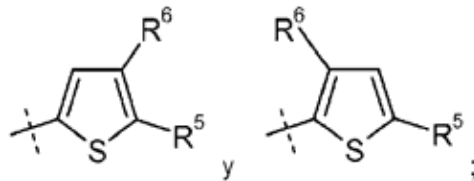


5 anillos de tiofeno:



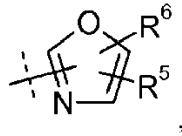
ejemplos específicos de los cuales incluyen:

10



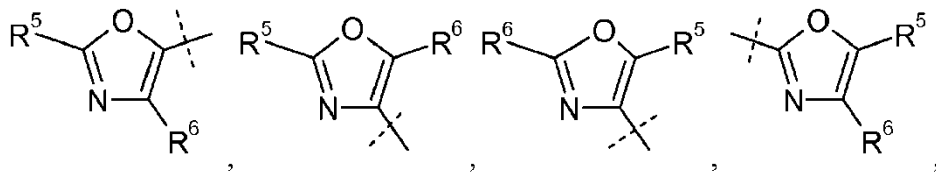
anillos de oxazol:

15

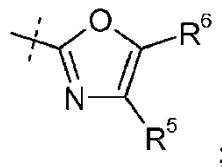


ejemplos específicos de los cuales incluyen:

20

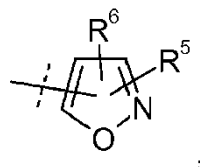


y

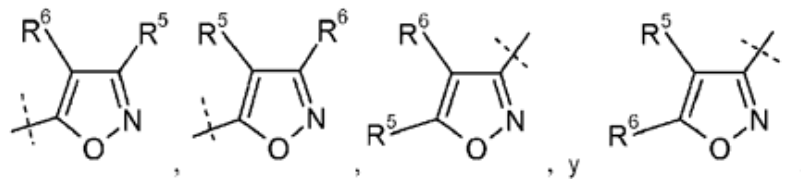


25 anillos de isoxazol:

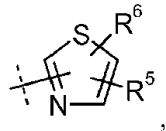
30



ejemplos específicos de los cuales incluyen:

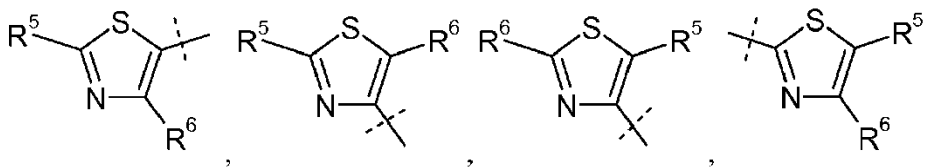


anillos de tiazol:



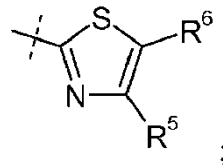
5

ejemplos específicos de los cuales incluyen:



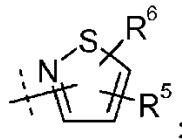
10

y



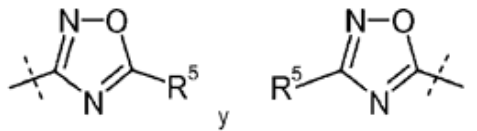
15

anillos de isotiazol:

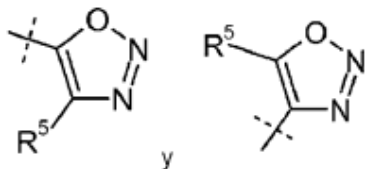


20

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

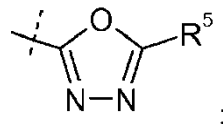


así como [1,2,3]oxadiazoles tales como:



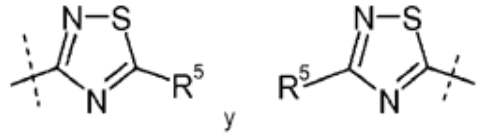
25

y [1,3,4]oxadiazoles:

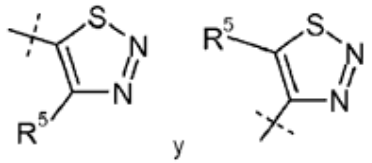


30

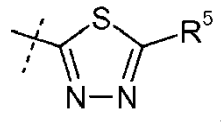
anillos de tiadiazol, incluyendo [1,2,4]tiadiazoles tales como:



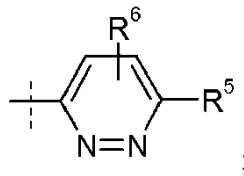
5 así como [1,2,3]tiadiazoles tales como:



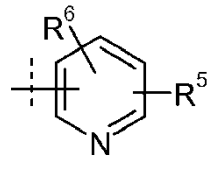
10 y [1,3,4]tiadiazoles:



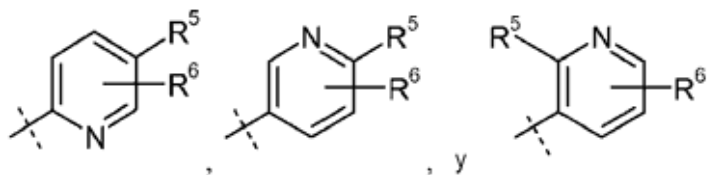
anillos de piridazina:



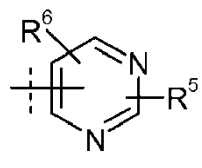
15 anillos de piridina:



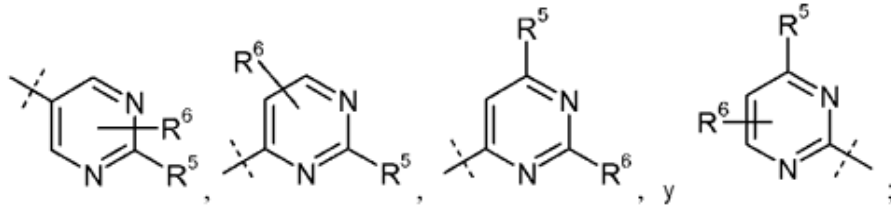
20 ejemplos específicos de los cuales incluyen:



25 anillos de pirimidina:

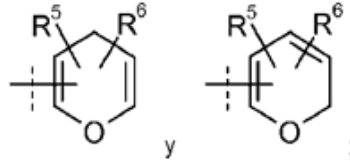


30 ejemplos específicos de los cuales incluyen:



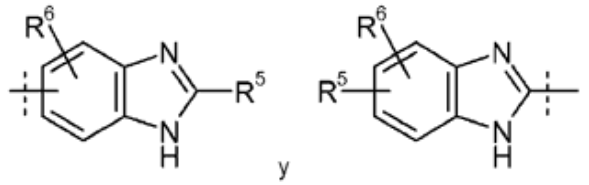
anillos de pirano tales como:

5

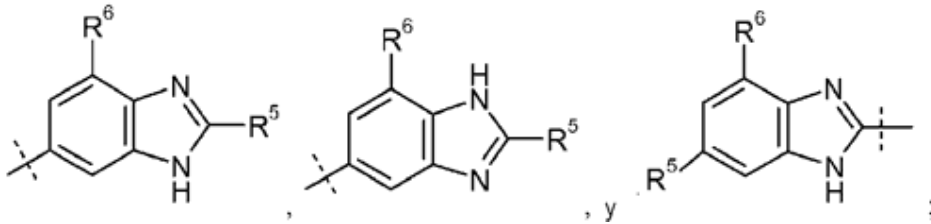


anillos de benzoimidazol tales como:

10

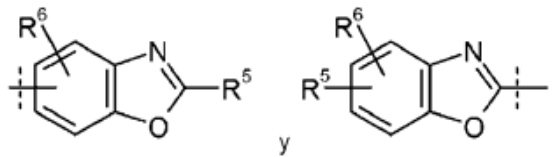


ejemplos específicos de los cuales incluyen:



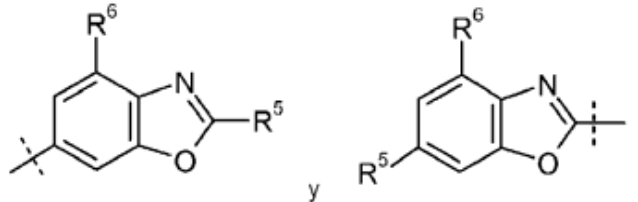
15

anillos de benzoxazol tales como:



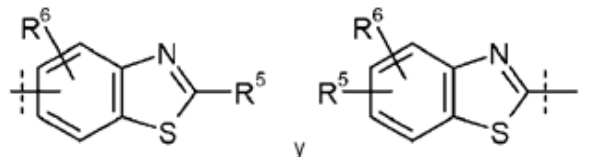
20

ejemplos específicos de los cuales incluyen:

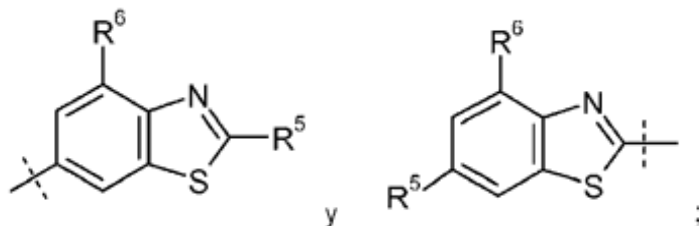


anillos de benzotiazol tales como:

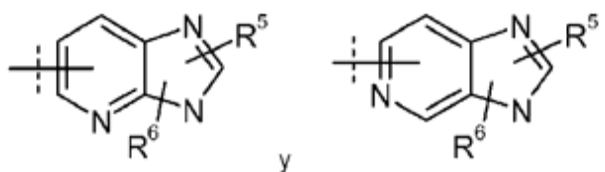
25



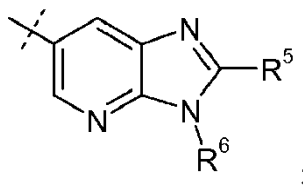
ejemplos específicos de los cuales incluyen:



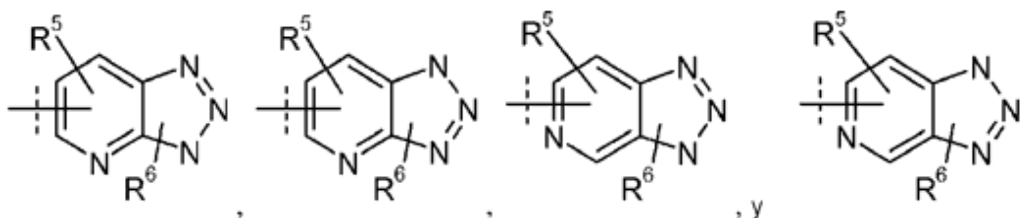
5 anillos de piridilimidazol tales como:



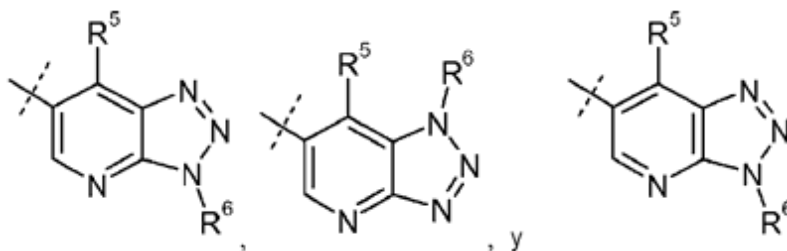
10 un ejemplo específico de los cuales incluye:



15 y anillos de piridiltriazol tales como:



ejemplos específicos de los cuales incluyen:



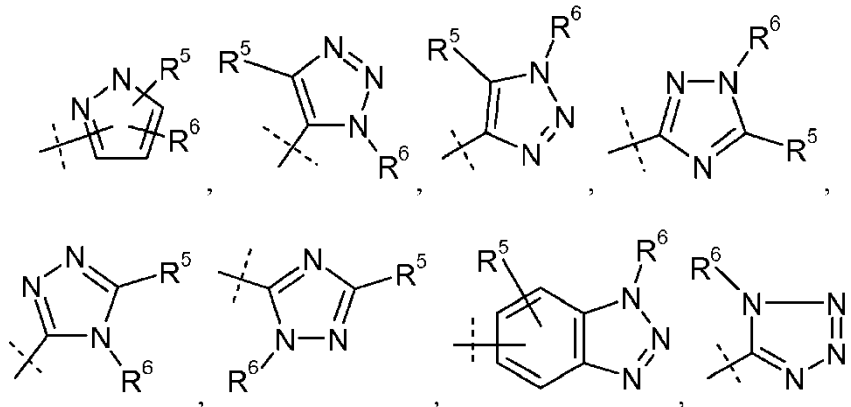
20 En una realización particular, X se selecciona de entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, furano, pirrol, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, piridilimidazol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

30 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.

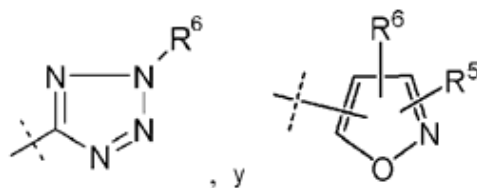
anillo de -heteroarilo C ₁₋₉	anillo a modo de ejemplo	tautómero o tautómeros a modo de ejemplo
pirazol		
imidazol		
triazol		
oxazol		
tiazol		
isotiazol		
oxadiazol		
tiadiazol		
piridazina		

En una realización, X se selecciona de entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridazina, pirimidina, benzoimidazol y piridiltriazol; y en una realización específica, X se selecciona de entre triazol e isoxazol. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb. En otra realización particular, X se selecciona de entre -COOR⁴,

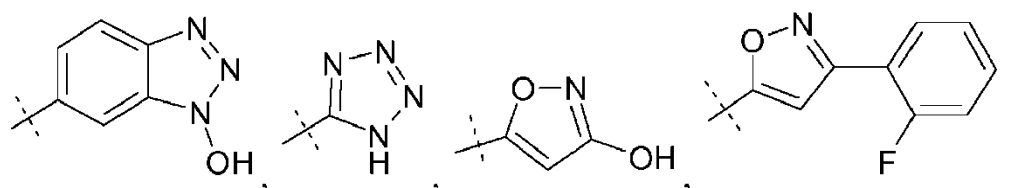
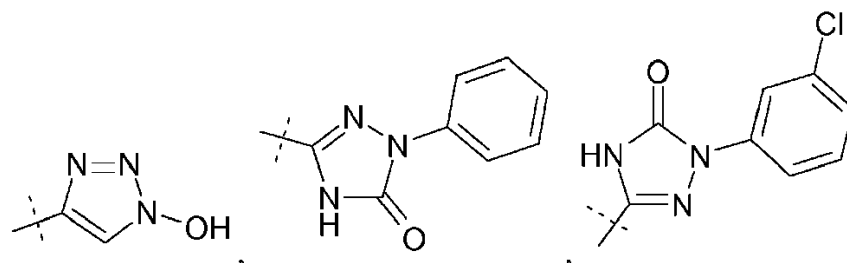
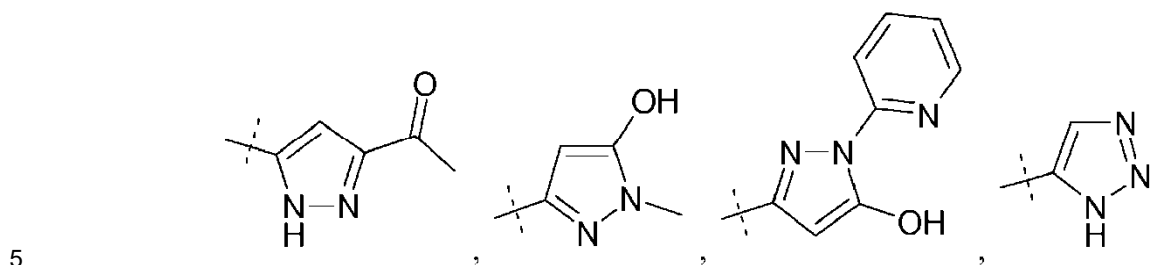
5



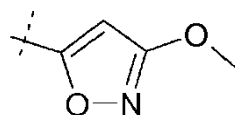
10



En otra realización más, X se selecciona de entre -COOH,



y



15 El grupo R⁵ se puede encontrar ausente. Cuando se encuentra presente, R⁵ está unido a un átomo de carbono en el grupo "X", y se selecciona de entre:

- H;
- halo, por ejemplo, cloro y flúor;
- 20 -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;
- cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo;
- 25 -alquileo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂-OCH₃ y -(CH₂)₂-OCH₃;
- C(O)H;
- C(O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -C(O)CH₃;
- alquileo C₀₋₁-COOR⁵⁰, 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,
- 30 -C(O)OCH(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)O-ciclopropilo, -C(O)O-CH(CH₃)-OC(O)-O-ciclohexilo, -C(O)O-CH₂OC(O)O-ciclopentilo,
- C(O)O-CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -C(O)O-CH₂OC(O)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;
- C(O)NR⁵¹R⁵², 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)R⁵³, 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

5 -NHC(O)-2-piridina;

=O;

-NO₂;

-C(CH₃)=N(OH);

10 fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de 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, 1, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxi, 5-fluorofenilo y 3,4-diclorofenilo);

15 naftalenilo;

piridinilo;

pirazinilo;

pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo;

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

furanilo; y

20 -CH₂-morfolinilo.

El grupo R⁵⁰ se selecciona de entre lo siguiente, en donde los grupos R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² y R⁴³ son tal como se define en el presente documento:

25 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;

-alquilenos C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, bencilo;

30 -alquilenos 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;

-alquilenos C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃,

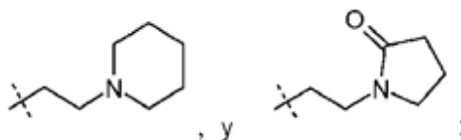
-CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)OCH₃, -CH₂OC(O)OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃,

35 -CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo, -CH₂OC(O)O-ciclopropilo, -CH(CH₃)-OC(O)-O-

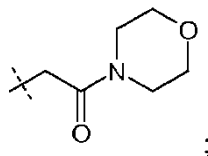
ciclohexilo, -CH₂OC(O)O-ciclopentilo, -CH₂CH(CH₃)OC(O)-fenilo, -CH₂OC(O)O-fenilo, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-

NH₂, -CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ y -CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃;

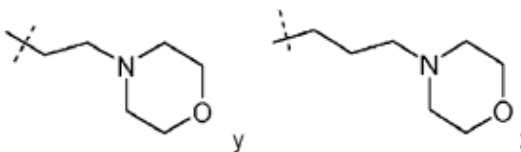
-alquilenos C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², por ejemplo, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



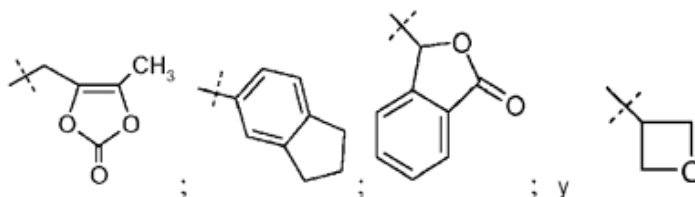
40 -alquilenos C₁₋₆-C(O)R⁴³, por ejemplo, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, y



45 -alquilenos C₀₋₆-morfolina, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolina y -(CH₂)₃-morfolina:

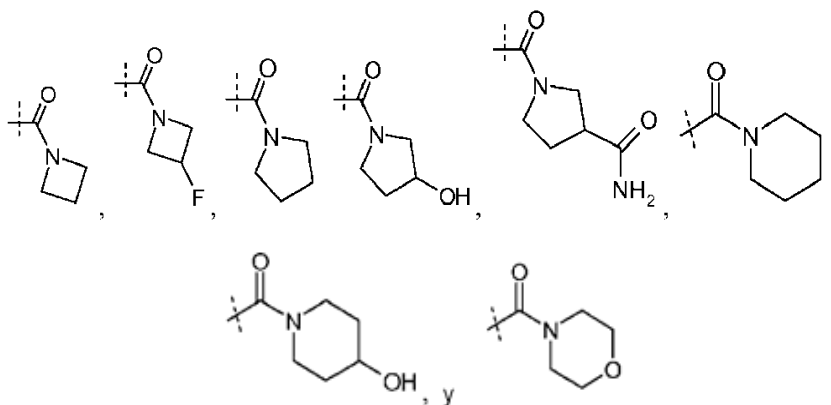


50 -alquilenos C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -(CH₂)₂SO₂CH₃;

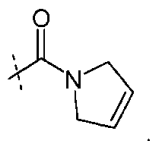


Los grupos R⁵¹ y R⁵² se seleccionan de forma independiente de entre:

- 5 H;
 -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃ y -(CH₂)₂CH₃;
 -CH₂COOH;
 -(CH₂)₂OH;
 -(CH₂)₂OCH₃;
 10 -(CH₂)₂SO₂NH₂;
 -(CH₂)₂N(CH₃)₂;
 -alquileo C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopropilo y -CH₂-ciclopropilo; y
 -(CH₂)₂-imidazolilo.
 15 R⁵¹ y R⁵² también se pueden tomar juntos para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado
 opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH o -CONH₂, y opcionalmente, conteniendo un átomo de oxígeno
 en el anillo. Los -heterociclos C₃₋₁ saturados incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina, de tal modo
 que algunos grupos R⁵ a modo de ejemplo incluyen:



- 20 Los heterociclos -C₃₋₅ parcialmente insaturados incluyen 2,5-dihidro-1H-pirrol, de tal modo que algunos grupos R⁵ a
 modo de ejemplo incluyen:



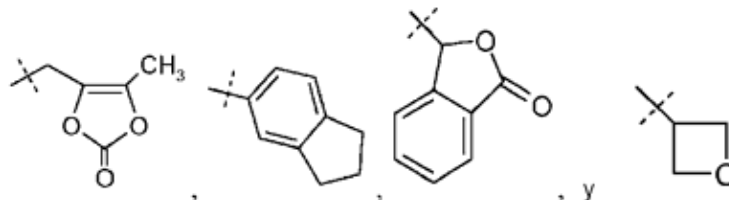
El grupo R⁵³ se selecciona de entre:

- 30 -alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₂CH₃ y -(CH₂)₃CH₃;
 -alquileo C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -O-CH₂CH₃ y -CH₂-OCH₃;
 fenilo opcionalmente sustituido con halo u -OCH₃, por ejemplo, -2-clorofenilo o -2-metoxifenilo; y
 -heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, 2-piridina.
 35 Además, cada grupo alquilo en R⁵ está opcionalmente sustituido con de 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando
 R⁵ es -alquileo C₀₋₁-COOR⁵⁰ y R⁵⁰ es -alquilo C₁₋₈, R⁵ 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.
 40 En una realización particular, R⁵ está ausente o se selecciona de entre H, -alquileo C₀₋₅-OH, -alquileo C₀₋₂-O-
 alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, =O y fenilo sustituido con un halo.

En una realización, R⁵ está ausente o se selecciona de entre H; halo; -alquileo C₁₋₅-OH; -NH₂; -alquilo C₁₋₆; -CF₃;
 -cicloalquilo C₃₋₇; -alquileo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆; -C(O)H; -C(O)-alquilo C₁₋₆; -alquileo C₀₋₁-COOR⁵⁰; -C(O)NR⁵¹R⁵²;
 -NHC(O)R⁵³; =O; -NO₂; -C(CH₃)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de

forma independiente de 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 R⁵⁰ es H. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb.

- 5 En otra realización, R⁵ es -alquileo C₀₋₁-COOR⁵⁰ y R⁵⁰ se selecciona de entre -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)R⁴⁰, -alquileo C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquileo C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



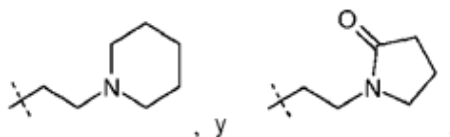
- 10 En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como productos intermedios en los procedimientos de síntesis que se describen en el presente documento. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb.

- 15 El grupo R⁶ se puede encontrar ausente. Cuando se encuentra presente, R⁶ está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno en el grupo "X", y se selecciona de entre:

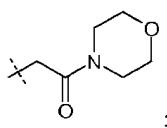
- 20 H;
-OH;
-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₃;
-alquileo C₁₋₂-COOR⁶⁰, por ejemplo, -CH₂COOH y -(CH₂)₂-COOH;
-CH₂OC(O)CH(R⁶¹)NH₂, por ejemplo, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;
-OCH₂OC(O)CH(R⁶¹)NH₂, por ejemplo, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;
25 -OCH₂OC(O)CH₃;
-CH₂OP(O)(OH)₂;
-CH₂CH(OH)CH₂OH;
-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆;
piridinilo; y
fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOR⁶⁰, -OCH₃,
30 -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-difluor, 4-clorofenilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-cloro, 5-fluorobencilo, 3-cloro, 5-fluorobencilo, 2-fluor, 4-clorobencilo, 3-cloro, 4-fluorobencilo, 3-OCF₃, 4-clorobencilo, 3-SCF₃, 4-clorobencilo, 2,6-difluor, 3-clorobencilo, 2,6-difluor, 4-clorobencilo, y 2,3,5,6-tetrafluor, 4-metoxi bencilo).

- 35 El grupo R⁶⁰ se selecciona de entre lo siguiente, en donde los grupos R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² y R⁴³ son tal como se define en el presente documento:

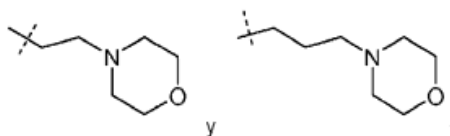
- 40 H;
-alquilo C₁₋₈, por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₅CH₃ y -(CH₂)₆CH₃;
-alquileo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, por ejemplo, bencilo;
-alquileo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, por ejemplo, -CH₂-piridinilo y -(CH₂)₂-piridinilo;
-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo, ciclopentilo;
45 -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, por ejemplo, -(CH₂)₂OCH₃ y -[(CH₂)₂O]₂CH₃;
-alquileo C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, 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;
50 -alquileo C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², por ejemplo, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,



- 55 -alquileo C₁₋₆-C(O)R⁴³, por ejemplo, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, y

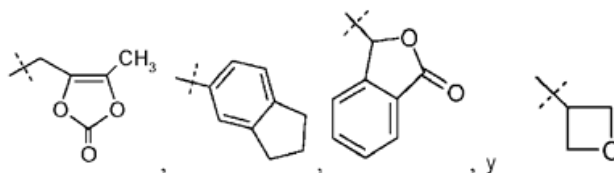


-alquileo C₀₋₆-morfolina, por ejemplo, -(CH₂)₂-morfolina y -(CH₂)₃-morfolina:



5

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



10

El grupo R⁶¹ se selecciona de entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo.

Además, cada grupo alquilo en R⁶ está opcionalmente sustituido con de 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R⁶ es -alquileo C₁₋₂-COOR⁶⁰ y R⁶⁰ es -alquilo C₁₋₈, R⁶ 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.

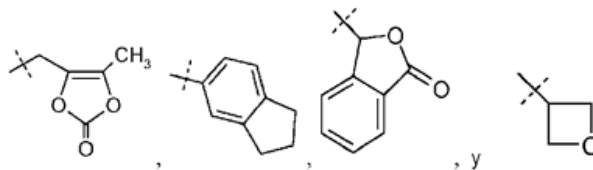
15

En una realización particular, R⁶ se selecciona de entre H, -OH, -alquilo C₁₋₆, piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con un halo.

En una realización, R⁶ está ausente o se selecciona de entre H; -OH; -alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₂-COOR⁶⁰; -CH₂OC(O)CH(R⁶¹)NH₂; -CH₂CH(OH)CH₂OH; piridinilo; y fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -COOR⁶⁰, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y R⁶⁰ es H. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb.

En otra realización, R⁶ se selecciona de entre -OCH₂OC(O)CH₃; -CH₂OP(O)(OH)₂; -alquileo C₁₋₂-COOR⁶⁰; y fenilo o bencilo sustituido con al menos un grupo -COO R⁶⁰; en donde R⁶⁰ se selecciona de 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)R⁴⁰; -alquileo C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquileo C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquileo C₀₋₆-morfolinilo, -alquileo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,

30



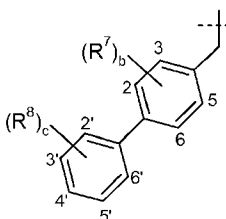
En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como productos intermedios en los procedimientos de síntesis que se describen en el presente documento. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb.

35

Los grupos R⁷ y R⁸

La numeración para los grupos R⁷ y R⁸ es tal como sigue:

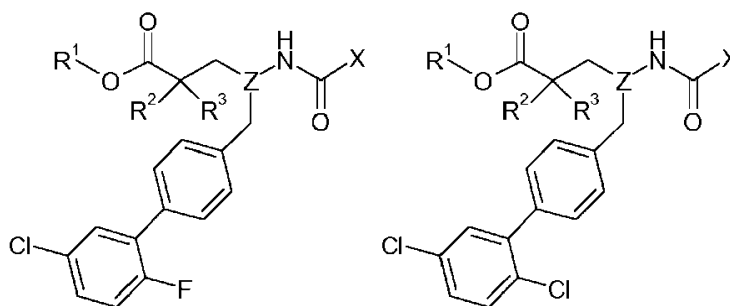
40



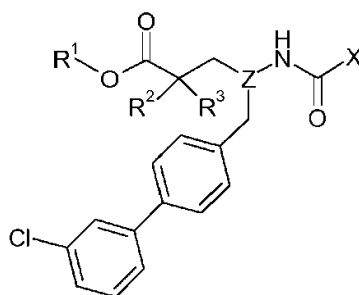
El número entero "b" es 0 o 1. El resto R^7 , cuando se encuentra presente, se selecciona de entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-CN$. En una realización, b es 0. En otra realización, b es 1 y R^7 es halo, tal como 3-cloro o 3-flúor. En otra realización, b es 0, o b es 1 y R^7 es halo. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb.

5 El número entero "c" es 0 o un número entero de 1 a 3. El resto R^8 , cuando se encuentra presente, se selecciona de forma independiente de entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$. En una realización, c es 0. En otra realización, c es 1 y R^8 se selecciona de entre Cl, F, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$, tal como 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-flúor, 3'-flúor, 2'-hidroxi, 3'-hidroxi, 3'-metilo, 2'-metoxi o 3'-trifluorometilo. En otra realización, c es 1 y R^8 es halo, $-CH_3$ u $-OCH_3$, tal como 3'-cloro, 3'-metilo o 2'-metoxi. En otra realización, c es 2 y R^8 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2',5'-diflúor, 2'-metil-5'-cloro, 3'-fluoro-5'-cloro, 3'-hidroxi-5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-diflúor, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-flúor, 2'-hidroxi-5'-flúor, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro o 2'-hidroxi-3'-cloro. En otra realización, c es 3 y cada R^8 es, de forma independiente, halo o $-CH_3$, tal como 2'-metil-3', 5'-dicloro o 2'-fluoro-3'-metil-5'-cloro. En una realización particular, c es 0, o c es 1 y R^8 es halo, o c es 2 y cada R^8 se selecciona de forma independiente de entre halo y $-CH_3$. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb.

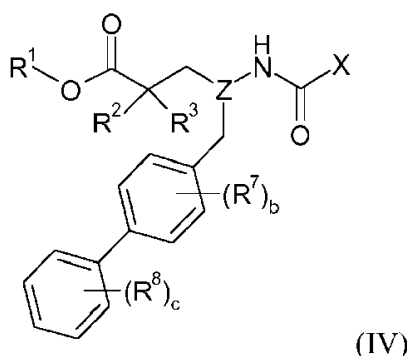
En otras realizaciones a modo de ejemplo, b es 0 y c es 0; o b es 0, c es 1 y R^8 es 2'-flúor, 2'-cloro, o 3'-cloro; o b es 0, c es 2 y R^8 es 2'-flúor, 5'-cloro o 2'-metilo, 5'-cloro o 2',5'-dicloro; o b es 1, R^7 es 3-cloro, c es 1 y R^8 es 3'-cloro; o b es 1, R^7 es 3-cloro, c es 2 y R^8 es 2'-flúor, 5'-cloro. En una realización particular, b es 0 o b es 1 y R^7 es 3'-cloro. En una realización particular, c es 0, o c es 1 y R^8 es 3'-cloro, o c es 2 y R^8 es 2'-flúor, 5'-cloro o 2',5'-dicloro. En otras realizaciones, estos compuestos tienen las fórmulas Ia - Ib, IIa - IIk y IIIa - IIIb. Son de particular interés los compuestos de las fórmulas:



25 y



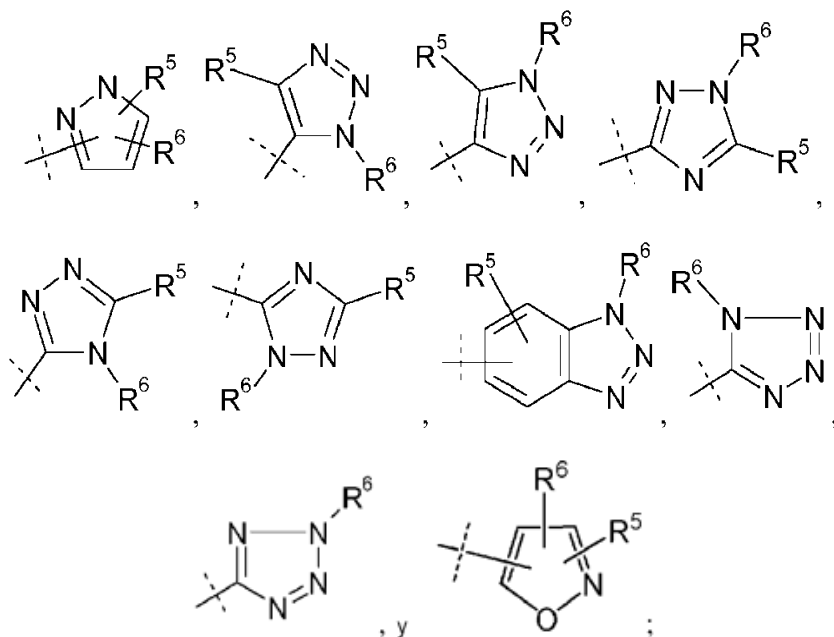
30 Además, compuestos particulares de la fórmula I que son de interés incluyen los compuestos de la fórmula IV:



(IV)

en donde: R¹ es tal como se define para la fórmula I; R² es -OH y R³ es H, o R² es -CH₂OH y R³ es -CH₃; Z es tal como se define para la fórmula I; X se selecciona de entre -COOR⁴,

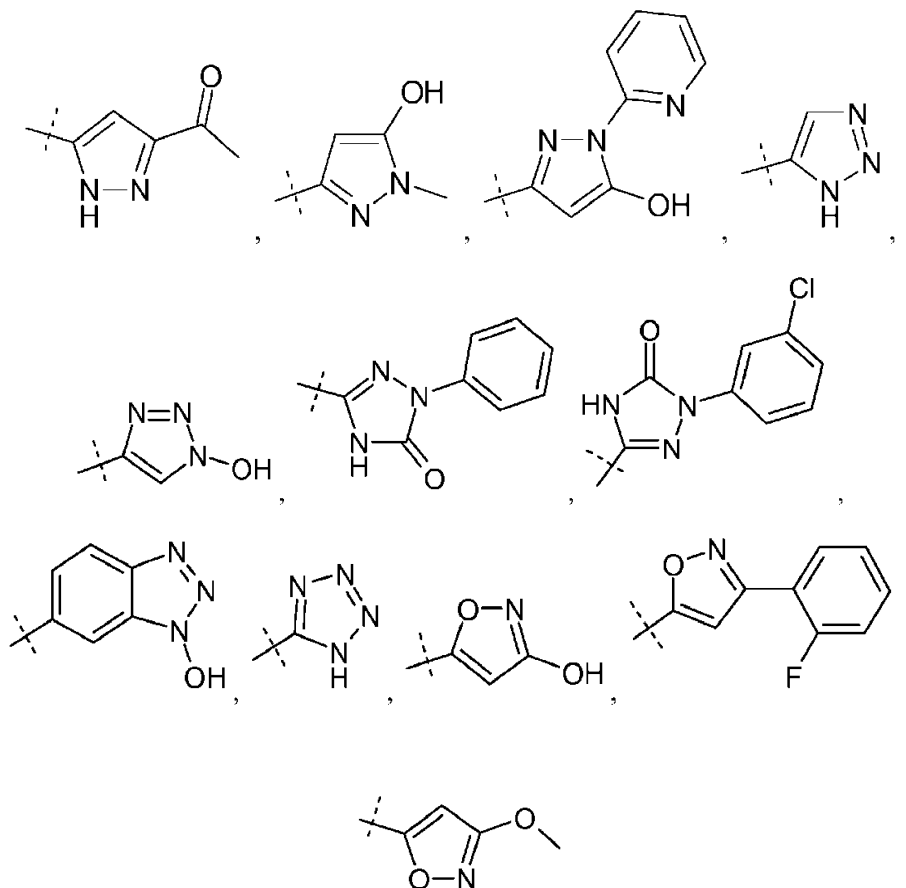
5



10

R⁴ es tal como se define para la fórmula I; R⁵ está ausente o se selecciona de entre H, -alquileo C₀₋₅-OH, -alquileo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, =O y fenilo sustituido con un halo; R⁶ se selecciona de entre H, -OH, -alquilo C₁₋₆, piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con un halo; b es 0 o b es 1 y R⁷ es 3'-cloro; y c es 0, o c es 1 y R⁸ es 3'-cloro, o c es 2 y R⁸ es 2'-flúor, 5'-cloro o 2',5'-dicloro. En una realización de los compuestos de la fórmula IV, X se selecciona de entre -COOH,

15

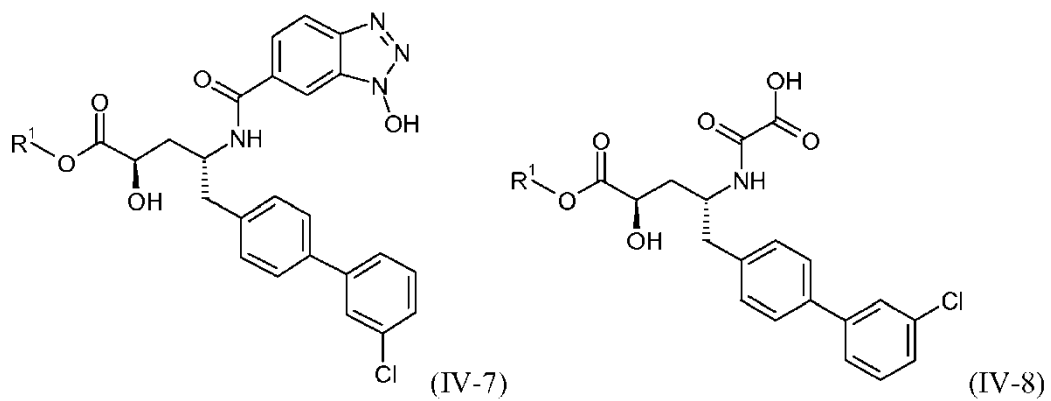
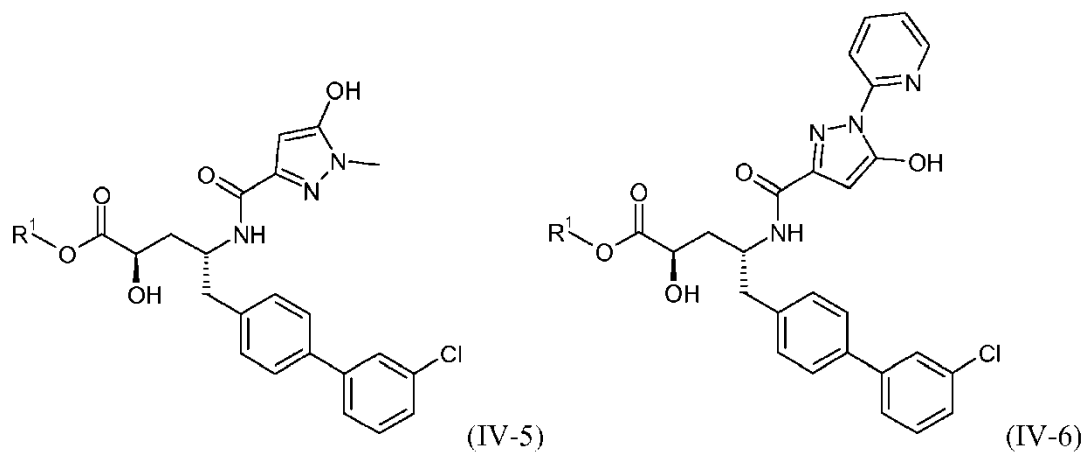
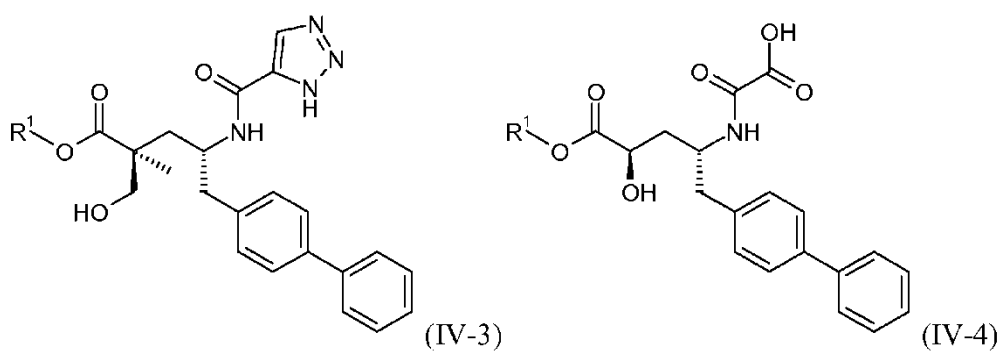
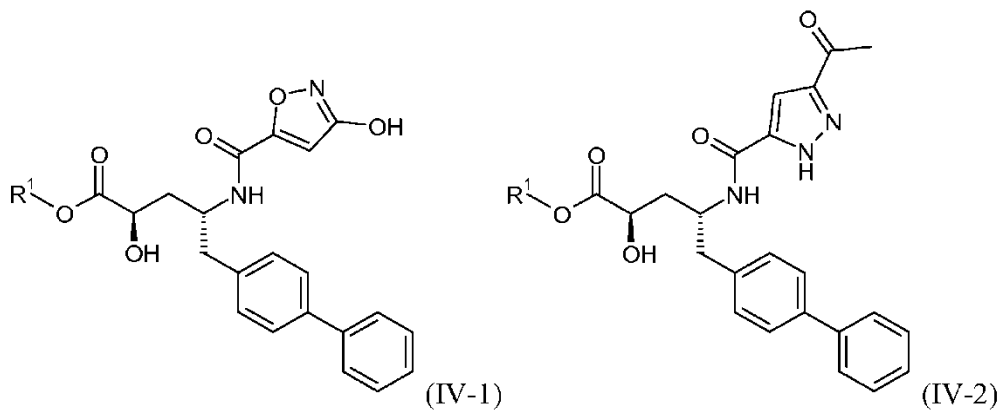


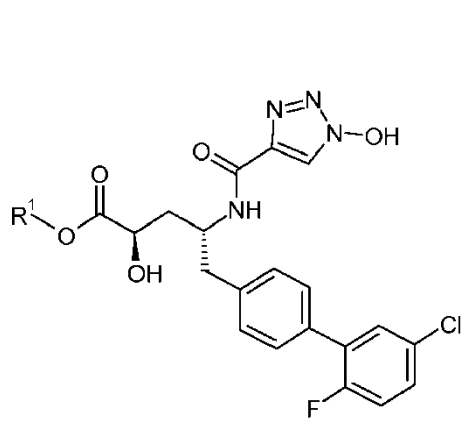
20

y

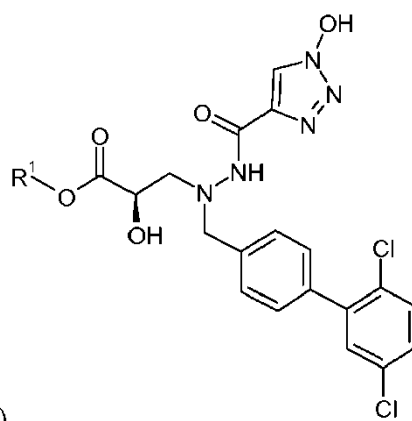
25

Realizaciones específicas de la fórmula IV incluyen los compuestos IV-1 a IV-18:

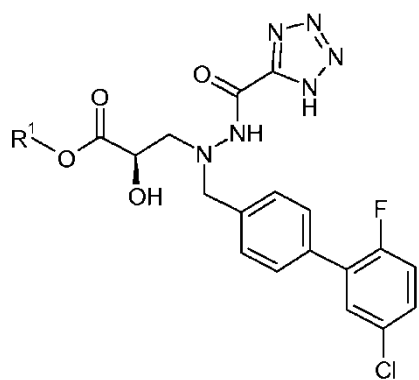




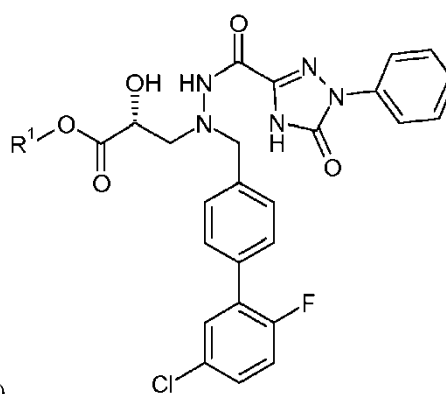
(IV-9)



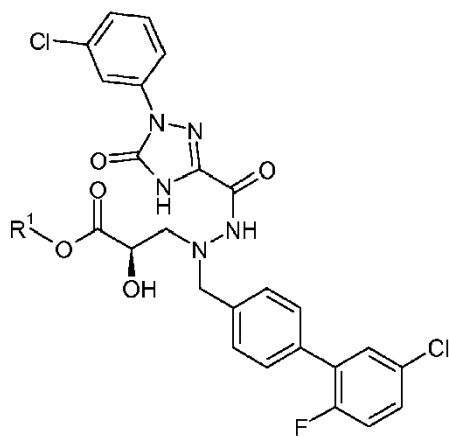
(IV-10)



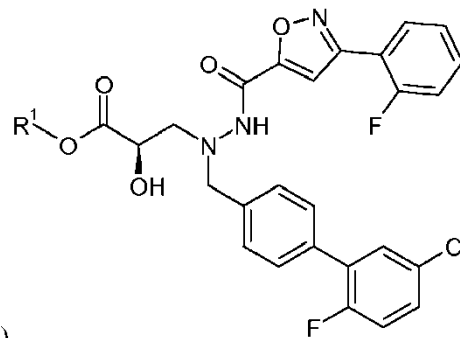
(IV-11)



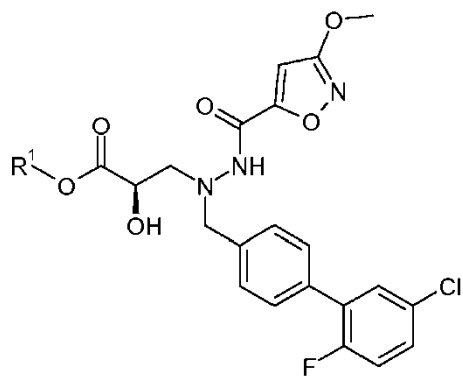
(IV-12)



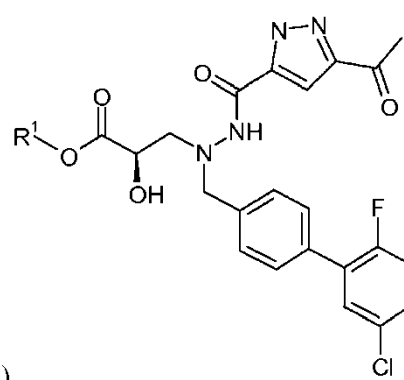
(IV-13)



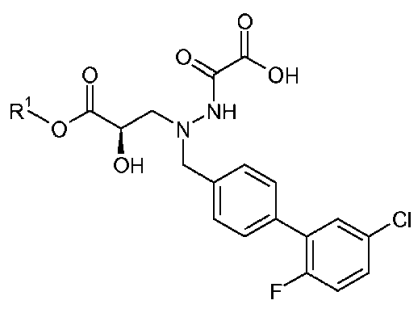
(IV-14)



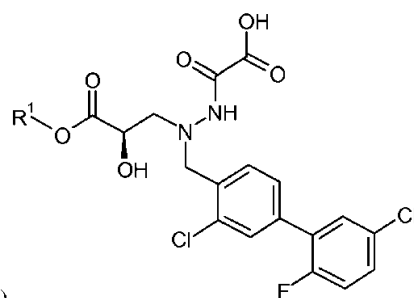
(IV-15)



(IV-16)



(IV-17)



(IV-18)

Procedimientos de síntesis generales

5 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 en 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 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), benciloxycarbonilo (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 trialkilo C₁₋₆-sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y *tert*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) que incluyen grupos alcanóilo C₁₋₆, tales como formilo, acetilo y pivalóilo, y grupos acilo aromáticos tales como benzóilo; grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), 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, 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").

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 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), (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,1,3-tetrametilaminio hexafluorofosfato) (HCTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (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 *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (Et_3N), y se llevan a cabo en condiciones convencionales de formación de enlace amida.

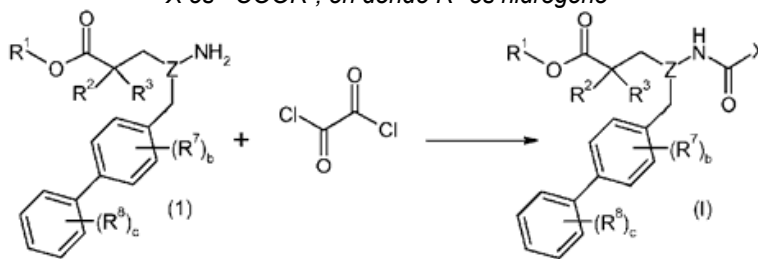
5 Todas las reacciones se llevan a cabo por lo general a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden supervisar mediante el uso de cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y/o LC-MS 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, CHCl_3 , DCM, cloroformo); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado, Na_2CO_3 (5 %), CHCl_3 o NaOH 1 M); secado (por ejemplo, sobre MgSO_4 , sobre Na_2SO_4 , o al vacío); filtrado; cristalización (por ejemplo, en EtOAc y hexanos); concentración (por ejemplo, al vacío); y/o purificación (por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía ultrarrápida, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa o cristalización).

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, se pueden preparar tal como se muestra en los Esquemas I - III:

20

Esquema I

X es $-\text{COOR}^4$, en donde R^4 es hidrógeno



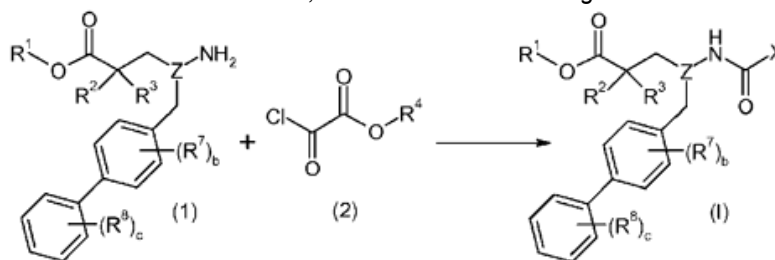
25

Este proceso comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto 1 con cloruro de oxalilo en presencia de alcohol *t*-butilico, en donde $\text{R}^1 - \text{R}^4$, R^7 , R^8 , Z, b y c son tal como se define para la fórmula I.

30

Esquema II

X es $-\text{COOR}^4$, en donde R^4 no es hidrógeno

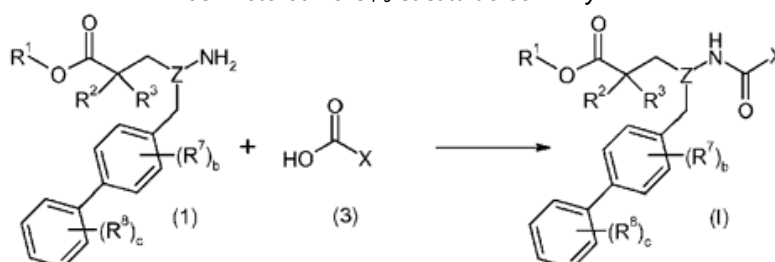


35

Este proceso comprende la etapa de acoplar el compuesto 1 con el compuesto 2, en donde $\text{R}^1 - \text{R}^4$, R^7 , R^8 , Z, b y c son tal como se define para la fórmula I. Esta reacción se lleva a cabo en un diluyente inerte tal como DMF en presencia de una base tal como Et_3N .

Esquema III

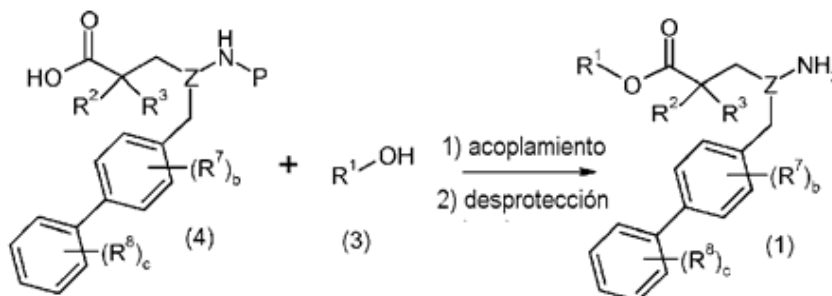
X es $-\text{heteroarilo } \text{C}_{1-9}$ sustituido con R^5 y R^6



40

Este proceso comprende la etapa de acoplar el compuesto 1 con el compuesto 3, en donde $R^1 - R^3, R^7, R^8, Z, X, b$ y c son tal como se define para la fórmula I. Reactivos de acoplamiento particularmente adecuados incluyen HATU, y la reacción se lleva a cabo en un diluyente inerte tal como DMF en presencia de una base tal como DIPEA.

- 5 Los compuestos 2 y 3 se encuentran, en general, disponibles en el mercado o se pueden preparar usando procedimientos que son conocidos en la técnica. El compuesto 1 se puede preparar tal como sigue:



- 10 Este proceso comprende la etapa de acoplar el compuesto 4 con el compuesto 3, en donde P es un grupo protector de amino tal como Boc; y $R^1 - R^3, R^7, R^8, Z, b$ y c son tal como se define para la fórmula I. Reactivos de acoplamiento particularmente adecuados incluyen HOBt y EDCI, y la reacción se lleva a cabo en un diluyente inerte tal como DCM. La etapa de acoplamiento es seguida de la retirada del grupo protector, por ejemplo mediante el uso de HCl en dioxano. En los ejemplos se describen métodos de preparación de los compuestos 3 y 4.

- 15 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.

20 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.

- 35 Otra medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición aparente (Cl_{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 - 11,0; y en otra realización, dentro del intervalo de aproximadamente 8,0 - 11,0, tal como dentro del intervalo de aproximadamente 8,0 - 10,0.

- 45 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 y col. (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 y col. (1985) *Hypertension* 7 (Supl. 1): 1-35 - 1-42 y Wigle y col. (1992) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70: 1525 - 1528), en 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).

Los ensayos para medir la liberación de óxido nítrico incluyen la prueba de Griess, que detecta la presencia de compuestos de nitrato orgánico. Los indicadores de óxido nítrico de uso común incluyen diaminofluoresceínas tales como diacetato de 4,5-diaminofluoresceína (diacetato de DAF-2), que se describe en Kojima y col. (1998) *Chem. Pharm. Bull.* 46 (2): 373 - 375 y Kojima y col. (1998) *Anal. Chem.* 70 (13): 2446 - 2453, y reactivos de descubrimiento más reciente tales como 4-amino-5-metilamino-2',7'-difluoresceína (DAF-FM) y diacetato de (4-amino-5-metilamino-2',7'-difluorofluoresceína (diacetato de DAF-FM) (Sondas Moleculares). Numerosas otras técnicas de medición se describen en Moshage (1997) *Clinical Chemistry* 43 (4): 553 - 556. Además, los efectos del óxido nítrico se pueden mostrar mediante la medición de la inhibición *in vitro* de la agregación plaquetaria y en ensayos que miden la vasodilatación.

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 y col. (1999) *Circulation* 100 (22): 2267 - 2275 y Badyal y col. (2003) *Indian Journal of 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 y col. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14: 419 - 424, Intengan y col. (1999) *Hypertension* 34 (4): 907 - 913 y Badyal y col. (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 y col. (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 y col. (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 y col. (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 antiarritmicos. 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 la 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.

Enfermedad cardiovascular

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 y col. (1993) *Pharmacol. Rev.* 45: 87 - 146 y Dempsey y col. (2009) *Amer. J. of 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, con o sin acompañamiento de enfermedad renal. De ese modo, una

realización de la invención se refiere a 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.

5 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
10 convertidora de angiotensina/neprilisina, activadores y estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2), vacunas de angiotensina II, agentes antidiabéticos, agentes antilipídicos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT₁ y antagonistas del receptor AT₁/inhibidores de neprilisina de doble acción, antagonistas del receptor adrenérgico β₁, antagonistas del receptor adrenérgico β/antagonistas del receptor α₁ de doble acción, bloqueantes del canal de calcio, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la
15 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
20 antagonista del receptor AT₁, un bloqueante del canal de calcio, un diurético, o una combinación de los mismos, y se puede usar 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 puede usar 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.

25 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
30 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 β₁, antagonistas del receptor adrenérgico β₂, 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,
35 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 puede usar para tratar hipertensión arterial pulmonar.

Otra realización de la invención encuentra utilidad en un método para tratar insuficiencia cardiaca, en particular
40 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
45 de enclavamiento, la presión atrial derecha, la presión de llenado y la resistencia vascular. El compuesto se puede administrar 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 β₁, antagonistas del receptor adrenérgico β/antagonistas del receptor α₁ 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,
50 inhibidores de PDE-V, activadores y estimuladores de guanilato ciclasa soluble y antagonistas del receptor de vasopresina. Un compuesto de la invención se puede combinar con un antagonista de aldosterona, un antagonista de receptor adrenérgico β₁, un antagonista de receptor AT₁, o un diurético, y se usa para tratar insuficiencia cardiaca congestiva.

Diarrea

60 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 y col. (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.

65

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 y col. (1999) *Circulation* 100: 2443 - 2448; Lipkin y col. (1997) *Kidney Int.* 52: 792 - 801; y Dussaule y col. (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 y col. (2011) *Clin. Lab.* 57: 507 - 515 y Newaz y col. (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 y col. (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.

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 y col. (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 y col. (1980) *Nature* 288: 286 - 288 y Thanawala y col. (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 antitúxicos, así como que encuentren utilidad en el tratamiento de hipertensión portal asociada a cirrosis hepática (véase Sansoe y col. (2005) *J. Hepatol.* 43: 791 - 798), cáncer (véase Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53: 360 - 365), depresión (véase Noble y col. (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 femenino. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de disfunción sexual femenina (véase Pryde y col. (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, en concreto 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 y col. (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.

65

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, el peso y el 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 supervisan 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 supervisión 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

Debido a 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 en 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 inhibitoria 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 inhibitoria 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 inhibitoria 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 inhibitoria 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

5 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.

15 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 la fórmula I así como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de ese compuesto.

20 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 y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

45 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 de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes 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 hidrofurocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

55 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.

60 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.

65

5 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 de sodio 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 arábica; 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 de sodio; 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 de sodio, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes de tamponamiento.

15 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 de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio 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.

25 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.

35 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 tetrahidrofúrrico, 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.

45 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.

55 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 hidrofuroalcano. 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 de sodio. 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. Como alternativa, 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. 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.

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.

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 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 daspartato, 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.

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.

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 la presente 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.

Como alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En la presente 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 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, en 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. Como alternativa, 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 de 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 adrenergico receptor β_2 se administrará en

una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 0,05 - 500 µg 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, alagebrijo (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. En una realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona de 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/nepililina (ACE/NEP), algunos ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a: AVE-0848 (ácido (4*S*,7*S*,12*B**R*)-7-[3-metil-2(*S*)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-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-1*H*-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3*R*,6*S*,9*a**R*)-6-[3(*S*)-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-*a*]azepina-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4*S*,7*S*,12*B**R*)-7-[2(*S*)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4*S*-[4*α*,7*α*(*R**),12*b*β]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepina-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2(*S*)-(mercaptometil)-3(*R*)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2*R*,4*R*)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)thiazolidin-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 de entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, y las combinaciones de los mismos.

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.

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; e inhibidores directos de trombina tales como argatrobán, bivalirudina, dabigatrán y lepirudina.

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, glicipizida, gliburida y tolazamida; tiazolidinadionas tales como pioglitazona y rosiglitazona; y las combinaciones de los mismos.

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.

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 cevimelina y DMXB-anabaseína; compuestos de epinefrina; mióticos tales como pilocarpina; y análogos de prostaglandina.

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 (CETP) tales como anacetrapib, dalcetrapib y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y las combinaciones de los mismos.

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.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor AT_1 , también conocidos como bloqueantes del receptor de tipo 1 de angiotensina II (ARB). Algunos ARB representativos incluyen, pero no se limitan a, abitesartán, azilsartán (por ejemplo, azilsartán medoxomilo), bencillosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, milfasartán, olmesartán (por ejemplo, olmesartán medoxomilo), opomisartán, prazosartán, ripsartán, saprisartán, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona de 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 Publicación de Patente de Estados Unidos con números 2008/0269305 y 2009/0023228, ambos de Allegretti y col. 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 tal 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, anipamilo, 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, tiapamilo, verapamilo, y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueante del canal de calcio se selecciona de entre amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo, 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, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, 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 triclorometiazida; y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el diurético se selecciona de entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, 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.

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.

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.

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 y col. (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. Exper. Hypert.* 17: 861 - 876).

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de neprilisina (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-azaciclodecán-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico descritos en el documento WO 2006/027680 de Hepworth y col. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxycarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidona; retrotiofán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SCH-42495 (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-fenilpropil]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-metilbentotiazol-6-il)propilcarbamoil]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 WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-

- tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito en el documento WO 2007/106708 de Khder y col. (Novartis AG); y las combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona de entre AHU-377, candoxatril, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidona, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfano, 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)-(1Htetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), 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.
- 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.
- 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: acemetacina, ácido acetilsalicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, aloxiprina, anirolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperlona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolaco, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclórico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, 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, pirprofeno, 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 de entre etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y las combinaciones de los mismos.
- 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.
- 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, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y las combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agonista de receptor opioide se selecciona de entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxycodona, oximorfona, tramadol, y las combinaciones de los mismos.
- 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.
- 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 de sodio, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost y treprostinil, siendo bimatoprost, latanoprost y tafluprost de particular interés.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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, mexiletino, oxcarbazepina, fenitoína, y las combinaciones de los mismos.

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.

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, dibencepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, imipraminoxido, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, y las combinaciones de los mismos.

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). Como alternativa, 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).

Como alternativa, 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 tal 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). Como alternativa, 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). Como alternativa, 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 de sodio (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 de sodio, 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.

5 Como alternativa, 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).

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

15 Como alternativa, 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

20 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 de sodio	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

25 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 puede 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 de NaHCO₃ al 5 %, con o sin ciclodextrina.

Formulación inyectable a modo de ejemplo para administración mediante inyección

35 Se mezcla un compuesto de la invención (0,2 g) con solución 0,4 M de tampón de acetato de sodio (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y a continuación se añade suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. 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

45 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.

50 Como alternativa, 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.

5 Como alternativa, 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

15 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.

20 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:

AcOH	ácido acético
BF ₃ ·OEt ₂	complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH ₃) ₃)
25 CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIPEA	<i>N,N</i> diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
30 DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Et ₃ N	trietil amina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
35 EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
LAH	hidruro de litio y aluminio
40 LiHMDS	hexametil disilazida de litio
Mca	(7-metoxicoumarin-4-il)acilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio
45 TBDMS	<i>t</i> -Butildimetilsililo
TBDMS-Cl	cloruro <i>de t</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

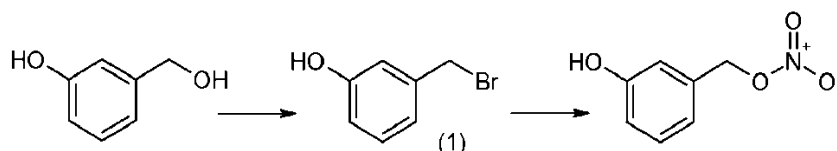
50 A menos que se indique otra cosa, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron en fuentes comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

55 Las reacciones se procesaron en una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El progreso de la reacción se supervisó mediante cromatografía de 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 H₂O al 98 %/MeCN al 2 %/TFA 1,0 ml/l; el disolvente B fue MeCN al 90 %/H₂O al 10 %/TFA 1,0 ml/l.

60 Se realizó el procesamiento de las reacciones tal como se describe específicamente en cada preparación, por 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 (LC-MS). 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 de ^1H . Para la medida de RMN, las muestras se disolvieron en un disolvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 , o $\text{DMSO}-d_6$), y se adquirieron los espectros de RMN de ^1H con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) usando condiciones convencionales de observación. 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.

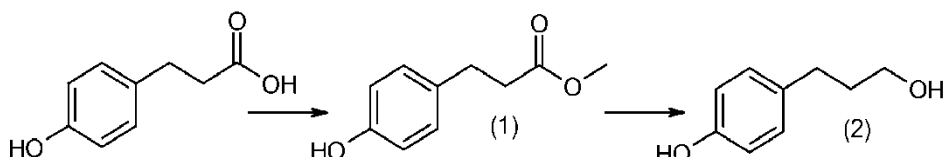
Preparación 1

10 3-Nitrooximetilfenol

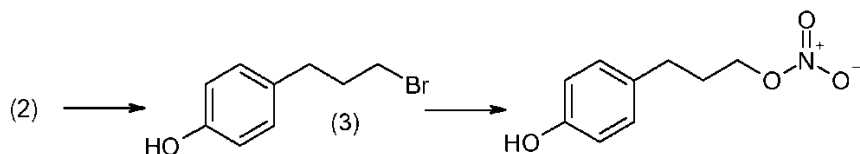
A una solución de 3-(hidroximetil)fenol (2,5 g, 20,1 mmol) en DCM seco (50 ml) se añadió PBr_3 (6,5 g, 24,1 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 minutos, a continuación se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío para producir el compuesto 1 (2,8 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H : (CDCl_3) 4,431 (s, 2H), 6,747 - 6,786 (m, 1H), 6,869 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,957 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,231 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

A una suspensión del compuesto 1 (2,77 g, 14,8 mol) en CH_3CN (40 ml) se añadió AgNO_3 (3,6 g, 21,2 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se mantuvo apartada de la luz. La mezcla se agitó durante 3 horas, a continuación se filtró. Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con Et_2O (3 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : $\text{EtOAc} = 20 : 1$) para producir el compuesto del título (1,7 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H : (CDCl_3) 5,123 - 5,317 (s a, 1H), 5,376 (s, 2H), 6,856 - 6,874 (m, 2H), 6,964 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,244 - 7,299 (m, 1H).

30 Preparación 2

4-(3-Nitrooxipropil)fenol

A una solución de ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (20 mg, 120 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió SOCl_2 (28,6 g, 240 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante una noche, a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para producir el compuesto 1 en forma de un aceite de color rojo (21,2 g). Una solución del compuesto 1 (19 g, 106 mmol) en THF seco (200 ml) se añadió lentamente a una suspensión de LAH (6 g, 158 mmol) en THF seco (200 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 2 horas. A continuación se añadieron agua (6 ml) y NaOH acuoso al 15 % (24 ml). Se añadió agua adicional (6 ml) para interrumpir la reacción. Los sólidos se filtraron y la torta de filtro se lavó con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos : $\text{EtOAc} = 8 : 1 \sim 5 : 1 \sim 2 : 1$) para producir el compuesto 2 en forma de un aceite de color amarillo (10 g).

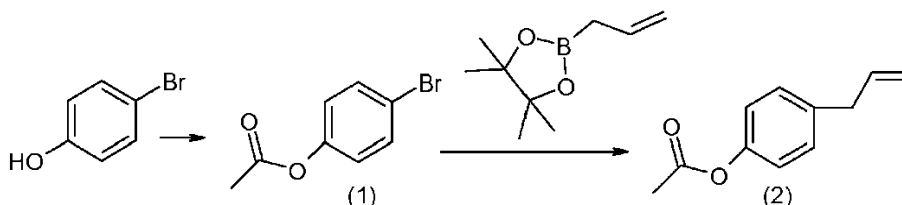


A una solución del compuesto 2 (10 g, 65,7 mmol) en DCM seco (100 ml) se añadió PBr_3 (21,4 g, 78,8 mmol) gota a gota a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, a continuación se lavó con agua (2 x 100 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al

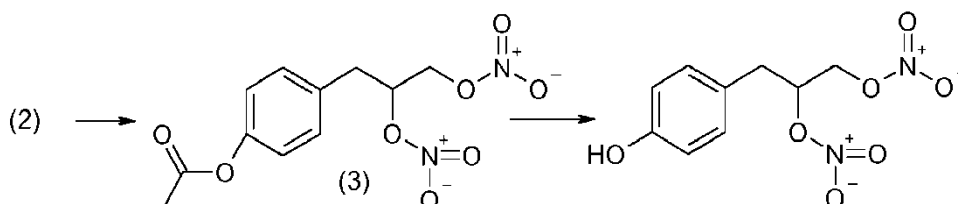
vacío para producir el compuesto en bruto 1 en forma de un aceite de color amarillo (7,8 g). Una porción del material en bruto (6,8 g) se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc 10 : 1) para producir el compuesto 3 en forma de un aceite incoloro (5 g.). A una solución del compuesto 3 (3 g, 13,9 mmol) en MeCN (30 ml) se añadió AgNO_3 (2,8 g, 16,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 horas (a oscuras) en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó y se evaporó. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc 15 : 1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,7 g).

10 Preparación 3

4-(2,3 -Bis-nitrooxipropil)fenol



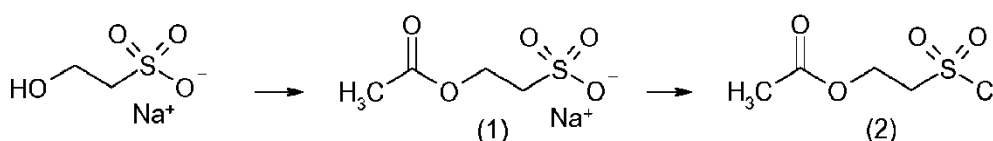
15 Una mezcla de 4-bromofenol (2 g, 11,6 mmol) y Et_3N (2,3 g, 23,2 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió cloruro de acetilo (1 g, 12,7 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 30 ml), NaHCO_3 acuoso (2 x 30 ml), y NaCl acuoso saturado (30 ml), a continuación se secó y se concentró para producir el compuesto en bruto 1 en forma de un aceite de color pardo (2,3 g). A una solución del compuesto en bruto 1 (1 g, 4,6 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió 2-allyl-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (940 mg, 5,6 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (10 mg). Se añadió una solución de K_2CO_3 (1,3 g, 9,2 mmol) en agua (1,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El 1,4-dioxano se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se purificaron por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc 50 : 1) para producir el compuesto 2 en forma de un aceite incoloro (550 mg).



30 Se añadió AgNO_3 (232 mg, 1,4 mmol) a una solución del compuesto 2 (200 mg, 1,1 mol) en MeCN (20 ml). A continuación se añadió una solución de I_2 (365 mg, 1,4 mmol) en MeCN (20 ml) a -15 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió otra porción de AgNO_3 (232 mg, 1,4 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc 10 : 1) para producir el compuesto 3 en forma de un aceite de color amarillo (230 mg). A una solución del compuesto 3 (230 mg, 766 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió pirrolidina (218 mg, 3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas, a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 M y NaCl acuoso saturado, se secó y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 15 : 1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (120 mg).

40 Preparación 4

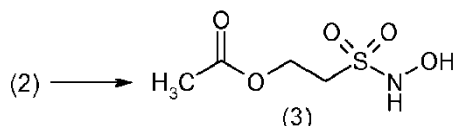
Hidroxiamida del ácido 2-hidroxietanosulfónico



45 A una solución de 2-hidroxietanosulfonato de sodio (50 g, 338 mmol) en piridina (300 ml) se añadió cloruro de acetilo (31,8 g, 405 mmol) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y se añadió agua (250 ml), seguido de la extracción con

EtOAc (3 x 150 ml). La solución acuosa se concentró para producir el compuesto 1 (49 g) como un aceite de color rojo.

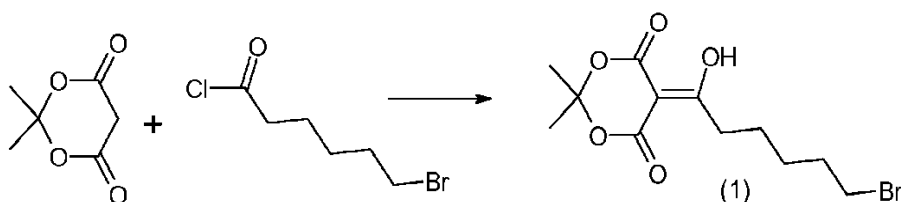
5 A una suspensión del compuesto 1 (49 g, 258 mmol) en DMF (500 ml) se añadió cloruro de sulfonilo (153,3 g, 1,3 mol) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla a continuación se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (250 ml) y NaCl acuoso saturado (250 ml), se secaron sobre NaSO₄ y se concentraron para producir el compuesto 2 (28 g) en forma de un aceite de color pardo.



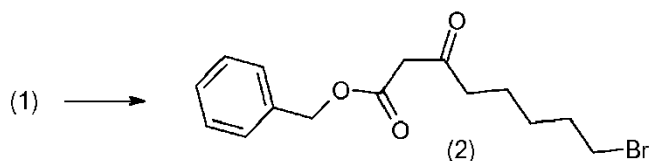
15 A una solución del compuesto 2 (28 g, 150 mmol) en THF seco (750 ml) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (20,8 g, 0,3 mol) y K₂CO₃ (82,8 g, 0,6 mol) de forma secuencial a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 1 : 1) para producir el compuesto del título (2,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H: (DMSO) 2,015 (s, 3H), 3,464 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,323 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 9,229 (s, 1H), 9,636 (s, 1H).

20 Preparación 5

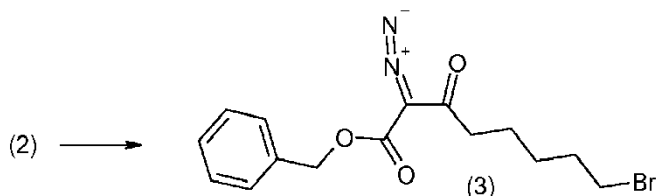
4-Hidroximetil-5-(5-nitrooxipentil)-[1,3]dioxol-2-ona



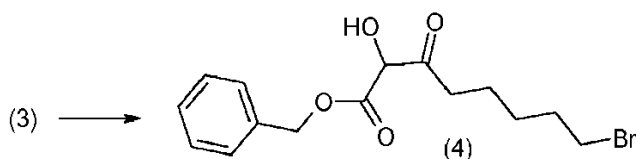
30 A una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (13,4 g, 117,1 mmol) y piridina (18,5 g, 234,2 mmol) en DCM (300 ml) se añadió cloruro de 6-bromohexanoilo (25 g, 117,1 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución resultante se lavó con ácido cítrico (250 ml x 2) y NaCl acuoso saturado (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para producir el compuesto 1 (28,4 g) como un aceite de color rojo.



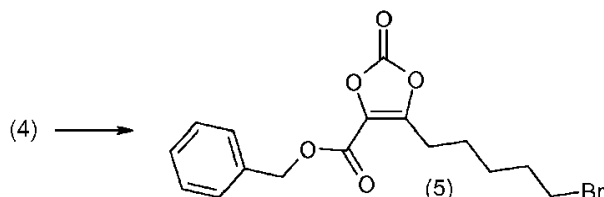
Una solución del compuesto 1 (28,4 g, 88,3 mmol) y alcohol bencílico (28,7 g, 265,0 mmol) en tolueno seco (300 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 20 : 1) para producir el compuesto 2 (5 g) en forma de un aceite de color amarillo.



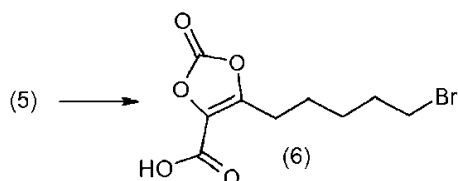
45 A una solución del compuesto 2 (17 g, 52 mmol) en MeCN (210 ml) se añadió tosil azida (12,3 g, 62,3 mmol) a 0 °C. Se añadió Et₃N (7,9 g, 77,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en DCM (300 ml), se lavó con agua (150 ml) y NaCl acuoso saturado (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 20 : 1) para producir el compuesto 3 (10 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: [M + H]⁺: 353 / 355.



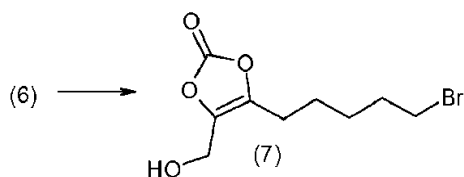
Una solución del compuesto 3 (6 g, 16,99 mmol) en H₂O (30 ml) y THF (30 ml) se calentó a reflujo con tetraacetato de di-rodio (150 mg, 340 μmol) en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para producir el compuesto 4 (6 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: [M + Na]⁺: 365 / 367.



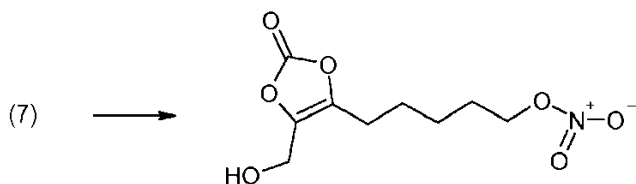
Una solución del compuesto 4 (6 g, en bruto), CDI (5,5 g, 33,98 mmol) y DIPEA (220 mg, 1,7 mmol) en THF (50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con agua (50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para producir el compuesto 5 (4,7 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: [M + H]⁺: 369 / 371.



Una suspensión del compuesto 5 (4,7 g, 12,73 mmol), hidróxido de paladio al 20 % (450 mg, 636 μmol) y ciclohexeno (7,3 g, 89,11 mmol) en EtOH (340 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró para producir el compuesto 6 (3,7 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: [M + H]⁺: 279 / 281.



A una solución del compuesto 6 (3,7 g, 13,3 mmol) y cloruro de oxalilo (3,4 g, 34 mmol) en DCM (100 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió DMF (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió borohidruro de tetrabutilmonio (3,8 g, 14,6 mmol) en DCM (50 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (hexanos : EtOAc = 3 : 1) para producir el compuesto 7 (2 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: [M + H]⁺: 265 / 267.

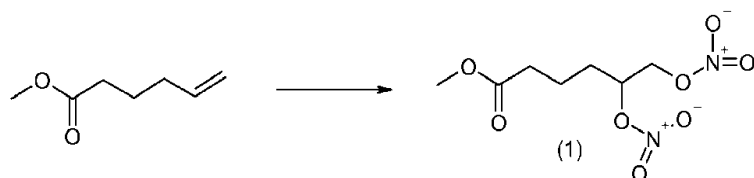


Una suspensión del compuesto 7 (2 g, 7,5 mmol) y nitrato de plata (3,2 g, 18,9 mmol) en MeCN (100 ml) se agitó durante una noche a 60 °C, y la solución se mantuvo lejos de las fuentes de luz. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para producir el compuesto del título (680 mg) en forma de

un aceite de color amarillo. LC-MS: $[M + Na]^+$: 270. RMN de 1H : ($CDCl_3$) 1,438 - 1,504 (m, 2H), 1,616 - 1,718 (m, 2H), 1,739 - 1,936 (m, 2H), 2,045 - 2,508 (m, 2H), 4,416 - 4,476 (m, 4H).

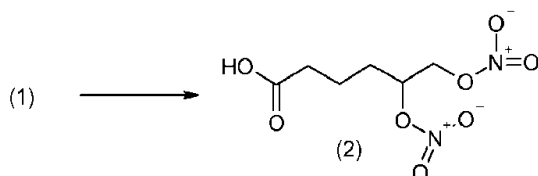
Preparación 6

5

4-(4,5-Bis-nitrooxipentil)-5-hidroximetil-[1,3]dioxol-2-ona

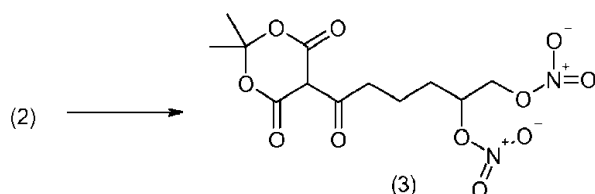
10 A una solución de éster metílico del ácido hex-5-enoico (5 g, 39 mmol) en MeCN (75 ml) se añadió $AgNO_3$ (7,9 g, 47 mmol), a continuación se añadió una solución de I_2 (11,9 g, 47 mmol) en MeCN (250 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió $AgNO_3$ (23,7 g, 140 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, y se supervisó para determinar su compleción. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el compuesto 1 (11 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 253 $[M + H]^+$.

15



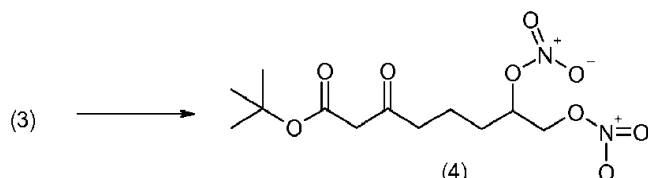
20 A una solución del compuesto en bruto 1 (11 g) en THF (30 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (2,0 g, 47 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa acuosa se acidificó por medio de $KHSO_4$ (5 %) a pH = 3, a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para producir el compuesto 2 (5 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: 261 $[M + Na]^+$.

25



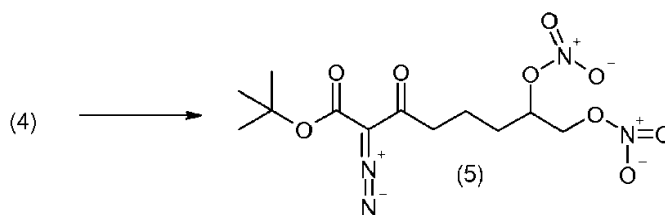
30 A una solución del compuesto en bruto 2 (11 g) en DCM (200 ml) se añadió 2, 2-dimetil-1, 3-dioxano-4, 6-diona (6,7 g, 46 mmol) y DMAP (7,6 g, 64 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, se añadió una solución de DCC (10,4 g, 50 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con $KHSO_4$ (5 %, 150 ml x 4), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para producir el compuesto 3 (17 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 387 $[M + Na]^+$.

35

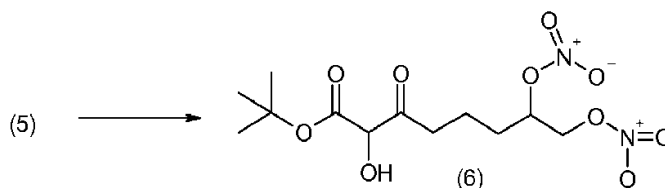


40 A una solución del compuesto en bruto 3 (18,5 g) en tolueno (150 ml) se añadió t-butanol (24 ml, 250 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 50 : 1 a 5 : 1) para producir el compuesto 4 (12 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 359 $[M + Na]^+$.

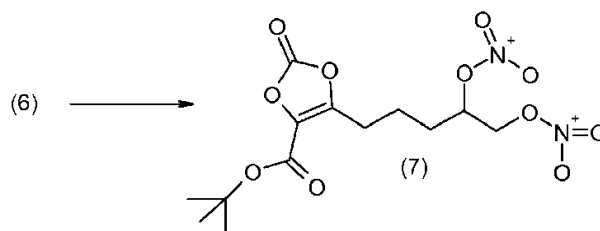
40



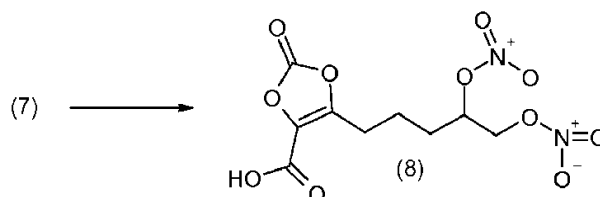
5 A una solución del compuesto 4 (7,2 g, 20 mmol) en MeCN (90 ml) se añadió *p*-toluenosulfonyl azida (5 g, 260 mmol) y Et₃N (4 ml, 280 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 50 : 1 a 10 : 1) para producir el compuesto 5 (6,5 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 385 [M + Na]⁺.



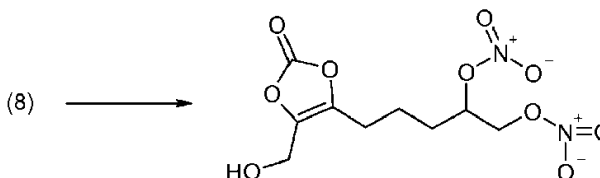
10 Rh₂(OAc)₄ (317 mg, 720 μmol) se añadió a una solución del compuesto 5 (5,2 g, 14 mmol) en THF (80 ml) y agua (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente, se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para producir el compuesto 6 (7 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 375 [M + Na]⁺.



20 A una solución del compuesto en bruto 6 (7 g) en THF (80 ml) se añadió CDI (4,5 g, 28 mmol) y DIPEA (240 μl, 1,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se concentró. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para producir el compuesto 7 (3 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 401 [M + Na]⁺.



30 A una solución del compuesto 7 (3 g, 7,9 mmol) en DCM (50 ml) se añadió BF₃•OEt₂ (1,7 g, 11,9 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (80 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró para producir el compuesto 8 (2,8 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional. LC-MS: 345 [M + Na]⁺.

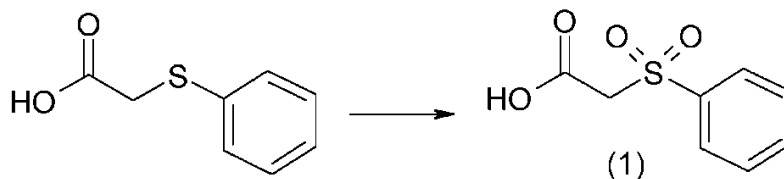


35

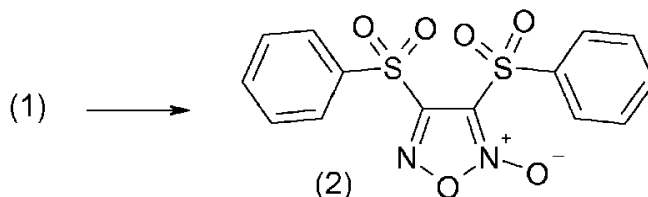
A una solución del compuesto en bruto 8 (2 g, 6,21 mmol) en DCM (100 ml) se añadió fosgeno (580 µl, 6,8 mmol) y DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se concentró. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió borohidruro de tetrabutilamonio (1,9 g, 7,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 10 : 1 a 5 : 1 a 3 : 1) para producir el compuesto del título (900 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 331 [M + Na]⁺.

Preparación 7

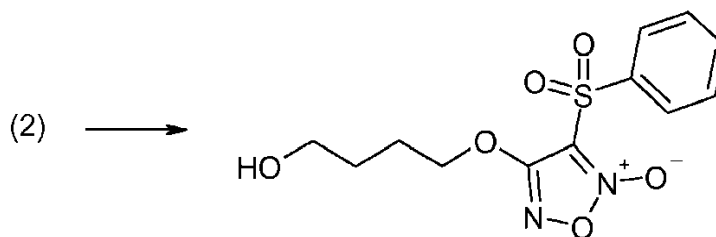
4-(4-Bencenosulfonil-5-oxifurazan-3-iloxi)butan-1-ol



A una solución de ácido fenilsulfanil-acético (15 g, 89 mmol) en MeOH (600 ml) se añadió una solución de oxona (109,6 g, 178 mmol) en agua (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se concentró. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para producir el compuesto 1 (15 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 201 [M + H]⁺.



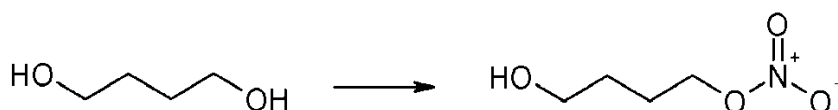
A una solución del compuesto 1 (6 g, 30 mmol) en AcOH (30 ml) se añadió HNO₃ fumante (12,6 ml, 30 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, y se supervisó para determinar su completación. Se añadió agua (80 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para producir el compuesto 2 (2,4 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: 389 [M + Na]⁺.



A una solución del compuesto 2 (2,3 g, 6,3 mmol) en THF (50 ml) se añadió el compuesto 3 (1,1 g, 12,6 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de una solución de NaOH (503 mg, 12,56 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se supervisó para determinar su completación. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua (80 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 10 : 1 a 5 : 1 a 2 : 1) para producir el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: 315 [M + H]⁺.

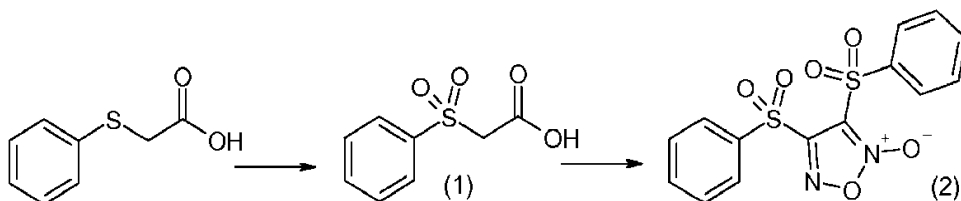
Preparación 8

4-Nitrooxibutan-1-ol



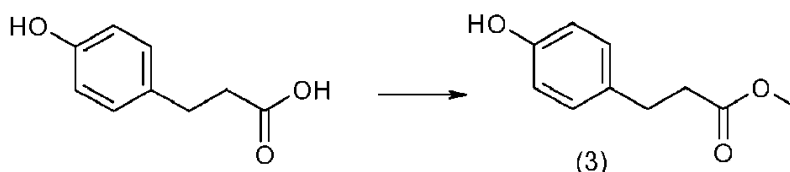
A una mezcla de nitrato de cinc hexahidrato (68 g, 768,4 mmol) en MeCN (500 ml) se añadió 1,4-butanodiol (20 ml, 227,2 mmol), seguido de la adición de EDCI (44,2 ml, 248,6 mmol). La mezcla resultante se mantuvo fría con un baño de agua enfriada con hielo, y a continuación se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Un precipitado de color blanco se formó y se retiró por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para producir el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (8,3 g).

Preparación 9

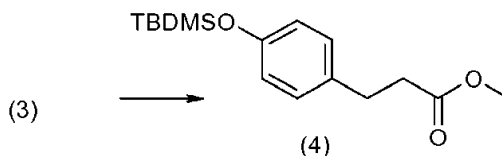
10 4-[3-(4-Bencenosulfonyl-5-oxi-furazan-3-iloxi)propil]fenol

A una solución de ácido fenilsulfanil-acético (12 g, 71 mmol) en MeOH (500 ml) se añadió una solución de oxona (87,6 g, 142 mmol) en agua (150 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para producir el compuesto 1 (13,9 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 201,1 [M + H]⁺.

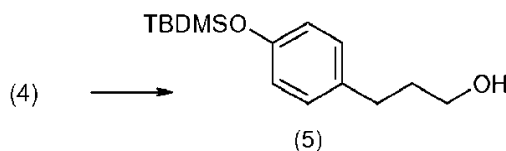
A una suspensión del compuesto 1 (13,9 g, 69,4 mmol) en AcOH (70 ml) se añadió HNO₃ fumante (30 ml) a 0 °C. Después de 5 minutos, la mezcla se calentó a 120 °C durante 6 horas. Se añadió agua (150 ml) y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua (100 ml). Los sólidos se recogieron para producir el compuesto 2 (5 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 3 89,0 [M + Na]⁺.



A una solución de ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (15 g, 90,2 mmol) en MeOH (250 ml) se añadió SOCl₂ (21,5 g, 180,3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado (durante una noche). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para producir el compuesto 3 (16 g) como un aceite de color rojo. RMN de ¹H: (CDCl₃) 2,597 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,874 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,665 (s, 3H), 6,739 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,037 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

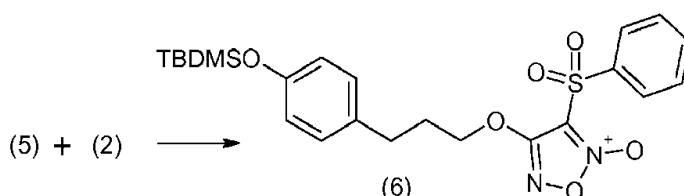


A una suspensión agitada de NaH (70 %, 3,66 g, 106,6 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió lentamente una solución del compuesto 3 (16 g, 88,8 mmol) en THF seco (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió una solución de TBDMS-Cl (18,7 g, 124,3 mmol) en THF seco (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, a continuación se interrumpió con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para producir el compuesto 4 (26 g en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H: (CDCl₃) 0,097 (s, 6H), 0,973 (s, 9H), 2,585 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,875 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,653 (s, 3H), 6,742 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,031 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

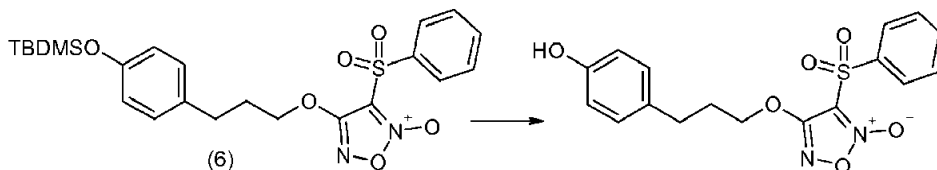


45

A una suspensión agitada de LiAlH_4 (1,94 g, 51 mmol) en THF seco (30 ml), se añadió lentamente una solución del compuesto 4 (15 g, 51 mmol) en THF seco (70 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación de forma secuencial con 2 ml de agua, 6 ml de NaOH acuoso al 15 %, y otros 2 ml de agua. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc (3 x 20 ml). El filtrado se lavó con NaCl acuoso saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 10 : 1) para producir el compuesto 5 (13,5 g, 99,5 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ^1H : (CDCl_3) 0,183 (s, 6H), 0,977 (s, 9H), 1,831 - 1,882 (m, 2H), 2,045 (s, 1H), 2,635 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,655 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,747 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,035 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).



A una suspensión agitada de NaH (70 %, 665 mg, 19,4 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió lentamente una solución del compuesto 5 (3,4 g, 12,9 mmol) en THF seco (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, una solución del compuesto 2 (4,7 g, 12,9 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió a continuación con NH_4Cl saturado (80 ml), y la mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El residuo a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 30 : 1) para producir el compuesto 6 (2,3 g) en forma de un aceite incoloro. LC-MS: 491,1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 513,1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$. RMN de ^1H : (CDCl_3) 0,197 (s, 6H), 0,900 (s, 9H), 2,133 - 2,182 (m, 2H), 2,742 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,393 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,672 - 6,790 (m, 2H), 7,035 - 7,063 (m, 2H), 7,589 - 8,084 (m, 5H).



A una solución del compuesto 6 (2,3 g, 4,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl concentrado (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado (24 horas). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos : EtOAc = 10 : 1) para producir el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: 394,1 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$. RMN de ^1H : ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$) 1,964 - 2,034 (m, 2H), 2,566 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,327 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,672 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,977 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,739 - 8,035 (m, 5H), 9,176 (s, 1H).

Preparación 10

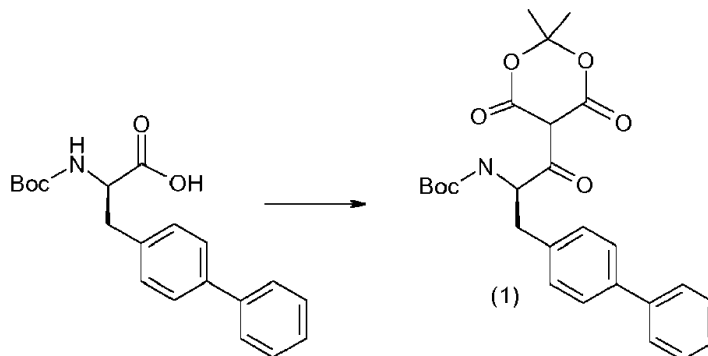
Oxidiperoximolibdeno(piridina) (triamida hexametilfosfórica)



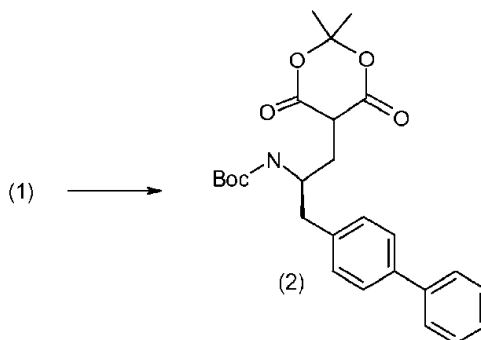
Se combinaron óxido de molibdeno (MoO_3); 30 g, 0,2 mol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (150 ml), con agitación. El recipiente de reacción se puso en un baño de aceite equilibrado a 40 °C y se calentó hasta que la temperatura interna alcanzó 35 °C. El baño de calentamiento a continuación se retiró y se sustituyó por un baño de agua para controlar la reacción levemente exotérmica de tal modo que se mantuvo una temperatura interna de 35 - 40 °C. Después del periodo exotérmico inicial (~ 30 minutos), el recipiente de reacción se devolvió al baño de aceite a 40 °C y se agitó durante un total de 3,5 horas para formar una solución de color amarillo con una pequeña cantidad de un sólido de color blanco suspendido. Después de enfriar a 20 °C, la solución se filtró y el filtrado de color amarillo resultante se enfrió a 10 °C (baño de hielo con agitación) y se añadió triamida hexametilfosfórica ($(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PO}$; HMPA; 37,3 g, 0,2 mol) gota a gota durante 5 minutos, dando como resultado la formación de un precipitado cristalino de color amarillo. La agitación se continuó durante un total de 15 minutos a 10 °C, y el producto se filtró y se prensó a sequedad. Después de 30 minutos al vacío, la torta de filtro se combinó con MeOH (20 ml) y se agitó a 40 °C. Se añadió lentamente MeOH adicional hasta que los sólidos se hubieron disueltos. La solución saturada se enfrió en el refrigerador, dando un sólido de color amarillo (con apariencia de agujas). La masa sólida se rompió físicamente, se filtró y se lavó con MeOH frío (20 - 30 ml) para producir oxidiperoximolibdeno(agua) (triamida hexametilfosfórica) ($\text{MoO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{HMPA}$, 46 - 50 g).

MoO₅·H₂O·HMPA se secó sobre óxido de fósforo en un desecador de vacío, se protegió de la luz, durante 24 horas a 0,2 mm de Hg para producir un sólido de color amarillo un tanto higroscópico, MoO₅·HMPA. MoO₅·HMPA (36,0 g, 0,1 mol) se disolvió en THF (150 ml) y la solución se filtró para retirar cualquier precipitado. El filtrado a continuación se agitó a 20 °C al tiempo que se añadía piridina seca (8,0 g, 0,1 mol) a lo largo de 10 minutos. El producto cristalino de color amarillo se recogió, se lavó con THF seco (25 ml) y éter anhidro (200 ml) y se secó en un desecador de vacío (1 hora, 0,2 mm de Hg) para producir el compuesto del título, oxodiperoximolibdeno(piridina) (triamida hexametilfosfórica) (MoO₅·PyHMPA) como un sólido de color amarillo finamente dividido (36 - 38 g).

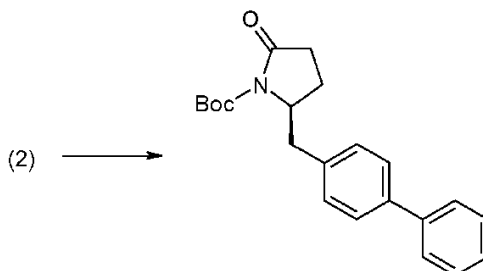
Preparación 11

Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-2-bifenil-4-ilmetil-5-oxopirrolidina-1-carboxílico

A una solución agitada de ácido (*R*)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilaminopropiónico (50 g, 146,5 mmol), ácido de Meldrum (23,3 g, 161,1 mmol) y DMAP (27,8 g, 227 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC (33,3 g, 161,1 mmol) en DCM anhidro (200 ml) durante 1 hora a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante lo cual precipitaron unos cristales diminutos de dicitohexilurea. Después de la filtración, la mezcla se lavó con un 5 % de KHSO₄ (4 x 200 ml), NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml) y se secó sobre MgSO₄ durante una noche. La solución resultante se evaporó para dar el compuesto en bruto 1 (68 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: [M + Na]: 490, [2M + Na]: 957.



A una solución del compuesto en bruto 1 (68 g, 146,5 mmol) en DCM anhidro (1000 ml) se añadió AcOH (96,8 g, 1,6 mol) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió NaBH₄ (13,9 g, 366 mmol) en porciones pequeñas a lo largo de 2 horas. Después de agitar durante otra hora a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml), a continuación agua (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto en bruto 2, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para dar el compuesto 2 purificado (46 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: [M + Na]: 476, [2M + Na]: 929.

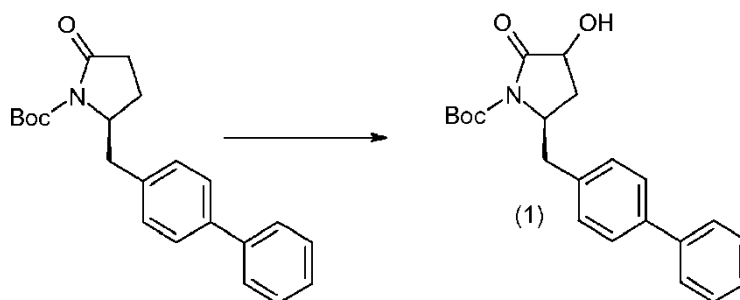


Una solución agitada del compuesto 2 purificado (46 g, 101 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos : EtOAc = 10 : 1) para producir el compuesto del título (27 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

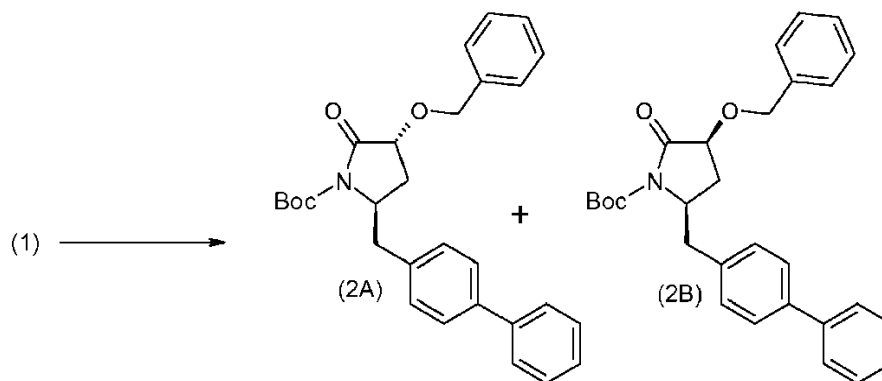
LC-MS: [M + Na]: 374, [2M + Na]: 725; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 - 7,62 (m, 4H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,27 - 3,89 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 1,66 (s, 9H).

Preparación 12

Éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



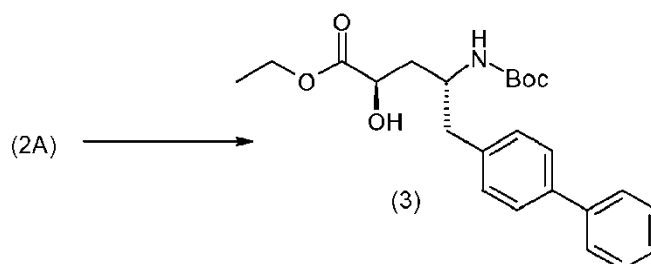
A una solución agitada de éster t-butílico del ácido (S)-2-bifenil-4-ilmetil-5-oxopirrolidina-1-carboxílico (4,4 g, 12,4 mmol) en THF anhidro (70 ml) se añadió una solución de LiHMDS 1 M en THF (28 ml) durante 15 minutos a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a $-65\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió oxidiperoximolibdeno(piridina) (triamida hexametilfosfórica) (9 g, 18,6 mmol). La mezcla se agitó durante otras 2 horas a $-35\text{ }^\circ\text{C}$, a continuación se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (60 ml). La capa orgánica se recogió y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml x 3) y NaCl acuoso saturado (60 ml x 2), a continuación se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se retiró a presión reducida para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para producir el compuesto 1 en forma de un sólido de color blanco (1,8 g). LC-MS: [2M + Na]: 757.



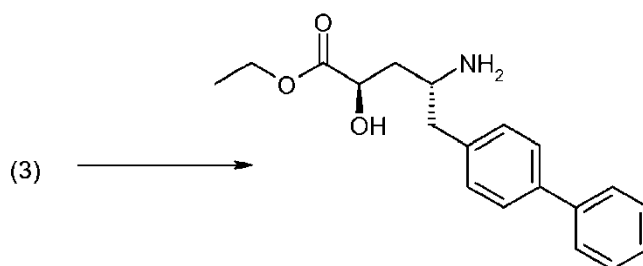
A una solución del compuesto 1 (1,8 g, 5,0 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se añadió DMAP (122 mg, 1 mmol) y Et_3N (1,5 g, 14,9 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 0,5 horas a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió cloruro de bencilo (1,0 g, 7,4 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 2 horas más a $0\text{ }^\circ\text{C}$, a continuación se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se recogió y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml x 2) y NaCl acuoso saturado (50 ml x 1), a continuación se secó sobre Na_2SO_4 . Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 4 : 1) para producir el compuesto 2A (471 mg) y el compuesto 2B (883 mg) en forma de unos sólidos de color blanco. LC-MS: [M + Na]: 494; [2M + Na]: 965.

Compuesto 2A: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,02 (m, 2H), 7,57 - 7,25 (m, 12H), 5,42 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 9H)

Compuesto 2B: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,06 (m, 2H), 7,58 - 7,18 (m, 12H), 5,53 - 5,41 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,63 (m, 9H).



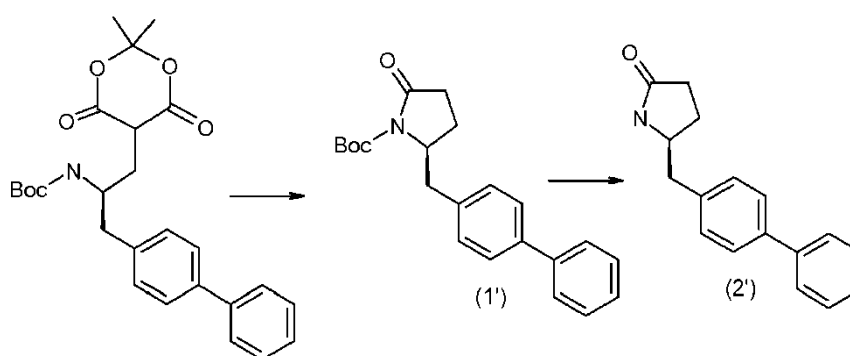
A una solución agitada del compuesto 2A (471 mg, 1 mmol) en EtOH anhidro (10 ml) se añadió K_2CO_3 anhidro (691 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración. Al filtrado se añadió agua (30 ml), DCM (30 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 6 : 1) para producir el compuesto 3 en forma de un sólido de color blanco (275 mg). LC-MS: [M + Na]: 436, [2M + Na]: 849.



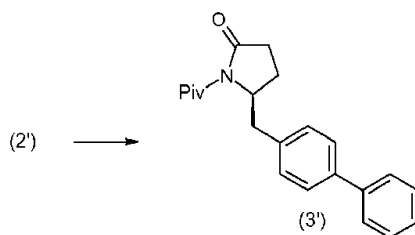
A EtOH (5 ml) se añadió cloruro de acetilo (685 mg) a $-30^\circ C$. Después de agitar durante 1 hora a $-30^\circ C$, se añadió una solución del compuesto 3 (275 mg, 665 μ mol) en EtOH anhidro (5 ml). La mezcla se calentó a $25^\circ C$ y se agitó durante 3 horas a $25^\circ C$. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se lavó con Et_2O anhidro frío (10 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, sal de HCl (207 mg). LC-MS: [M + H]: 314, [2M + Na]: 649.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7,99 (m, 3H), 7,66 - 7,64 (m, 4H), 7,48 - 7,35 (m, 5H), 6,08 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,97 - 2,95 (m, 2H), 1,89 - 1,87 (m, 2H), 1,19 - 1,14 (m, 3H).

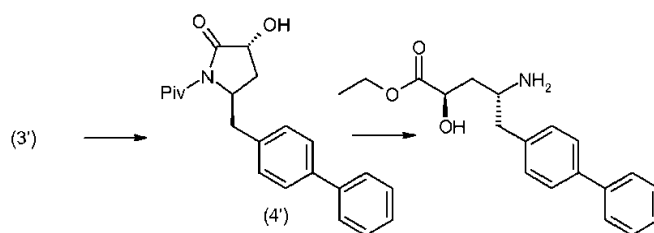
Síntesis alternativa de éster etílico del ácido (2R,4R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico



Una solución de éster t-butilico del ácido [(S)-2-bifenil-4-il-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)etil]-carbámico (143 g, 320 mmol) en tolueno anhidro (1 l) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto 1', que se usó directamente sin purificación adicional y se añadió a una solución de HCl 3 N en EtOAc (1,2 l). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recrystalizó en EtOAc (300 ml) para producir un primer lote del compuesto 2' (56 g). Las aguas madre se sometieron a una columna de cromatografía (con elución mediante EtOAc y hexanos de 1 : 1 a un 100 % de EtOAc) para producir un segundo lote del compuesto 2' (8 g).



5 A una suspensión del compuesto 2' (64 g, 250 mmol) en THF anhidro (500 ml) se añadió gota a gota BuLi (100 ml, 2,5 M en hexanos) a -78 °C. Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió cloruro de pivaloilo (34 g, 0,28 mol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se interrumpió a continuación con NH₄Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el compuesto 3' (85 g) en forma de un sólido de color blanco.

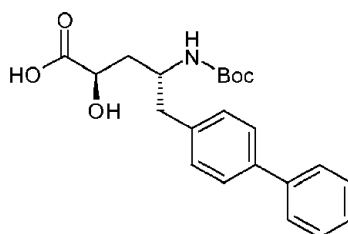


10 El compuesto 3' (40 g, 120 mmol) se disolvió en THF anhidro (400 ml) y se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadieron 1,5 equiv. de una solución de THF 2,0 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de color amarillo claro se agitó durante 20 minutos en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, seguido de la adición lenta gota a gota de oxaziridina (53 g, 180 mmol) como una solución de 200 ml en THF.
 15 La mezcla se agitó durante 0,5 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc (1 l). El extracto se lavó con HCl 1 N (1 l), se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta un volumen de 500 ml. El sólido precipitado de color blanco se filtró, el filtrado se concentró para retirar el disolvente después de la adición de gel de sílice (200 g). El residuo se colocó en una columna (8 x 80 cm) de gel de sílice (900 g), que se había empaquetado previamente en hexanos. La elución se realizó inicialmente con DCM : hexanos (1 : 1). Una vez
 20 que la oxaziridina y la imina se hubieron recogido completamente, la columna se eluyó con DCM para obtener el compuesto 4' (21 g, un 98 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo.

25 El compuesto 4' (56 g, 156 mmol) se disolvió en EtOH (700 ml) y HCl 12 N (700 ml). La mezcla se calentó a 90 ~ 95 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró en un baño de agua a 80 °C a presión reducida. Se añadió EtOH (100 ml) al residuo, y la mezcla resultante se filtró para producir un sólido de color amarillo. Este sólido se suspendió en HCl 3 N / EtOH (800 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se concentró hasta un volumen reducido (~ 200 ml de volumen), y se añadió éter (200 ml). El sólido de color ligeramente amarillo resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (43 g).

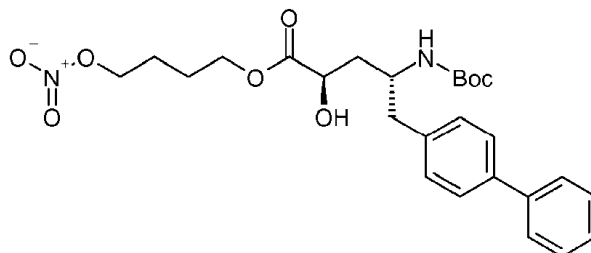
30 Preparación 13

Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-t-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico



35 (2R,4R)-4-Amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxipentanoico éster etílico del ácido (2,0 g, 6,4 mmol) se combinó con dicarbonato de di-*t*-butilo (1,8 g, 8,3 mmol) en DCM (40 ml, 600 mmol). Se añadió DIPEA (13,9 ml, 79,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (un 10 - 95 % de EtOAc en hexanos con un 0,01 % de Et₃N) y las fracciones limpias se concentraron y se añadieron a LiOH monohidrato (2,1 g, 51,0 mmol) en agua (10 ml) y MeOH
 40 (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró parcialmente, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 M a pH ~ 4. El producto se retiró por precipitación. El sólido se filtró, se lavó con agua y se liofilizó para producir el compuesto del título (2,0 g).

Preparación 14

Éster 4-nitrooxibutílico del ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico

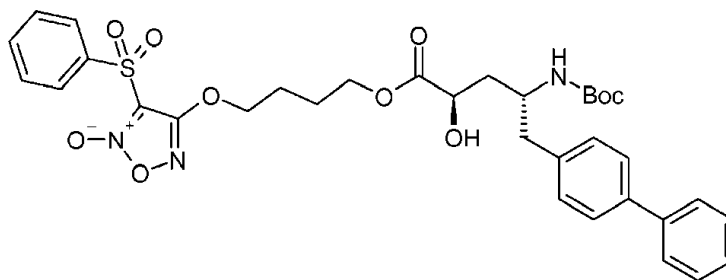
5

Ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (30 mg, 78 μ mol), HOBt (63 mg, 470 μ mol) y EDCI (83 μ l, 470 μ mol) se disolvieron en DCM. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 4-nitrooxibutan-1-ol (84,1 mg, 623 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y la reacción se supervisó para determinar su compleción (~ 30 minutos). La mezcla se agitó durante 2 horas más y a continuación se dejó abierta para que se secase. El producto a continuación se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim; un 35 - 95 % de MeCN en agua con un 0,05 % de TFA) para producir el compuesto del título (18 mg).

10

Preparación 15

15

Éster 4-(4-bencenosulfonil-5-oxifurazan-3-iloxi)butílico del ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico

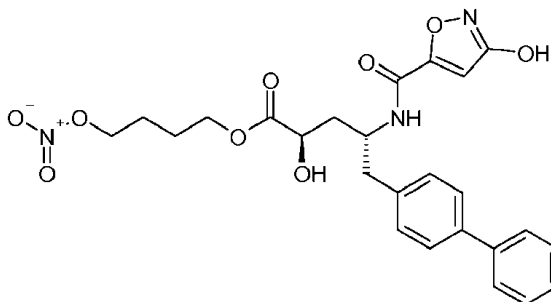
20

Ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (30 mg, 78 μ mol), HOBt (63 mg, 470 μ mol) y EDCI (83 μ l, 470 μ mol) se disolvieron en DCM. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 4-(4-bencenosulfonil-5-oxifurazan-3-iloxi)butan-1-ol (196 mg, 623 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y la reacción se supervisó para determinar su compleción (~ 30 minutos). La mezcla se agitó durante 2 horas más y a continuación se dejó abierta para que se secase. El producto a continuación se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim; un 35 - 95 % de MeCN en agua con un 0,05 % de TFA) para producir el compuesto del título (20 mg).

25

Ejemplo 1

30

Éster 4-nitrooxibutílico del ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico

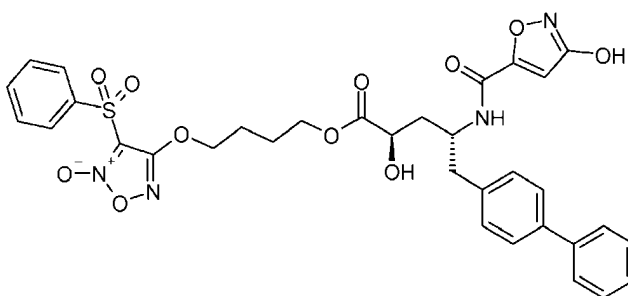
A una solución de éster 4-nitrooxibutílico del ácido (2*R*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,1 mmol) en MeCN (6 ml, 100 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (249 μ l, 995 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado (~ 3 horas), a continuación se concentró para producir el compuesto desprotegido.

35

Ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (16,7 mg, 129 μmol) se combinó con HATU (49,2 mg, 129 μmol) y DMF (1 ml), y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron a continuación DIPEA (52 μl , 298 μmol) y el compuesto desprotegido a partir de la etapa previa, y la mezcla resultante se agitó y se supervisó para determinar su compleción (~ 30 minutos). La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim; un 25 - 95 % de MeCN en agua con un 0,05 % de TFA). Las fracciones limpias se recogieron y se liofilizaron para producir el compuesto del título (30 mg, un 95 % de pureza). MS m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9$, 514,17; hallado 514,6.

Ejemplo 2

Éster 4-(4-bencenosulfonil-5-oxifurazan-3-iloxi)butílico del ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-[(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)amino]pentanoico

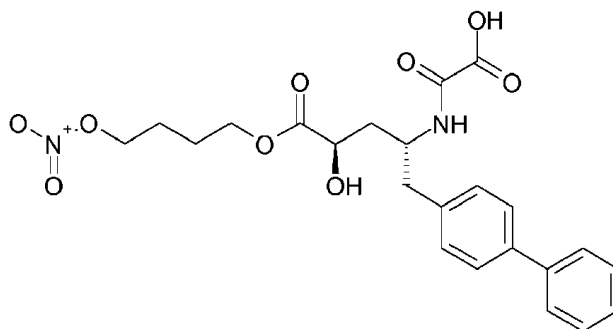


A una solución de éster 4-(4-bencenosulfonil-5-oxifurazan-3-iloxi)butílico del ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (68 mg, 0,1 mmol) en MeCN (6 ml, 100 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (249 μl , 995 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado (~ 3 horas), a continuación se concentró para producir el compuesto desprotegido.

Ácido 3-hidroxiisoxazol-5-carboxílico (16,7 mg, 129 μmol) se combinó con HATU (49,2 mg, 129 μmol) y DMF (1 ml), y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron a continuación DIPEA (52 μl , 298 μmol) y el compuesto desprotegido a partir de la etapa previa, y la mezcla resultante se agitó y se supervisó para determinar su compleción (~ 30 minutos). La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim; un 25 - 95 % de MeCN en agua con un 0,05 % de TFA). Las fracciones limpias se recogieron y se liofilizaron para producir el compuesto del título (48 mg, un 95 % de pureza). MS m/z $[M + H]^+$ calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$, 693,18; hallado 693,4.

Ejemplo 3

Éster 4-nitrooxibutílico del ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-4-(oxalilamino)-pentanoico

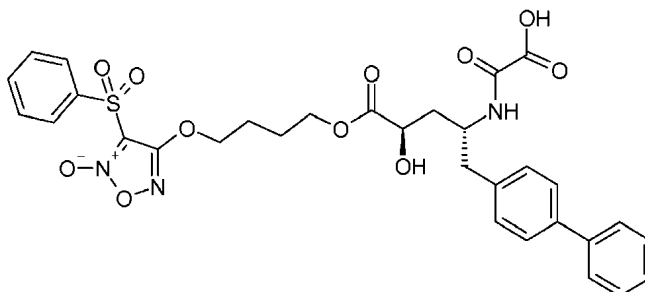


A una solución de éster 4-nitrooxibutílico del ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (50 mg, 0,1 mmol) en MeCN (6 ml, 100 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (249 μl , 995 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado (~ 3 horas), a continuación se concentró para producir el compuesto desprotegido.

Cloruro de oxalilo (12,6 μl , 149 μmol) se combinó con DCM (1 ml, 20 mmol) y alcohol *t*-butílico (14,3 μl , 149 μmol), y se agitó durante 10 minutos. Esta solución a continuación se añadió gota a gota a una suspensión del compuesto desprotegido a partir de la etapa previa en DCM (2 ml) y Et_3N (41,6 μl , 298 μmol). La mezcla resultante se agitó y se supervisó para determinar su compleción (~ 20 minutos). La mezcla se secó y se añadió MeCN (2 ml, 30 mmol) y HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmol). La reacción se agitó y se supervisó para determinar su compleción (~ 3 horas). La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del

título (5,5 mg, un 95 % de pureza). MS m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{23}H_{26}N_2O_9$, 475,16; hallado 475,2.

Ejemplo 4

5 Éster 4-(4-bencenosulfonil-5-oxifurazan-3-iloxi)butílico del ácido (2R,4R)-5-Bifenil-4-il-2-hidroxi-4-(oxalilamino)-pentanoico

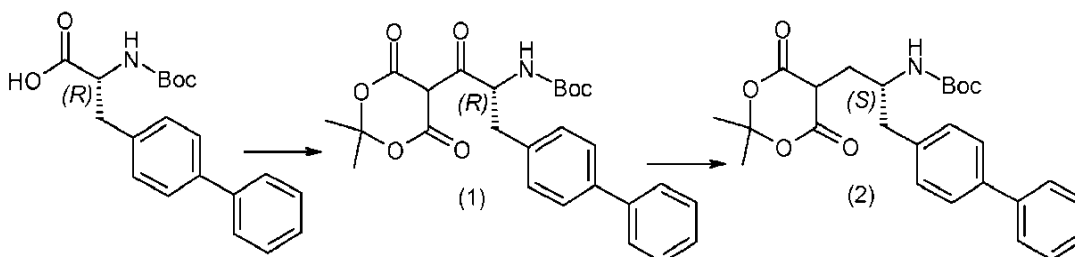
10 A una solución de éster 4-(4-bencenosulfonil-5-oxifurazan-3-iloxi)butílico del ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroxipentanoico (68 mg, 0,1 mmol) en MeCN (6 ml, 100 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (249 μ l, 995 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado (~ 3 horas), a continuación se concentró para producir el compuesto desprotegido.

15 Cloruro de oxalilo (12,6 μ l, 149 μ mol) se combinó con DCM (1 ml, 20 mmol) y alcohol *t*-butílico (14,3 μ l, 149 μ mol), y se agitó durante 10 minutos. Esta solución a continuación se añadió gota a gota a una suspensión del compuesto desprotegido a partir de la etapa previa en DCM (2 ml) y Et₃N (41,6 μ l, 298 μ mol). La mezcla resultante se agitó y se supervisó para determinar su compleción (~ 20 minutos). La mezcla se secó y se añadió MeCN (2 ml, 30 mmol) y HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmol). La reacción se agitó y se supervisó para determinar su compleción (~ 3 horas).

20 La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (5,1 mg, un 95 % de pureza). MS m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{31}H_{31}N_3O_{11}S$, 654,17; hallado 654,4.

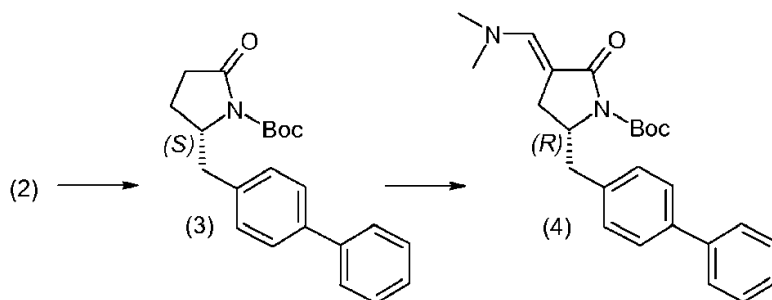
Se pueden preparar compuestos adicionales de la invención usando los siguientes materiales de partida:

25 Preparación 16

Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-hidroximetilpentanoico

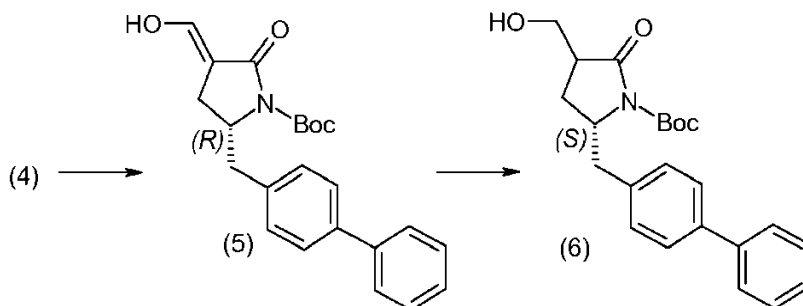
30 A una solución de ácido (R)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilaminopropiónico (50 g, 146 mmol), ácido de Meldrum (23,3 g, 161 mmol) y DMAP (27,8 g, 227 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC (33,3 g, 161 mmol) en DCM anhidro (200 ml) durante 1 hora a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante lo cual precipitaron unos cristales diminutos de dicitclohexilurea. Después de la filtración, la mezcla se lavó con un 5 % de KHSO₄ (4 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml), a continuación se secó con refrigeración con MgSO₄ durante una noche. La solución se evaporó para producir el producto en bruto (1) (68 g, sólido de color amarillo claro). LC-MS: $[M + Na]$: 490, $[2M + Na]$: 957.

40 A una solución del producto en bruto (1) (68 g, 147 mmol) en DCM anhidro (1 l) se añadió AcOH (96,7 g, 1,6 mol) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió NaBH₄ (13,9 g, 366 mmol) en porciones pequeñas durante 1 hora. Después de agitar durante 1 hora más a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La capa 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 evaporó para producir el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para producir el compuesto (2) (46 g, sólido de color amarillo claro). LC-MS: $[M + Na]$: 476, $[2M + Na]$: 929.



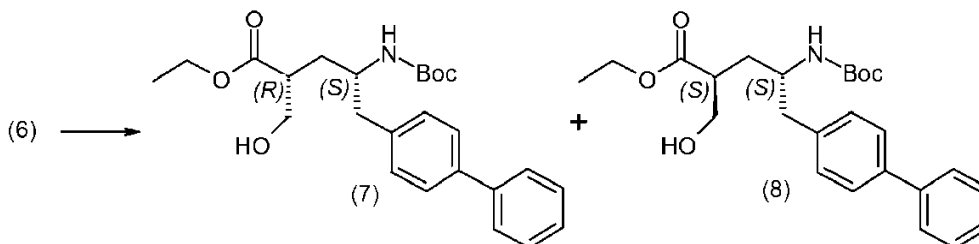
Una solución del compuesto (2) (46 g, 101 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexanos : EtOAc = 10 : 1) para producir el compuesto (3) (27 g, sólido de color amarillo claro). LC-MS: [M + Na]: 374, [2M + Na]: 725; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 - 7,62 (m, 4H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,27 - 3,89 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 1,66 (s, 9H).

Una mezcla del compuesto (3) (27 g, 77 mmol) y *t*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina (40,3 g, 231 mmol) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a 80 °C, la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para producir el compuesto en bruto (4) (29,7 g, aceite de color amarillo claro). LC-MS: [M + H]: 425, [2M + H]: 835.



A una solución del compuesto en bruto (4) (29,7 g, 73 mmol) en THF (200 ml) se añadió HCl 1 M (81 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó con NaHCO_3 acuoso saturado a pH 7. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto en bruto (5) (29,4 g, aceite de color amarillo). LC-MS: [M + Na]: 402, [2M + Na]: 781.

A una solución del compuesto (5) (29,4 g, 77 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió EtOH anhidro (30 ml) y AcOH (92,5 g, 1,5 mol) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió NaBH_3CN (19,4 g, 308 mmol) en porciones pequeñas durante 1 hora. Después de agitar durante una hora más a -5 °C, la mezcla se ajustó con NaHCO_3 acuoso saturado a pH 7. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para producir el compuesto (6) (11,2 g, sólido de color amarillo claro). LC-MS: [M + Na]: 404, [2M + Na]: 785.

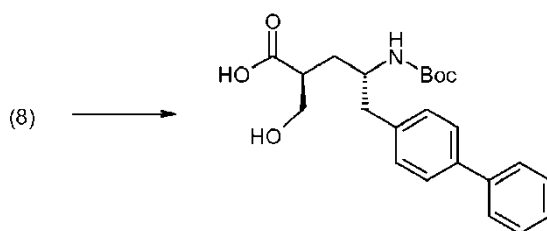


A una solución del compuesto (6) (11,2 g, 29 mmol) en EtOH anhidro (500 ml) se añadió K_2CO_3 anhidro (8,0 g, 58 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se

diluyó con agua (150 ml), DCM (200 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para producir el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (hexanos : EtOAc = 5 : 1) para producir los compuestos (7) y (8) (8,3 g, sólido de color amarillo claro).

Compuesto (7): LC-MS: [M + Na] = 450, [2M + Na] = 877; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 - 7,23 (m, 9H), 4,46 - 4,43 (d, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 3H), 2,25 - 2,22 (d, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26 - 1,24 (m, 3H).

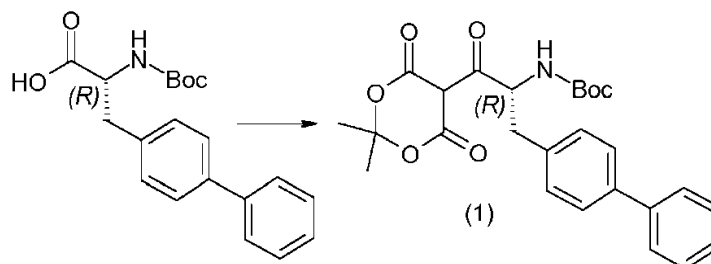
Compuesto (8): LC-MS: [M + Na] = 450, [2M + Na] = 877; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 - 7,55 (m, 4H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 2,83 - 2,81 (d, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,83 - 1,81 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 - 1,25 (m, 3H).



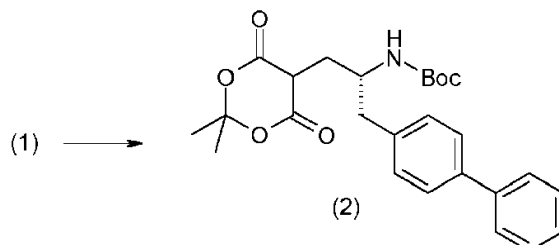
El compuesto (8) (210 mg) se saponificó con LiOH para producir el compuesto del título (1) (120 mg).

Preparación 17

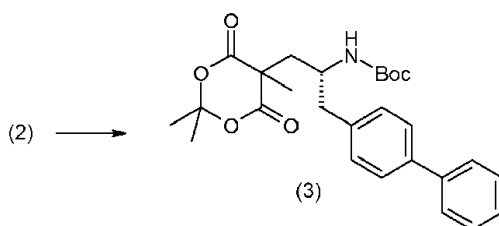
Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-yl-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico



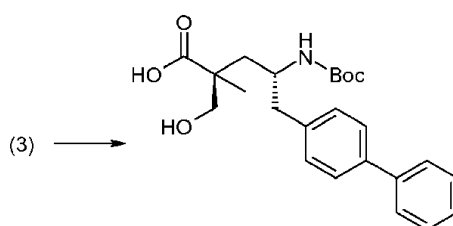
A una solución de ácido (R)-3-bifenil-4-yl-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propiónico (50 g, 146 mmol), ácido de Meldrum (23,3 g, 161 mmol) y DMAP (27,8 g, 227 mmol) en DCM anhidro (500 ml) se añadió una solución de DCC (33,3 g, 161 mmol) en DCM anhidro (200 ml) durante 1 hora a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante lo cual precipitaron unos cristales diminutos de dicitclohexilurea. Después de la filtración, la mezcla se lavó con un 5 % de KHSO₄ (4 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml), a continuación se secó con refrigeración con MgSO₄ durante una noche. La solución se evaporó para producir el compuesto (1) (68 g) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. LC-MS: [M + Na]: 490, [2M + Na]: 957.



A una solución del compuesto en bruto (1) (6,4 g, 14 mmol) en MeCN anhidro (90 ml) se añadió AcOH (8,6 ml) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 30 minutos, a continuación se añadió borohidruro de sodio (1,3 g, 34,5 mmol) en porciones pequeñas a lo largo de 2 horas. Después de agitar durante 1 hora más a -5 °C, se añadió NaCl acuoso saturado y 1,7 M de NaCl en agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml), se secó bajo MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía (5 : 1 heptano : EtOAc) para producir el compuesto (2) (1,1 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.



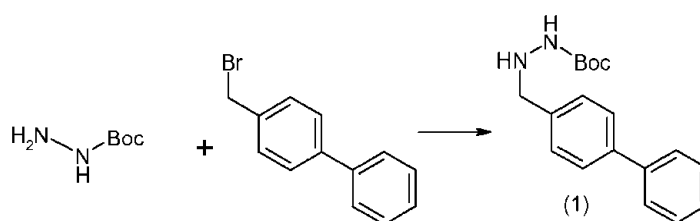
El compuesto (2) (5,0 g, 11 mmol) y K_2CO_3 (1,8 g, 13,2 mmol) se disolvieron en DMF (33,9 ml) y se enfriaron hasta 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (892 μ l) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (23 °C) y se mantuvo durante una noche. Se añadieron NaCl acuoso saturado (35 ml) y EtOAc (35 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc (20 ml). El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío. El filtrado se concentró y se trituró de nuevo con EtOAc para producir el compuesto (3) (3,9 g).



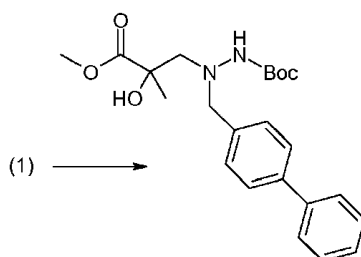
Se purgó agua destilada (140 ml) 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno, a continuación se canuló en un vaso que contenía 0,1 M de dióxido de samario en THF (800 ml), con precaución de no permitir que aire alguno entrara en contacto con la solución. Al tiempo que se mantenía una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución desgasificada del compuesto (3) (3,7 g, 8,0 mmol) y THF (100 ml) por medio de una cánula. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, a continuación se expuso al aire. Se añadieron NaCl acuoso saturado (12 ml), un 10 % de ácido cítrico (6 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación ambas capas se extrajeron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (columna de oro de 330 g, un 50 % de EtOAc con un 0,5 % de AcOH / éter, gradiente) para producir el compuesto del título (1,4 g).

Preparación 18

25 Éster metílico del ácido 3-(N-bifenil-4-ilmetil-N'-t-butoxicarbonilhidrazino)-2-hidroxi-2-metilpropiónico



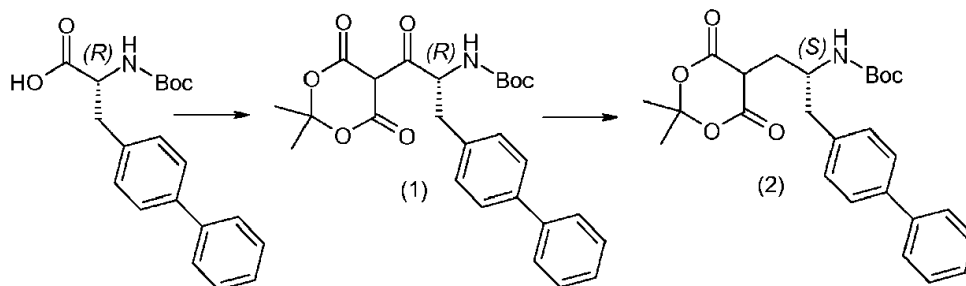
4-(Bromometil)bifenilo (2,00 g, 8,09 mmol) y DIPEA (1,4 ml, 8,1 mmol) se disolvieron en DMF (40,0 ml), a continuación se añadió carbazato de t-butilo (2,1 g, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras la compleción de la reacción, la mezcla se concentró parcialmente, y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 - 60 % de EtOAc / hexanos con un 0,5 % de DIPEA) para producir el compuesto (1) (1,3 g.)



El compuesto (1) (460 mg, 1,5 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (10,0 ml), a continuación se añadió 2-metilglucidato de metilo (180 μ l, 1,7 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. Tras la compleción de la reacción, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa de EtOAc a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el compuesto del título (0,5 g), que se usó sin purificación adicional.

5

Preparación 19

Éster etílico del ácido (R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-metilpentanoico

10

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 una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 8 horas, a continuación se refrigeró durante una noche, durante lo cual precipitaron unos cristales diminutos de dicitclohexilurea. Después de la filtración, la mezcla se lavó con un 5 % de KHSO₄ (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 en bruto (1) en forma de un sólido de color amarillo claro (68 g). LC-MS: [M + Na]: 490, [2M + Na]: 957.

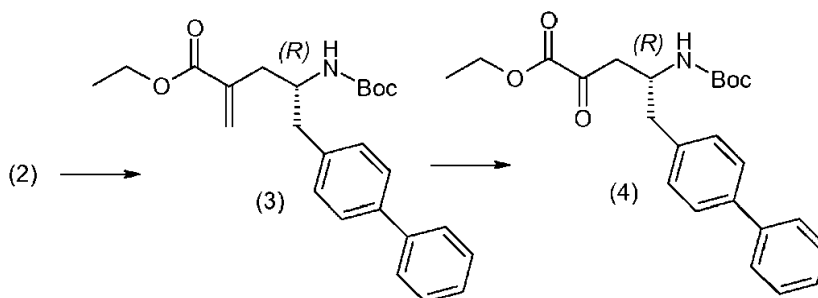
15

20

A una solución del compuesto en bruto (1) (68 g, 0,1 mol) en DCM anhidro (1 l) se añadió AcOH (96,8 g, 1,6 mol) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió NaBH₄ (13,9 g, 0,4 mol) en porciones pequeñas durante 1 hora. Después de agitar a -5 °C durante 1 hora más, se añadió NaCl acuoso saturado (300 ml). La capa 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 (2) en forma de un sólido de color amarillo claro (46 g). LC-MS: [M + Na]: 476, [2M + Na]: 929.

25

30



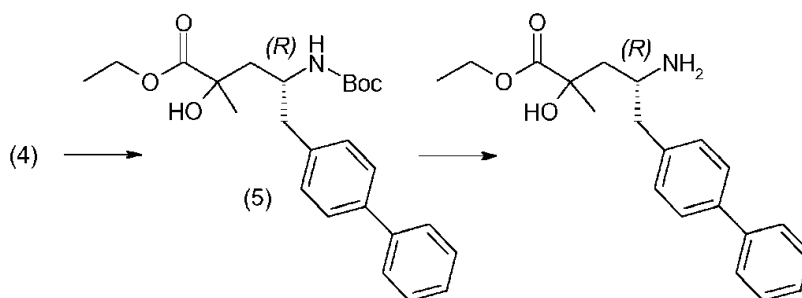
30

A una solución del compuesto (2) (46 g, 0,1 mol) en alcohol butílico terciario (100 ml) se añadió yoduro de dimetilmetilenoamonio (46,3 g, 0,3 mol) a temperatura ambiente en una 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 (3) en forma de un sólido de color amarillo claro (18 g). LC-MS: [M + Na]: 460, [2M + Na]: 897.

35

A una solución del compuesto (3) (18 g, 44 mmol) en acetona (430 ml) y agua (22 ml) se añadió Sudán Rojo como indicador. Se introdujo una atmósfera de ozono en la mezcla a 0 °C hasta que hubo desaparecido el color rojo de Sudán Rojo. Se añadió sulfuro de dimetilo (45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (hexanos : EtOAc = 15 : 1 ~ 7 : 1) para producir el compuesto (4) en forma de un sólido de color amarillo claro (9,5 g). LC-MS: [M + H]: 434, [2M + H]: 845.

40

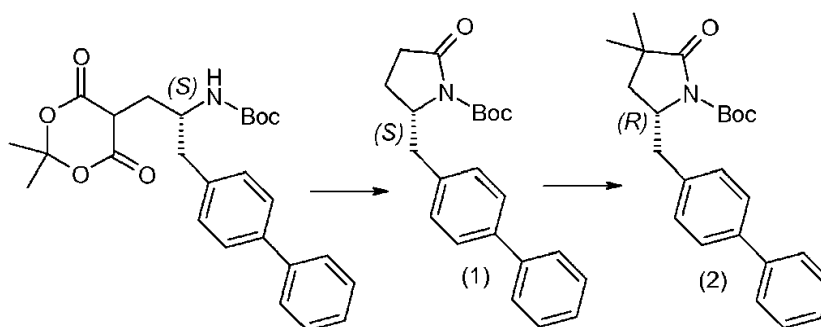


A una solución del compuesto (4) (9,5 g, 23 mmol) en THF anhidro (120 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (9,2 ml, 28 mmol) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas y la reacción se interrumpió a continuación con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 . Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (hexanos : EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1) para producir el compuesto (5) en forma de un aceite (7,9 g). LC-MS: [M + H]: 450, [2M + H]: 877.

Etapa 6: A una solución del compuesto (5) (7,9 g, 18,4 mmol) en DCM anhidro (300 ml) se bombeó una atmósfera de HCl a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se lavó con Et_2O anhidro para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, sal de HCl (5,8 g). LC-MS: [M + H]: 364, [2M + H]: 727. RMN de ^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).

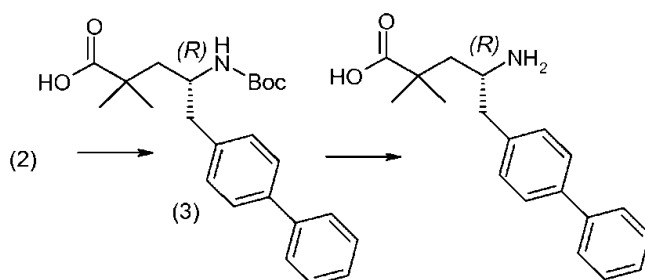
Preparación 20

Éster etílico del ácido (R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2,2-dimetilpentanoico



Una solución de éster t-butilico del ácido [(S)-1-biphenil-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 una 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.

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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, y a continuación se añadió yoduro de metilo (7,5 g, 53 mmol). Después de agitar durante 0,5 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 , 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.

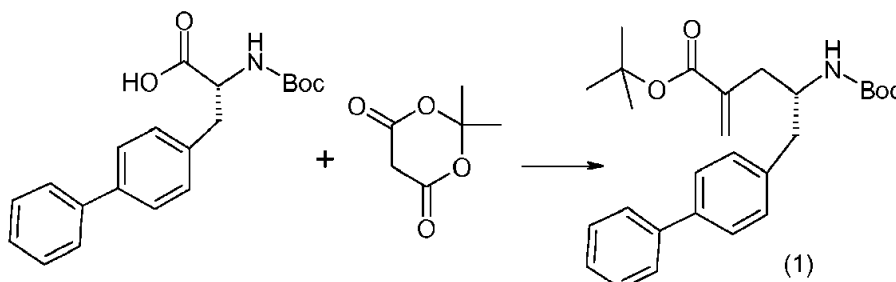


A una solución del compuesto (2) (5,7 g, 15 mmol) en acetona (120 ml) se añadió NaOH 1 M (60 ml, 60 mmol) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua (250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

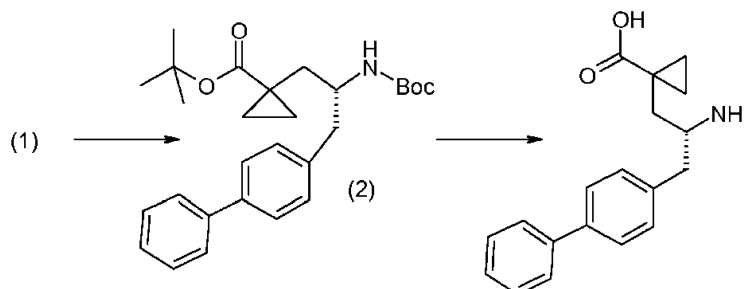
A una solución del compuesto en bruto (3) (5 g, 12,7 mmol) en EtOH anhidro (300 ml) se añadió SOCl₂ (13,4 ml, 190 mmol) a -30 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se lavó con Et₂O anhidro para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, sal de HCl (3,7 g). LC-MS: [M + H]: 326, [2M + H]: 651. RMN de 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).

Preparación 21

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



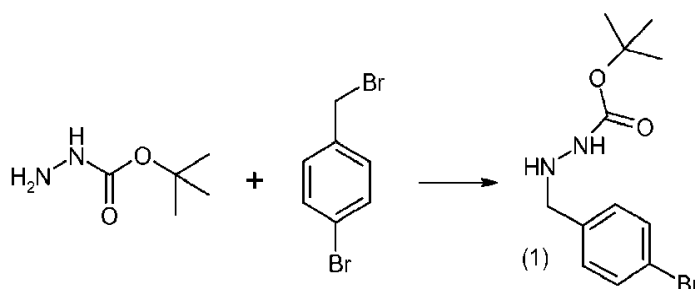
En un matraz que contenía BOC-D-4,4'-bifenilalanina (11,3 g, 33,1 mmol, 1,0 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (6,5 g, 53,0 mmol, 1,6 equiv.), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5,3 g, 36,4 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (100 ml) se añadió 1 M de DCC en DCM (38,1 ml) a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 6 horas y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se lavó con un 10 % de KHSO₄ acuoso (2 x 50 ml), a continuación se secó. La solución se acidificó con AcOH (20 ml) a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (3,1 g, 82,7 mmol, 2,5 equiv.) durante 30 minutos en 3 porciones. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 3 horas, se lavó con agua y se secó, a continuación se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (gradiente de un 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 a continuación se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y un 10 % de KHSO₄ (10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (gradiente de un 0 - 40 % de EtOAc / hexanos) para producir el compuesto (1) (3,3 g).



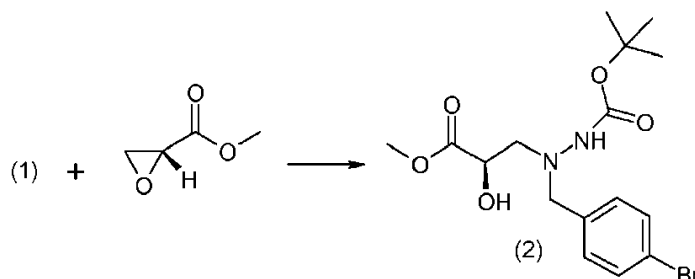
Yoduro de trimetilsufoxonio (2,0 g, 9,2 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilsulfóxido (50 ml) se combinó con NaH (366 mg, 9,2 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esto se añadió el compuesto (1) (3,6 g, 8,3 mmol, 1,0 equiv.) y se disolvió en dimetilsulfóxido (50 ml). La mezcla 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 capa 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 un 0 - 40 % de EtOAc / hexanos) para producir el compuesto (2). 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 azeotropó con tolueno (2 x) para obtener el compuesto del título.

Preparación 22

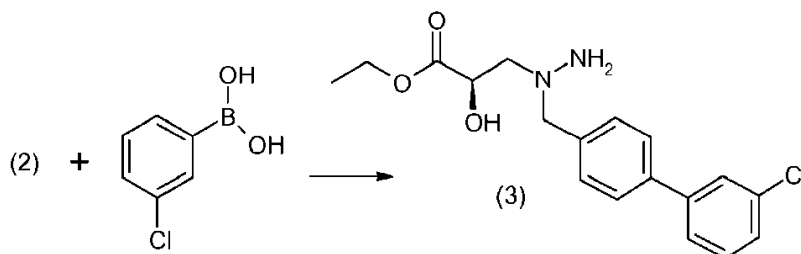
Éster etílico del ácido (R)-3-[N-(3'-clorobifenil-4-ilmetil)hidrazinol-2-hidroxi]propiónico (compuesto 3) y Éster etílico del ácido (R)-3-[N-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-ilmetil)hidrazinol-2-hidroxi]propiónico (compuesto 4)



Se disolvieron bromuro de 4-bromobencilo (5,0 g, 20 mmol) y DIPEA (3,48 ml, 20,0 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió carbazato de t-butilo (7,9 g, 60,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado. La mezcla se concentró parcialmente, a continuación el residuo se repartió entre EtOAc y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa de EtOAc a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto 1 (3,8 g).

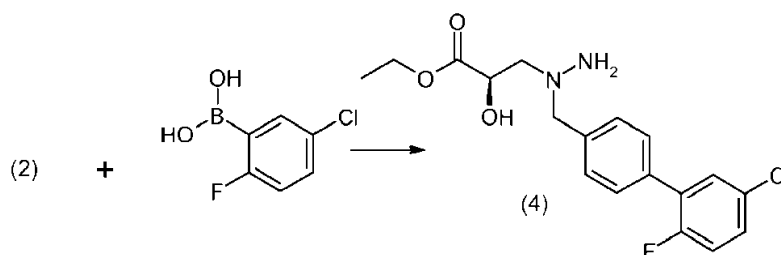


El compuesto 1 (1,9 g, 6,3 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (26,4 ml). Se añadió 2R)-glicidato de metilo ((1,1 ml, 12,6 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C hasta que la reacción se hubo completado (~ 4 días). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir el compuesto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



El compuesto 2 (600 mg, 1 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (419 mg, 2,7 mmol) y K₂CO₃ (617 mg, 4,5 mmol) se combinaron en EtOH (5 ml) y agua (1 ml), seguido de la adición de SilicaCat® Pd (0) (carga de 0,09 mmol/g, 1160 mg, 104 µmol). La mezcla se calentó a 120 °C hasta que la reacción se hubo completado (~ 30 minutos). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeN / AcOH y se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 55 g; gradiente de un 30 - 95 % de MeCN en agua con un 0,1 % de TFA). Las fracciones limpias se recogieron, se concentraron y a continuación se disolvieron en HCl 4 M en dioxano (6 ml) y EtOH (6 ml). La mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se concentró para producir el compuesto 3 (250 mg).



5 Como alternativa, el compuesto 2 (1,0 g, 2,5 mmol), ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (865 mg, 4,96 mmol) y K_2CO_3 (857 mg, 6,2 mmol), se combinaron en EtOH (30 ml, 500 mmol) y agua (8 ml, 400 mmol), seguido de la adición de SilicaCat[®] DPP-Pd (carga 0,28 mmol/g; 886 mg, 248 μ mol). La mezcla se calentó a 90 °C hasta que la reacción se
 10 hubo completado (2 horas). El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró y se purificó (columna de cromatografía de fase inversa Interchim; un 30 - 95 % de MeCN en agua con un 0,5 % de TFA). Las fracciones limpias se recogieron, se liofilizaron y se combinaron con HCl 4 M en dioxano (8 ml, 30 mmol) y EtOH (10 ml, 200 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado (7 horas). La mezcla se concentró para producir un aceite, que se agitó en éter con unas pocas gotas de EtOH durante una
 15 noche. El precipitado se retiró por filtración y se aclaró con éter para producir el compuesto 4 (140 mg).

Ensayo 1

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

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

Extracción de actividad de NEP de riñones de rata

25 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
 30 usando una trituradora de tejido manual Politron. 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
 35 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.

Ensayos de inhibición enzimática

40 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 y col. (1997) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30: 1157 - 62; Anaspec, San Jose, CA) y Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo y col. (2000) *Biochemistry* 39: 8519 - 8525; Bachem, Torrance, CA) en los ensayos de NEP y ACE, respectivamente.

45 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 μ M en Tampón de Ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, monolaurato de polietilenglicol sorbitán al 0,01 % (Tween-20), $ZnSO_4$ 10 μ M; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01 %, $ZnSO_4$ 1 μ M). Las respectivas enzimas se usaron en concentraciones que dieron como resultado la proteólisis cuantitativa de sustrato 1 μ M después de 20 minutos a 37 °C.
 50

55 Los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en un intervalo de concentraciones de 10 μ M 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).

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):

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

en 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.

- 10 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, observando, no obstante, que estos valores se pueden ver afectados por hidrólisis en las condiciones de ensayo y, por lo tanto, son aproximaciones de la actividad.

Ej.	pK_i
1	7,0 - 7,5
2	7,0 - 7,5
3	6,0 - 6,5
4	6,0 - 6,5

15 Ensayo 2

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

- 20 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 AngI (1,0 μ g/kg, para la actividad inhibidora de ACE) con una separación de 15 minutos. 15 minutos después de la segunda dosis de AngI, 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 μ g/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 AngI. 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 la respuesta presora a AngI. La inhibición de NEP se evalúa por cuantificación de la potenciación de elevación inducida por ANP en la producción de cGMP urinario.

40 Ensayo 3

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

- 45 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., EE. UU.). 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 soporte lógico 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 4

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

- 5 Se permite a ratas CD (macho, adultas, 200 - 300 gramos, Charles River Laboratory, EE. UU.) 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.
- 10 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.

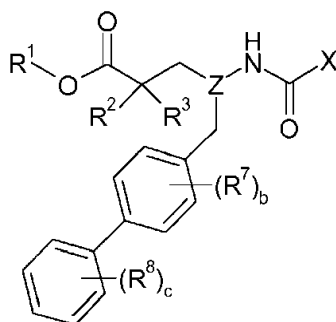
15 Ensayo 5

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

- 20 Se permite a ratas macho sensibles a sal de Dahl (Dahl/SS, 6 - 7 semanas de edad de Charles River Laboratory, EE. UU.) 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, EE. UU.) 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.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



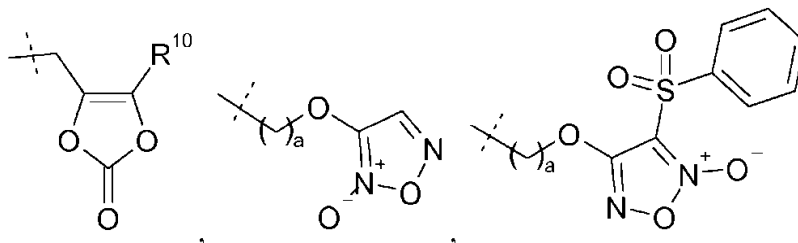
5

(I)

en donde:

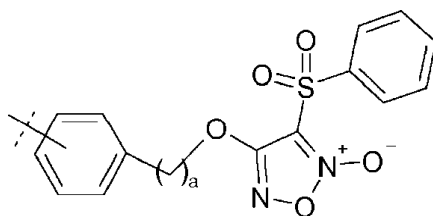
10

R¹ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1 o 2 grupos -ONO₂, -CH₂O-R¹⁰, -alquilenos C₁₋₆-OCH₂-CH(ONO₂)-alquilo C₁₋₆, -fenileno-R¹⁰, -alquilenos C₁₋₆-SO₂NH(OH),



15

y



20

R¹⁰ es -alquilo C₂₋₁₀ sustituido con 1 o 2 grupos -ONO₂; y

a es un número entero de 2 - 5;

R² se selecciona de entre -OH, -CH₂OH, -OP(O)(OH)₂ y -CH₂OP(O)(OH)₂; y R³ se selecciona de entre H y -CH₃; o R² se toma junto con R³ para formar -CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-; o

R² y R³ son ambos -CH₃;

Z es -CH- o -N-;

25

X es -COOR⁴ o -heteroarilo C₁₋₉ sustituido con R⁵ y R⁶;

R⁵ está ausente o se selecciona de entre H; halo; -alquilenos C₀₋₅-OH; -NH₂; -alquilo C₁₋₆; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₇; -alquilenos C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆; -C(O)H; -C(O)-alquilo C₁₋₆; -alquilenos C₀₋₁-COOR⁵⁰; -C(O)NR⁵¹R⁵²; -NHC(O)R⁵³; =O; -NO₂; -C(CH₃)=N(OH); fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de entre

30

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 R⁵, cuando se encuentra presente, está unido a un átomo de carbono; en donde R⁵¹ y R⁵² se seleccionan de forma independiente de entre

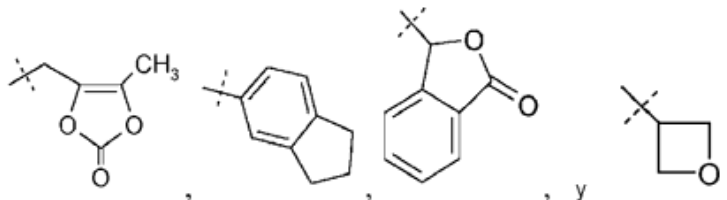
35

H, -alquilo C₁₋₆, -CH₂COOH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -alquilenos C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₂-imidazolilo; o R⁵¹ y R⁵² se toman juntos para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halo, -OH, -COOH o -CONH₂; y opcionalmente, conteniendo un átomo de oxígeno en el anillo; y R⁵³ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆; -alquilenos C₀₋₁-O-alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con halo u -OCH₃; y -heteroarilo C₁₋₉;

R⁶ está ausente o se selecciona de entre H; -OH; -alquilo C₁₋₆; -alquilenos C₁₋₂-COOR⁶⁰; -CH₂OC(O)CH(R⁶¹)NH₂; -OCH₂OC(O)CH(R⁶¹)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, -COOR⁶⁰, -OCH₃, -OCF₃ y -SCF₃; y R⁶, cuando se encuentra presente, está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno; en donde R⁶¹ se selecciona de entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo;

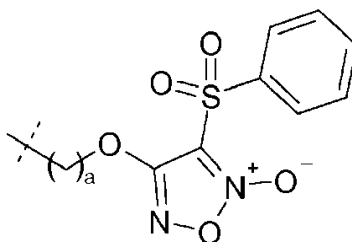
5 R⁴, R⁵⁰ y R⁶⁰ se seleccionan de forma independiente de entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilenilo C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -alquilenilo C₁₋₃-heteroarilo C₁₋₉, -cicloalquilo C₃₋₇, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilenilo C₁₋₆-OC(O)R⁴⁰, -alquilenilo C₁₋₆-NR⁴¹R⁴², -alquilenilo C₁₋₆-C(O)R⁴³, -alquilenilo C₀₋₆-morfolinilo, -alquilenilo C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



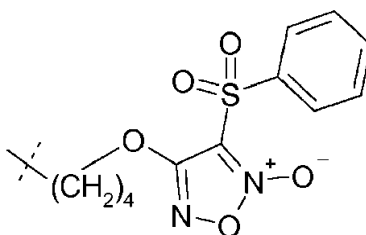
10 en donde R⁴⁰ se selecciona de entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, -O-fenilo, -NR⁴¹R⁴², -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ y -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R⁴¹ y R⁴² se seleccionan de forma independiente de entre H, -alquilo C₁₋₆ y bencilo; o R⁴¹ y R⁴² se toman juntos como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; y R⁴³ se selecciona de entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR⁴¹R⁴²; b es 0 o 1; R⁷ se selecciona de entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;

15 c es 0 o un número entero de 1 a 3; cada R⁸ se selecciona de forma independiente de entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃; y en donde cada grupo alquilo en X está opcionalmente sustituido con de 1 a 8 átomos de flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es -alquilo C₁₋₁₀ sustituido con 1 o 2 grupos -ONO₂, o en donde R¹ es:



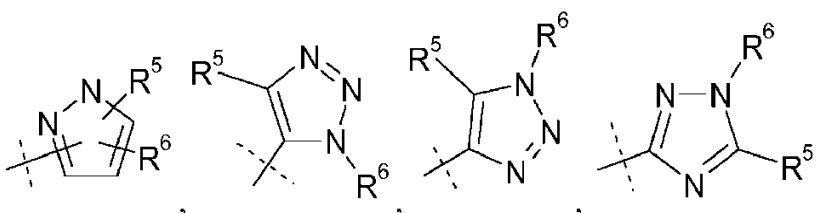
25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es -(CH₂)₄(ONO₂) o R¹ es:

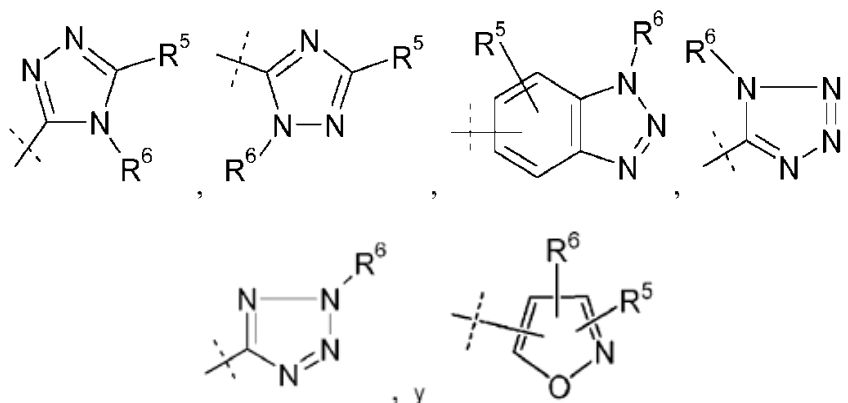


30 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es -OH y R³ es H; o en donde R² es -CH₂OH y R³ es -CH₃.

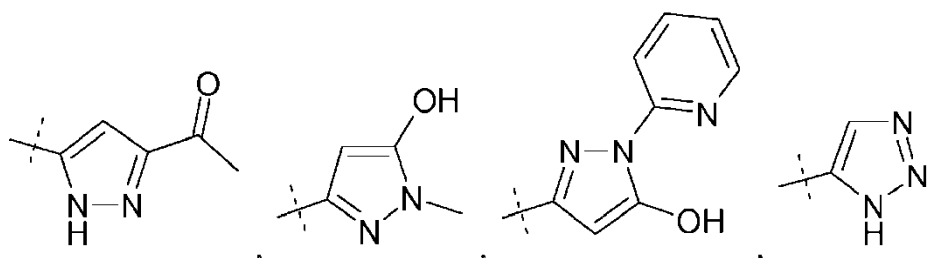
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X se selecciona de entre -COOR⁴, pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, furano, pirrol, tetrazol, pirazina, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, piridilimidazol y piridiltriazol.

35 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde X se selecciona de entre -COOR⁴,

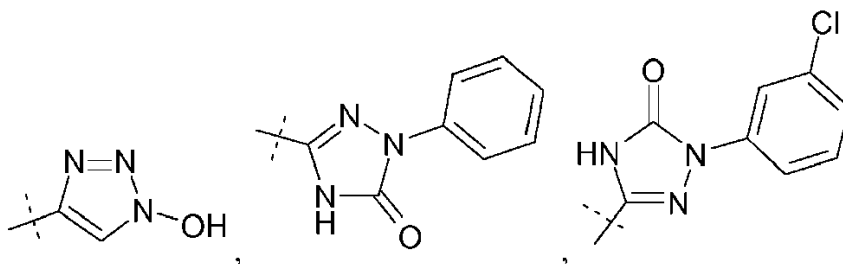




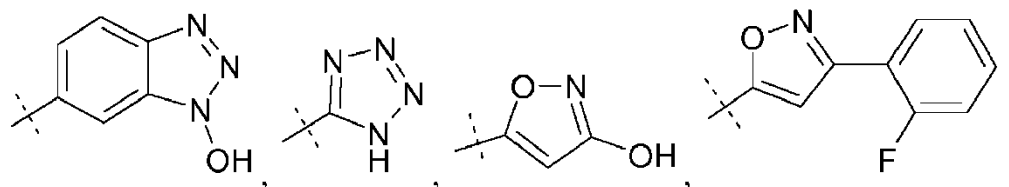
5 7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde X es $-\text{COOR}^4$ y R^4 es H; o en donde X se selecciona de entre $-\text{COOH}$,



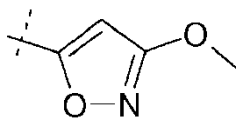
10



15



y



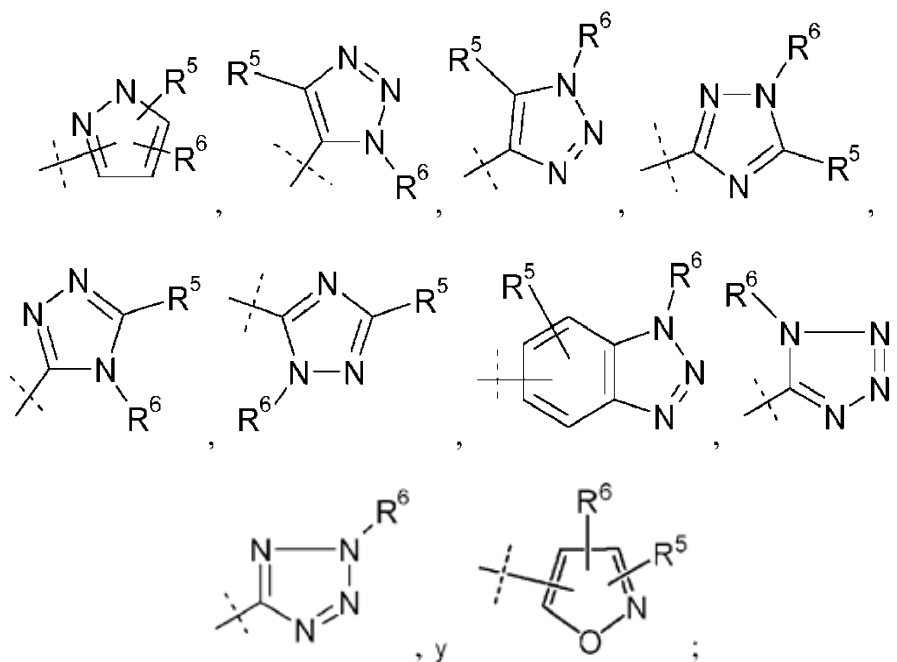
20

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^5 está ausente o se selecciona de entre H, -alquileo $\text{C}_{0-5}\text{-OH}$, -alquileo $\text{C}_{0-2}\text{-O-alquilo C}_{1-6}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alquilo C}_{1-6}$, $=\text{O}$ y fenilo sustituido con un halo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^6 se selecciona de entre H, $-\text{OH}$, -alquilo C_{1-6} , piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con un halo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde b es 0 o b es 1 y R^7 es 3'-cloro; o en donde c es 0, o c es 1 y R^8 es 3'-cloro, o c es 2 y R^8 es 2'-flúor, 5'-cloro o 2',5'-dicloro.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es $-\text{OH}$ y R^3 es H, o R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ y R^3 es $-\text{CH}_3$; X se selecciona de entre $-\text{COOR}^4$,

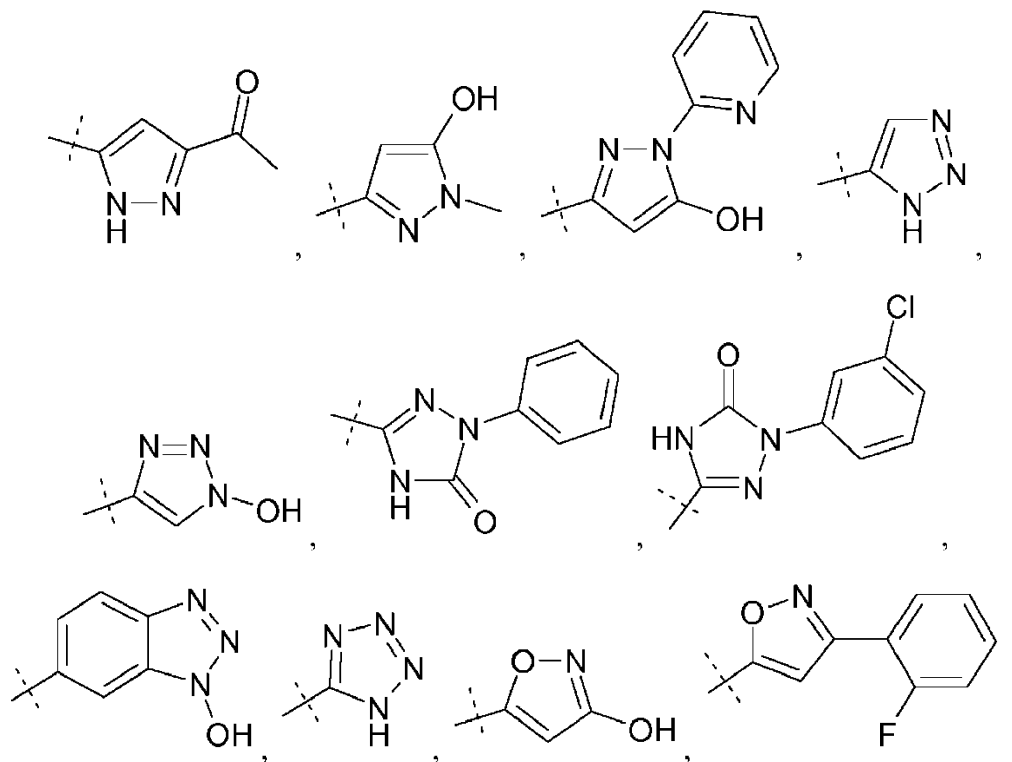


5

R⁵ está ausente o se selecciona de entre H, -alquileo C₀₋₅-OH, -alquileo C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, =O y fenilo sustituido con un halo; R⁶ se selecciona de entre H, -OH, -alquilo C₁₋₆, piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con un halo; b es 0 o b es 1 y R⁷ es 3'-cloro; y c es 0, o c es 1 y R⁸ es 3'-cloro, o c es 2 y R⁸ es 2'-flúor, 5'-cloro o 2',5'-dicloro.

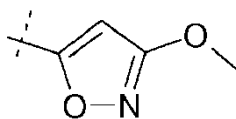
10

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde X se selecciona de entre -COOH,



15

20 y



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y que opcionalmente comprende además un agente terapéutico seleccionado de 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 antidiabéticos, agentes antidiarréicos, 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.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor AT_1 .
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en terapia.
16. Un compuesto según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal.