

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 883**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 213/79</b>	(2006.01)	<b>C07C 233/87</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/80</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/327</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/81</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/82</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/333</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/22</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/155</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/26</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/56</b>	(2006.01)
<b>C07D 333/38</b>	(2006.01)		
<b>C07D 233/61</b>	(2006.01)		
<b>C07C 231/02</b>	(2006.01)		
<b>C07D 257/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/US2012/038517**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12166389**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12724046 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2714648**

54 Título: **Inhibidores de neprilisina**

30 Prioridad:

**31.05.2011 US 201161491746 P**

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

**20.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FLEURY, MELISSA;  
GENDRON, ROLAND;  
HUGHES, ADAM, D. y  
SCHMIDT, JANE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 642 883 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

## 5 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCIÓN

## ÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos con acción inhibitoria de la neprilisina. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que llevan tales compuestos y a procesos y productos intermedios para prepararlos. Se revelan métodos de uso de dichos compuestos para tratar enfermedades como hipertensión, fallo cardíaco, hipertensión pulmonar y enfermedad renal.

## 15 ESTADO TÉCNICO

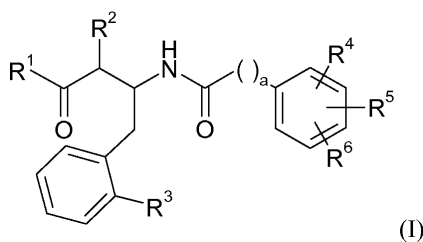
La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP) es una metalopeptidasa  $Zn^{2+}$  unida a la membrana endotelial, que se encuentra en muchos órganos y tejidos, incluyendo el cerebro, los riñones, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y el sistema vascular periférico. La NEP degrada e inactiva varios péptidos endógenos, tales como encefalinas, bradiquinina circulante, péptidos de angiotensina y péptidos natriuréticos, de los cuales estos últimos tienen varios efectos, incluyendo, por ejemplo, la vasodilatación y la natriuresis/diuresis, así como la inhibición de la hipertrofia cardíaca y de la fibrosis ventricular. Por consiguiente la NEP juega un papel importante en la homeostasis de la presión sanguínea y en la salud cardiovascular.

25 Como potenciales agentes terapéuticos se han estudiado inhibidores de NEP tales como el tiorfán, el candoxatril y el candoxatrilato. Asimismo se conocen ciertos compuestos que inhiben tanto la NEP como el enzima convertidor de angiotensina-I (ECA), incluyendo omapatrilato, gempatrilato y sampatrilato. Conocidos como inhibidores de la vasopeptidasa, esta última clase de compuestos está descrita en Robl y otros (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677.

## 30 RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos que han demostrado poseer acción inhibitoria del enzima neprilisina (NEP). Por lo tanto es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión y el fallo cardíaco.

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



40 donde:

$R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ;

$R^2$  es H o  $-OR^{20}$ ;

$R^3$  se elige entre Cl, F,  $-CH_3$ , y  $-CF_3$ ;

$( )_a$  representa  $(CH_2)_a$  y a es 0 o un número entero de 1 a 3;

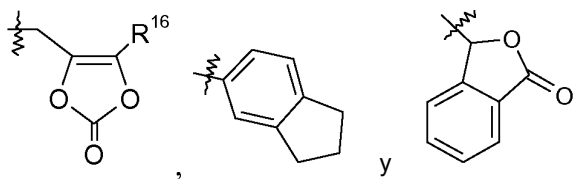
45  $R^4$  se elige entre -alquilo  $C_{1-6}$ ; -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; -alquilen  $C_{0-2}-COOR^{40}$ ;  $-NR^{41}R^{42}$ ;  $-NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ;  $-NHC(O)R^{43}$ ;  $-NHC(O)NH-R^{44}$ ; fenilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{0-1}-COOR^{40}$ ;  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(O)NR^{41}R^{42}$  y tetrazol; y -alquilen  $C_{0-2}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$  o un -alquilen  $C_{0-2}$ -heterociclo  $C_{3-5}$  parcialmente insaturado, ambos sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos elegidos independientemente entre halo,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-CHO$ , -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-CF_3$ , y  $-COOR^{40}$ ;

50  $R^5$  se elige entre H, halo,  $-OH$ , -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, y morfolino;

$R^6$  es H o halo;

$R^{10}$  y  $R^{40}$  se eligen independientemente entre H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-3}$ -arilo  $C_{6-10}$ , -alquilen  $C_{1-3}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$ , -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ , -alquilen  $C_{1-6}-OC(O)R^{13}$ , -alquilen  $C_{1-6}-NR^{14}R^{15}$ , -alquilen  $C_{1-6}-C(O)R^{17}$ , -alquilen  $C_{0-6}$ -morfolina, -alquilen  $C_{1-6}-SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

55



5 R<sup>13</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, -O-fenilo, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y  
 conjuntamente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se eligen independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son  
 10 R<sup>17</sup> se elige entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-bencilo y -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>16</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>; y  
 R<sup>20</sup> es H o junto con R<sup>10</sup> forma -CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>- o junto con R<sup>60</sup> forma -C(O)-; R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se eligen independientemente  
 entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> forman conjuntamente =O;  
 15 R<sup>43</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y piridina;  
 R<sup>44</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y tiofen-COOR<sup>40</sup>, donde el tiofen está sustituido  
 opcionalmente con CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>60</sup> se elige entre H, -OH, -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; R<sup>61</sup> se elige entre H,  
 -alquilo C<sub>1-6</sub>, -arilo C<sub>6-10</sub>, -OCH<sub>2</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -CH<sub>2</sub>O-arilo C<sub>6-10</sub> y -NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>;  
 20 R<sup>70</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y -C(O)R<sup>71</sup>; R<sup>71</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -arilo C<sub>6-10</sub> y  
 -heteroarilo C<sub>1-9</sub>;  
 R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son independientemente H o -alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo  
 farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención. Estas composiciones pueden contener  
 opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por tanto, en otro aspecto más de la presente invención una composición  
 farmacéutica incluye un compuesto de la presente invención como primer agente terapéutico, uno o más agentes  
 25 terapéuticos secundarios y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la presente invención se  
 refiere a una combinación de agentes activos que incluye un compuesto de la presente invención y un segundo  
 agente terapéutico. El compuesto de la presente invención se puede formular junto con el o los agentes adicionales  
 o separado de ellos. Cuando se formula separadamente puede incluirse un vehículo farmacéuticamente aceptable  
 con el o los agentes adicionales. Así, otro aspecto más de la presente invención se refiere a una combinación de  
 30 composiciones farmacéuticas que comprende: una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de  
 la presente invención y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable y una segunda composición farmacéutica  
 que incluye un segundo agente terapéutico y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la  
 presente invención se refiere a un kit que contiene dichas composiciones farmacéuticas, en el cual, por ejemplo, la  
 primera y la segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

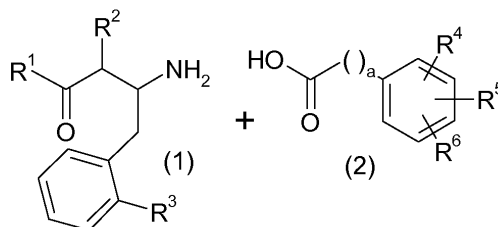
35 Los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitoria del enzima NEP y por lo tanto es de esperar que  
 sean útiles como agentes terapéuticos para los pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el  
 enzima NEP o incrementando los niveles de sus substratos peptídicos. Así, la presente invención es aplicable a un  
 método para pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el enzima NEP y que consiste en  
 administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La  
 40 presente invención también es aplicable a un método para tratar la hipertensión, el fallo cardíaco o la enfermedad  
 renal, que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la  
 presente invención. Asimismo, la presente invención es aplicable a un método para inhibir un enzima NEP en un  
 mamífero, que consiste en administrarle una cantidad de un compuesto de la presente invención inhibitoria del  
 enzima NEP.

45 Como los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitoria de la NEP, también son valiosos como  
 herramientas de investigación. Por tanto la presente invención es aplicable a un método de uso de un compuesto de  
 la presente invención como herramienta de investigación, que consiste en llevar a cabo un ensayo biológico en el  
 cual se utilice un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden  
 emplear para evaluar nuevos compuestos químicos. Así, la presente invención también es aplicable a un método de  
 50 evaluación de un compuesto sometido a un ensayo biológico, que consiste en: (a) realizar un ensayo biológico con  
 un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un  
 compuesto de la presente invención para proporcionar un segundo valor de ensayo, efectuando la etapa (a) antes o  
 después de la etapa (b) o simultáneamente con ella; y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el  
 segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de inhibición del  
 55 enzima NEP. Además la presente invención es aplicable a un método de estudio de un sistema o de una muestra  
 biológica que contiene un enzima NEP, el cual consiste en: (a) poner en contacto el sistema o la muestra biológica  
 con un compuesto de la presente invención y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o  
 en la muestra biológica.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a procesos y a productos intermedios útiles para preparar los compuestos de la presente invención; también se revelan productos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención. Así, otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de la fórmula I, que incluye las etapas de:

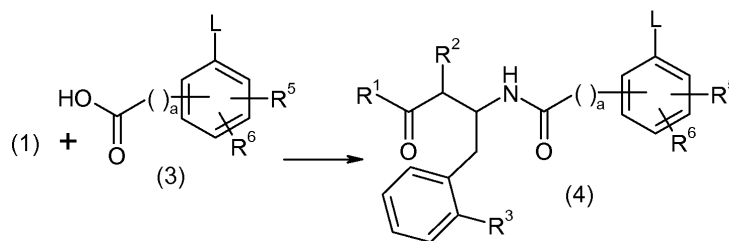
5

(a) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 2:



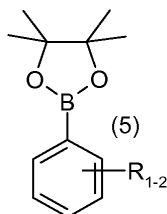
10

o  
(b) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 3 para formar el compuesto 4:



15

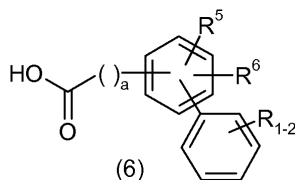
donde L es un grupo saliente (p.ej. halo), y hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto 5:



20

mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, donde cada R se elige independientemente entre halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> y tetrazol; o

(c) hacer reaccionar el compuesto 3 con el compuesto 5 para formar el compuesto 6 mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio:



25

y acoplar el compuesto 6 con el compuesto 1; y

(d) desproteger opcionalmente el producto de la etapa (a) o (b) o (c) para producir un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, a, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se han definido para la fórmula I. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I, que consiste en poner en contacto un compuesto de la fórmula I en forma de ácido o base libre con una base o con un ácido farmacéuticamente aceptables. En otros aspectos la presente invención se refiere a productos preparados por cualquiera de los procesos anteriormente descritos, así como a nuevos productos intermedios empleados en tales procesos. En un aspecto de la presente invención los nuevos productos intermedios tienen la fórmula VI aquí definida.

35

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al empleo de un compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para elaborar un medicamento, especialmente uno que sirva para tratar la

hipertensión, el fallo cardíaco o la enfermedad renal. Aquí también se revelan otros aspectos y formas de ejecución de la presente invención.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

5

### DEFINICIONES

En la descripción de los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la presente invención los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa. Además, tal como se usan aquí, las formas del singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen las correspondientes formas del plural, a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. Los términos “que comprende”, “que incluye” y “que tiene” pretenden ser inclusivos y significan que puede haber más elementos de los enumerados. Debe entenderse que todos los números usados aquí para expresar cantidades de ingredientes, propiedades como el peso molecular, condiciones de reacción, etc., están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”, a no ser que se indique lo contrario. Por lo tanto los números aquí expuestos son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se quieren obtener por medio de la presente invención. Al menos, y no como intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debería interpretarse teniendo en cuenta los dígitos significativos presentados y aplicando las técnicas corrientes de redondeo.

El término “alquilo” significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente, que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se defina de otro modo, dichos grupos alquilo llevan normalmente 1 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C<sub>1-5</sub>, -alquilo C<sub>2-5</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-8</sub> y -alquilo C<sub>1-10</sub>. Los grupos alquilo representativos incluyen, por 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 análogos.

Cuando hay un número concreto de átomos de carbono pensado para un término particular usado aquí, el número de átomos de carbono se indica como subíndice. Por ejemplo, el término “-alquilo C<sub>1-6</sub>” significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el término “-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>” significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono respectivamente, donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

El término “alquileo” significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente, que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se definan de otra manera, dichos grupos alquileo llevan normalmente 0 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquileo C<sub>0-1</sub>, -alquileo C<sub>0-6</sub> y -alquileo C<sub>1-3</sub>. Los grupos alquileo representativos incluyen, por ejemplo, metileno, etan-1,2-diilo (“etileno”), propan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, y pentan-1,5-diilo y análogos. Se entiende que si el término alquileo lleva cero átomos de carbono, como en el caso del -alquileo C<sub>0-1</sub>, dichos términos incluyen la posibilidad de ausencia de átomos de carbono, es decir, la ausencia de grupo alquileo, exceptuando un enlace covalente que una los grupos separados por el término alquileo.

El término “arilo” significa un grupo hidrocarbonado aromático monovalente que tiene un solo anillo (p.ej. fenilo) o uno o más anillos fusionados. Los sistemas de anillos fusionados incluyen aquellos que son totalmente insaturados (p.ej. naftaleno), así como los que son parcialmente insaturados (p.ej. 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A no ser que se defina de otro modo, dichos grupos arilo llevan normalmente 6 hasta 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C<sub>6-10</sub>. Los grupos arilo representativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y análogos.

El término “cicloalquilo” significa un grupo hidrocarbonado carbocíclico saturado y monovalente, A no ser que se defina de otro modo, dichos grupos cicloalquilo llevan normalmente 3 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y análogos.

El término “halo” significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

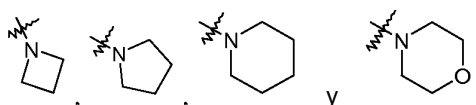
El término “heterociclo” pretende incluir heterociclos insaturados (aromáticos) monovalentes formados por un solo anillo o por dos anillos fusionados, así como grupos monovalentes saturados y parcialmente insaturados que tienen un solo anillo o varios anillos condensados. El anillo heterocíclico puede constar de 3 hasta 15 átomos, de los cuales 1 hasta 14 son átomos de carbono del anillo y 1 hasta 4 son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. No obstante el anillo heterocíclico suele constar de un total de 3 hasta 10 átomos, de los cuales 1 hasta 9 son átomos de carbono del anillo y 1 hasta 4 son heteroátomos. El punto de unión se encuentra en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible del anillo. Como ejemplos de heterociclos cabe mencionar -heterociclo C<sub>1-7</sub>, -heterociclo C<sub>3-5</sub>, -heterociclo C<sub>2-6</sub>, -heterociclo C<sub>3-12</sub>, -heterociclo C<sub>5-9</sub>, -heterociclo C<sub>1-9</sub>, -heterociclo C<sub>1-11</sub> y -heterociclo C<sub>1-14</sub>.

Los heterociclos insaturados monovalentes también suelen designarse como grupos “heteroarilo”. Si no se definen de otro modo, los grupos heteroarilo contienen normalmente un total de 5 hasta 10 átomos en el anillo, de los cuales 1 hasta 9 son átomos de carbono del anillo y 1 hasta 4 son heteroátomos que forman parte del anillo e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo C<sub>1-9</sub> y -heteroarilo C<sub>5-9</sub>. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, por ejemplo, pirrol (p.ej.

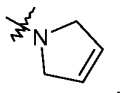
3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (p.ej. 2-imidazolilo), furano (p.ej. 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (p.ej. 2-tienilo), triazol (p.ej. 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (p.ej. 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (p.ej. 2-oxazolilo), isoxazol (p.ej. 3-isoxazolilo), tiazol (p.ej. 2-tiazolilo y 4-tiazolilo) e isotiazol (p.ej. 3-isotiazolilo), piridina (p.ej. 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (p.ej. 3-piridazinilo), pirimidina (p.ej. 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (p.ej. 1,3,5- triazinilo), indolilo (p.ej. 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (p.ej. benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (p.ej. benzo[*b*]tien-2-ilo y benzo[*b*]tien-5-ilo), benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (p.ej. 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y análogos.

Los heterociclos saturados monovalentes llevan normalmente un total de 3 hasta 10 átomos en el anillo, de los cuales 2 hasta 9 son átomos de carbono y 1 hasta 4 son heteroátomos, e incluyen por ejemplo -heterociclos C<sub>3-5</sub>.

Los ejemplos característicos de heterociclos saturados monovalentes incluyen especies de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y análogos. Hay algunos casos en los cuales pueden describirse fragmentos tomados conjuntamente para formar un -heterociclo C<sub>3-5</sub> saturado que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Tales grupos incluyen:



Los ejemplos representativos de heterociclos monovalentes parcialmente insaturados incluyen pirano, benzopirano, benzodioxol (p.ej. benzo[1,3]dioxol-5-ilo), tetrahidropiridazina y 2,5-dihidro-1H-pirrol. En algunos casos se pueden describir fragmentos tomados conjuntamente para formar un -heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado. Tales grupos incluyen:



La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces, por ejemplo 1 hasta 3 veces o 1 hasta 5 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de halógeno puede estar sin sustituir o puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno.

Tal como se usa aquí, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitativa y se emplea comúnmente del mismo modo que el término "que comprende".

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es inaceptable desde el punto de vista biológico u otro cuando se emplea en la presente invención. Por ejemplo, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que se puede incorporar a una composición y administrar a un paciente sin que le cause efectos biológicos inaceptables o interactúe de forma inaceptable con otros componentes de la composición. Normalmente dichos materiales farmacéuticamente aceptables han cumplido las normas exigidas por los ensayos de toxicología y fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos por la U.S. Food and Drug administration.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o de un ácido, que es aceptable para ser administrada a un paciente tal como un mamífero (por ejemplo sales que tienen una seguridad aceptable para los mamíferos a un determinado régimen de dosificación). Sin embargo se entiende que las sales cubiertas por la presente invención no tienen por qué ser farmacéuticamente aceptables, pues se trata de sales de compuestos intermedios que no están pensadas para administrar a los pacientes. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene un fragmento básico, como una amina, piridina o imidazol, y un fragmento ácido, como un grupo carboxilo o tetrazol, se pueden formar zwitteriones, los cuales están incluidos en el término "sal" tal como se usa aquí. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las amónicas, cálcicas, cúpricas, férricas, ferrosas, líticas, magnésicas, mangánicas, manganosas, potásicas, sódicas, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables comprenden las de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y análogas, como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y análogas. Las sales procedentes de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las de los ácidos bórico, carbónico, halohídricos (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las de los ácidos alifáticos hidroxilados (por ejemplo cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos alifáticos monocarboxílicos (por ejemplo acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos

(por ejemplo aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos aromáticos hidroxilados (por ejemplo *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (como por ejemplo fumárico, maleico, oxálico y succínico), glucorónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfónicos (por ejemplo benzenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico y *p*-toluensulfónico) ácido xinafoico y análogos.

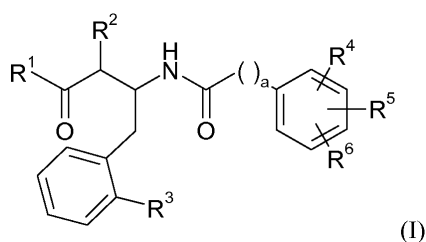
Tal como se usa aquí, el término “profármaco” se refiere a un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa dentro del cuerpo bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo mediante procesos metabólicos normales. El término pretende incluir asimismo ciertos derivados protegidos de compuestos de la fórmula I preparados antes de una etapa final de desprotección. Puede ser que estos compuestos no tengan acción farmacológica sobre la NEP, pero que puedan administrarse por vía oral o parenteral y luego metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la presente invención que actúan farmacológicamente sobre la NEP. Los profármacos de los compuestos de la fórmula I que tienen un grupo carboxilo libre se pueden sintetizar con facilidad por técnicas bien conocidas del estado técnico. Luego estos derivados profármacos se convierten por solvólisis o en condiciones fisiológicas, dando el compuesto carboxílico libre. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres tales como los de alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>1-6</sub>. Los compuestos de la fórmula I tienen un grupo carboxilo libre y el profármaco es un derivado éster del mismo, es decir, el profármaco es un éster tal como -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad suficiente para que el tratamiento haga efecto cuando se administra a un paciente que lo necesita, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la hipertensión es una cantidad de un compuesto necesaria, por ejemplo, para reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas de la hipertensión, o para tratar la causa subyacente a la hipertensión. Según una forma de ejecución, una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad de fármaco necesaria para rebajar la presión sanguínea o la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión sanguínea normal. Por otra parte, el término “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, el cual no tiene por qué ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un enzima NEP, una “cantidad efectiva” puede ser la cantidad necesaria para inhibir el enzima.

Tal como se usa aquí, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere al tratamiento de una enfermedad o estado médico (como la hipertensión) en un paciente tal como un mamífero (en particular un humano), incluyendo una o más de las siguientes acciones: (a) evitar que ocurra la enfermedad o el estado médico, es decir, prevenir la recaída de la enfermedad o del estado médico o tratar profilácticamente a un paciente predispuesto a la enfermedad o al estado médico; (b) mejorar la enfermedad o el estado médico, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o del estado médico en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o el estado médico, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o del estado médico en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o del estado médico en un paciente. Por ejemplo, la frase “tratar la hipertensión” incluiría: prevenir que ocurra, mejorarla, suprimirla y aliviar sus síntomas (por ejemplo, rebajando la presión sanguínea). El término “paciente” se refiere a aquellos mamíferos - como los humanos - que requieren tratamiento o prevención de la enfermedad o que están siendo cuidados para tratar o prevenir una enfermedad o estado médico específicos, así como los sujetos de ensayo en los cuales los compuestos de la presente invención se están evaluando o usando en un experimento, por ejemplo un modelo animal.

Se entiende que todos los demás términos aquí empleados tienen su significado corriente, tal como comprenden los especialistas habituales en el campo al cual pertenecen.

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



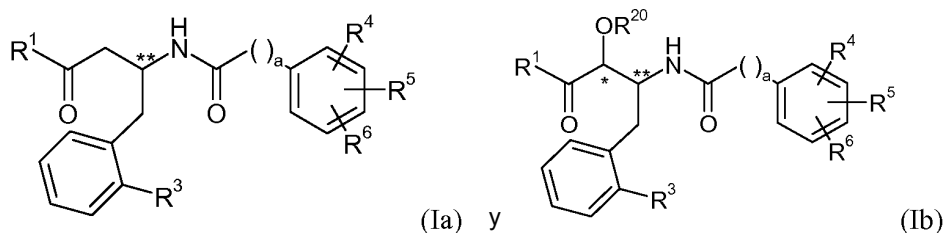
o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa aquí, el término “compuesto de la presente invención” incluye todos los compuestos englobados por la fórmula I, como las especies representadas por las fórmulas Ia-Ib, II, IIa-IIj, III, IV, V, Va-Vj, y los compuestos representados por la fórmula VI. Además los compuestos de la presente invención también pueden contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo grupos amino o carboxilo) y por lo tanto estos compuestos pueden existir en

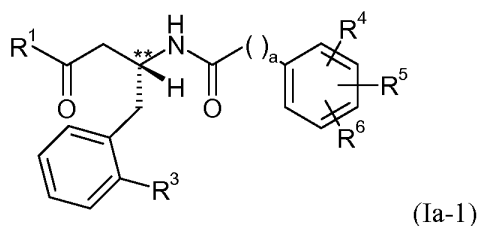
forma de base libre, de ácido libre o de distintas sales. La totalidad de dichas formas salinas está incluida en el ámbito de la presente invención. Por consiguiente los expertos en la materia reconocerán que la referencia a un compuesto citado aquí, por ejemplo la referencia a un "compuesto de la presente invención" o a un "compuesto de la fórmula I" incluye tanto un compuesto de la fórmula I como sus sales farmacéuticamente aceptables, a no ser que se indique otra cosa. Además la frase "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" tiene la intención de incluir todas las variedades de sal farmacéuticamente aceptables. Los solvatos de los compuestos de la fórmula I también están incluidos en el ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y por consiguiente estos compuestos se pueden preparar y utilizar en varias formas estereoisómeras. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a mezclas racémicas, a estereoisómeros puros (p.ej. enantiómeros y diastereoisómeros), a mezclas enriquecidas en estereoisómeros y similares, a no ser que se indique otra cosa. Se entiende que una estructura química ilustrada aquí sin ninguna estereoquímica engloba todos los posibles estereoisómeros de dicha estructura. Así, por ejemplo, los términos "compuesto de la fórmula I", "compuestos de la fórmula II", etc. pretenden incluir todos los posibles estereoisómeros del compuesto. Análogamente, cuando aquí se representa o se cita un estereoisómero concreto, los expertos en la materia comprenderán que en las composiciones de la presente invención puede haber pequeñas proporciones de otros estereoisómeros, si no se indica lo contrario, suponiendo que la utilidad de la composición general no quede anulada por la presencia de estos otros isómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener por muchos métodos bien conocidos del estado técnico, incluyendo la cromatografía quiral mediante el uso de una fase o de un soporte estacionario quiral adecuado, o químicamente, transformándolos en diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros por métodos convencionales como cromatografía o recristalización y regenerando luego el estereoisómero original.

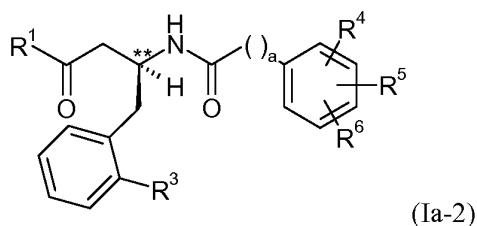
Además, donde sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), las formas tautómeras y las formas topoisómeras de los compuestos de la presente invención están incluidas en el ámbito de la presente invención, a no ser que se indique lo contrario. Más concretamente, los compuestos de la fórmula I poseen al menos un centro quiral cuando  $R^2$  es H, y al menos dos centros quirales cuando  $R^2$  es  $-OR^{20}$ . Estos centros quirales están indicados por los símbolos \* y \*\* en las siguientes fórmulas Ia y Ib:



En un estereoisómero de los compuestos de la fórmula Ia, el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* tiene la configuración (R). Esta forma de ejecución está representada en la fórmula Ia-1:



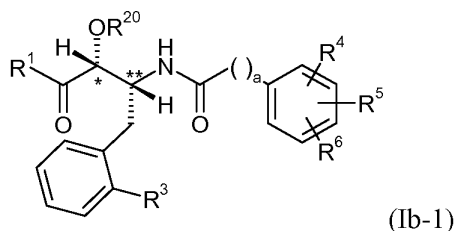
En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (R) en el átomo de carbono \*\* o son más ricos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (R) en este átomo de carbono. En otro estereoisómero de los compuestos de fórmula Ia, el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* tiene la configuración (S). Esta forma de ejecución está representada en la fórmula Ia-2:



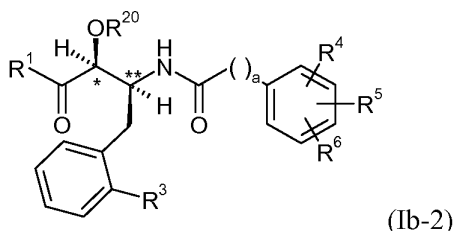


En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (S) en el átomo de carbono \*\* o son más ricos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (S) en este átomo de carbono.

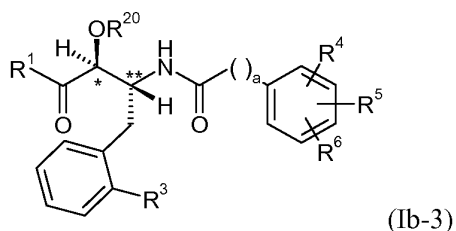
5 En un estereoisómero del compuesto de la fórmula Ib ambos átomos de carbono identificados por los símbolos \* y \*\* tienen la configuración (R). Esta forma de ejecución está representada en la fórmula Ib-1:



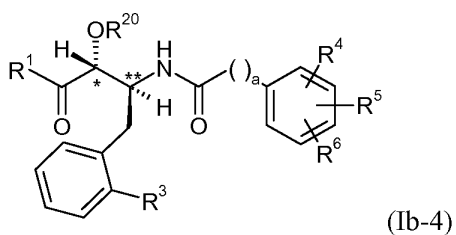
10 En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (R,R) en los átomos de carbono \* y \*\* o son más ricos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (R,R) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de la fórmula Ib ambos átomos de carbono identificados por los símbolos \* y \*\* tienen la configuración (S). Esta forma de ejecución está representada en la fórmula Ib-2:



15 En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (S,S) en los átomos de carbono \* y \*\* o son más ricos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (S,S) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero más del compuesto de la fórmula Ib el átomo de carbono identificado por el símbolo \* tiene la configuración (S) y el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* tiene la configuración (R). Esta forma de ejecución está representada en la fórmula Ib-3:



25 En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (S,R) en los átomos de carbono \* y \*\* o son más ricos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (S,R) en estos átomos de carbono. En otro estereoisómero más del compuesto de la fórmula Ib el átomo de carbono identificado por el símbolo \* tiene la configuración (R) y el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* tiene la configuración (S). Esta forma de ejecución está representada en la fórmula Ib-4:



30 En esta forma de ejecución los compuestos tienen la configuración (R,S) en los átomos de carbono \* y \*\* o son más ricos en una forma estereoisómera que tiene la configuración (R,S) en estos átomos de carbono.

35 Los compuestos de la presente invención, así como los utilizados en su síntesis también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente, es decir, ahí donde uno o más átomos se han enriquecido con átomos de masa atómica distinta de la encontrada predominantemente en la naturaleza. Como ejemplos de isótopos que pueden incorporarse

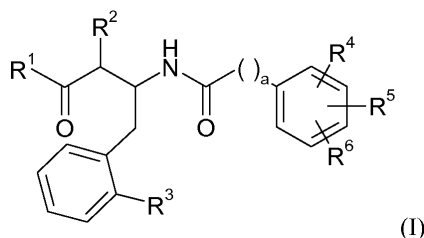
a los compuestos de la fórmula I cabe citar, sin limitarse a ellos, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>, N<sup>15</sup>, O<sup>18</sup>, O<sup>17</sup>, S<sup>35</sup>, Cl<sup>36</sup>, y F<sup>18</sup>. Son de especial interés los compuestos de la fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14, que se pueden emplear, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos; los compuestos de la fórmula I enriquecidos en deuterio, sobre todo en un sitio metabólico, que dan como resultado, por ejemplo, unos compuestos con mayor estabilidad metabólica; y los compuestos de la fórmula I enriquecidos en un isótopo emisor de positrones como C<sup>11</sup>, F<sup>18</sup>, O<sup>15</sup> y N<sup>13</sup>, el cual puede utilizarse, por ejemplo, en estudios de topografía de emisión de positrones (PET).

La nomenclatura utilizada aquí para nombrar los compuestos de la presente invención se revela en los ejemplos de esta descripción. Esta nomenclatura se ha obtenido utilizando el programa comercial AutoNom (MDL, San Leandro, California).

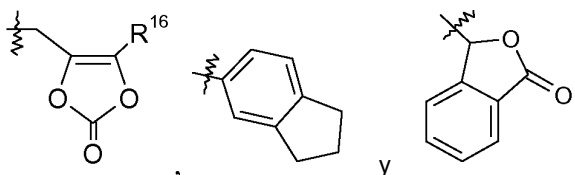
#### FORMAS DE EJECUCIÓN REPRESENTATIVAS

Los sustituyentes y valores siguientes están pensados para brindar ejemplos representativos de varios aspectos y formas de ejecución de la presente invención. Además estos valores representativos están pensados para definir e ilustrar tales aspectos y formas de ejecución, pero no para excluir otras formas de ejecución ni para limitar el alcance de la presente invención. A este respecto la representación de un valor o sustituyente particularmente preferido no pretende en absoluto excluir otros valores o sustituyentes de la presente invención, a no ser que se indique de modo específico.

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



El fragmento R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>. El fragmento R<sup>10</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

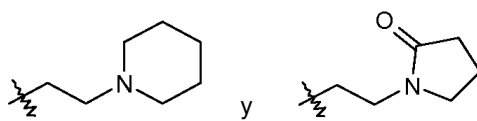


donde R<sup>13</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, -O-fenilo, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se eligen independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> forman conjuntamente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>16</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>; y R<sup>17</sup> se elige entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-bencilo y -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>. El fragmento R<sup>60</sup> se elige entre H, -OH, -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, donde R<sup>61</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -arilo C<sub>6-10</sub>, -OCH<sub>2</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -CH<sub>2</sub>O-arilo C<sub>6-10</sub> y -NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; y R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son independientemente H o -alquilo C<sub>1-4</sub>. El fragmento R<sup>70</sup> se selecciona entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)R<sup>71</sup>; donde R<sup>71</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -arilo C<sub>6-10</sub> y -heteroarilo C<sub>1-9</sub>.

En una forma de ejecución R<sup>1</sup> se elige entre -OR<sup>10</sup> y -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, donde R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); R<sup>60</sup> es -OH; y R<sup>70</sup> es H.

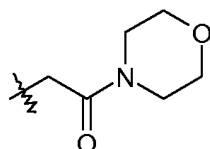
En una forma de ejecución R<sup>1</sup> se elige entre -OR<sup>10</sup> y -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, donde R<sup>10</sup> es H, R<sup>60</sup> es H o -OH, y R<sup>70</sup> es H.

En otra forma de ejecución R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub> (p.ej. bencilo), -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub> (p.ej. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -alquilen C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup> (p.ej. -CH<sub>2</sub>-OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (p.ej. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),



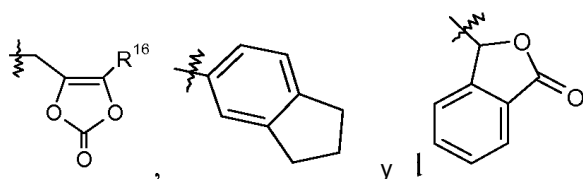
), -alquilen C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup> (p.ej. -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)O-bencilo, -CH<sub>2</sub>C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y

5



), -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

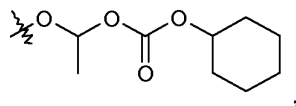
10



15

En otra forma de ejecución R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, donde R<sup>60</sup> se elige entre -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; y R<sup>70</sup> es H. En otra forma más de ejecución R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, donde R<sup>60</sup> es H o -OH, y R<sup>70</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>71</sup>. Y en otra forma de ejecución R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, donde R<sup>60</sup> se elige entre -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; y R<sup>70</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>71</sup>. En un aspecto de la presente invención estos compuestos pueden utilizarse particularmente como profármacos o productos intermedios en los procedimientos de síntesis aquí descritos. Por ejemplo, en una forma de ejecución R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es -alquilen C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, como por ejemplo -O-CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)-O-ciclohexilo:

R<sup>1</sup> =

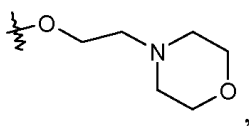


20

haciendo que el compuesto sea un éster de cilexetilo; o R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, como por ejemplo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-morfolina:

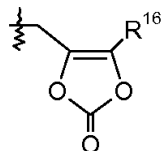
25

R<sup>1</sup> =



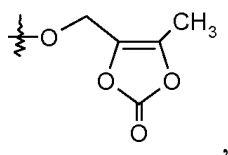
haciendo que el compuesto sea un éster de 2-morfolinoetilo, o éster de mofetilo, o R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es

30



como por ejemplo -O-CH<sub>2</sub>-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:

R<sup>1</sup> =

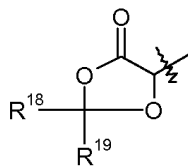


35

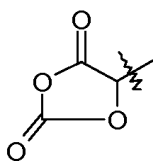
haciendo que el compuesto sea un éster de medoxomilo.

El fragmento  $R^2$  es H o  $-OR^{20}$ . El fragmento  $R^{20}$  es H o conjuntamente con  $R^{10}$  forma  $-CR^{21}R^{22}$ - o conjuntamente con  $R^{60}$  forma  $-C(O)-$ ; donde  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se eligen independientemente entre H, -alquilo  $C_{1-6}$  y -O-cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o bien  $R^{21}$  y  $R^{22}$  forman conjuntamente  $=O$ . En una forma de ejecución  $R^2$  es H. En otra forma de ejecución  $R^2$  es  $-OR^{20}$ , donde  $R^{20}$  es H.

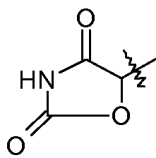
5 Si  $R^2$  es  $-OR^{20}$  y  $R^{20}$  forma  $-CR^{21}R^{22}$ - conjuntamente con  $R^{10}$ , esta forma de ejecución se puede representar como:



10 y cuando  $R^{21}$  y  $R^{22}$  forman conjuntamente  $=O$ , esta forma de ejecución se puede representar como:



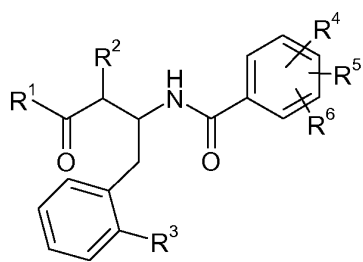
15 Cuando  $R^2$  es  $-OR^{20}$  y  $R^{20}$  forma  $-NHC(O)-$  junto con  $R^{60}$ , esta forma de ejecución se puede representar como:



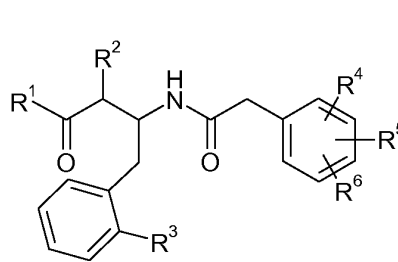
20 En un aspecto de la presente invención estos compuestos pueden tener una utilidad concreta como profármacos o productos intermedios en los procedimientos de síntesis aquí descritos.

El fragmento  $R^3$  se elige entre Cl, F,  $-CH_3$  y  $-CF_3$ . En una forma de ejecución  $R^3$  se elige entre H, Cl y  $-CF_3$ .

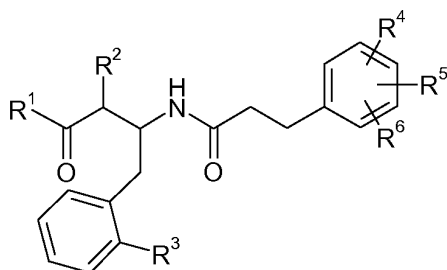
25 El número entero a es 0 o tiene un valor de 1 hasta 3. Estas formas de ejecución se pueden representar como fórmulas II-V:



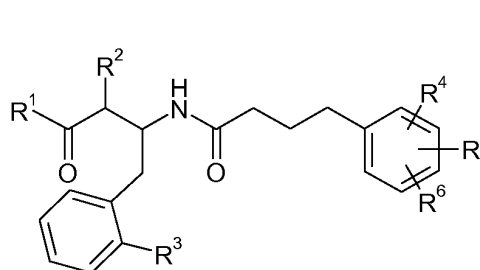
(II),



(III),



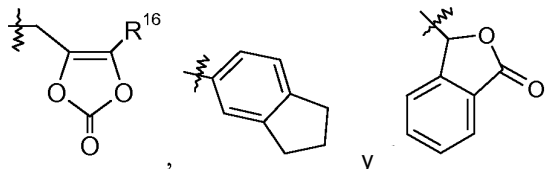
(IV) y



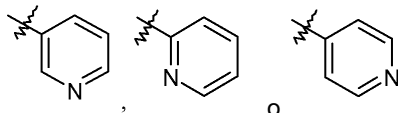
(V).

30 En una forma de ejecución a es 0 o 3.

5 El fragmento R<sup>4</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>; -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>; -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>; -NHC(O)OC-alquilo C<sub>1-6</sub>; -NHC(O)R<sup>43</sup>; -NHC(O)NH-R<sup>44</sup>; fenilo sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> y tetrazol; y ; -alquilen C<sub>0-2</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub> o un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, ambos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos elegidos independientemente entre halo, =O, -CHO, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub> y -COOR<sup>40</sup>. El fragmento R<sup>40</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-OC(O)-R<sup>13</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>1-6</sub>--SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

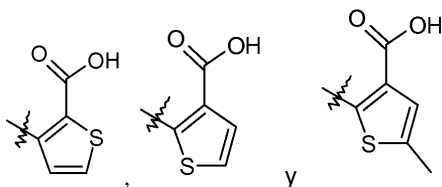


10 donde R<sup>13</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, -O-fenilo, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se eligen independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> forman conjuntamente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>16</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>; y R<sup>17</sup> se elige entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-bencilo y -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>. Los fragmentos R<sup>41</sup> y R<sup>42</sup> se eligen independientemente entre H y -alquilo C<sub>1-4</sub>. El fragmento R<sup>43</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y piridina, que puede estar en cualquier configuración:

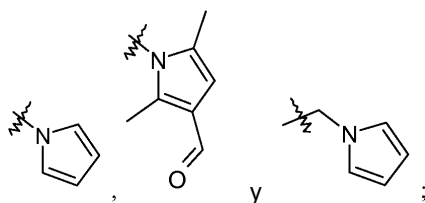


20 El fragmento R<sup>44</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y tiofen-COOR<sup>40</sup>, donde el tiofeno puede estar sustituido con CH<sub>3</sub>.

25 En una forma de ejecución R<sup>4</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); -cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (p.ej. ciclopropilo y ciclohexilo); -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup> (p.ej. -COOH y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH); -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> (p.ej. -NH[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]); -NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -NHC(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); -NHC(O)R<sup>43</sup> (p.ej. -NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>COOH, -NHC(O)-fenilo y -NHC(O)-piridina); -NHC(O)NH-R<sup>44</sup> (p.ej. -NHC(O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)NH-CH(COOH)-[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] y -NHC(O)NH-fenilo); fenilo sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo (p.ej. fluoro y cloro), -O-alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -OCH<sub>3</sub>), -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup> (p.ej. -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH y -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> (p.ej. -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) y tetrazol; y -alquilen C<sub>0-2</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub> (p.ej. -alquilen C<sub>0-2</sub>-pirrol, -alquilen C<sub>0-2</sub>-imidazol, -alquilen C<sub>0-2</sub>-pirazol, -alquilen C<sub>0-2</sub>-tetrazol y -alquilen C<sub>0-2</sub>-piridina) o un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado (como p.ej. dihidropirazol y tetrahidrotienopirimidina) ambos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos seleccionados de manera independiente entre halo, =O, -CHO, -alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CF<sub>3</sub> y -COOR<sup>40</sup> (p.ej. -COOH); R<sup>40</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); R<sup>41</sup> es H o -alquilo C<sub>1-4</sub> (p.ej. -CH<sub>3</sub>); R<sup>42</sup> es -alquilo C<sub>1-4</sub> (p.ej. -CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); R<sup>43</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), -alquilen C<sub>1-3</sub>-COOR<sup>40</sup> (p.ej. -CH<sub>2</sub>COOH), fenilo y piridina; R<sup>44</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej. -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), -alquilen C<sub>1-6</sub>-COOR<sup>40</sup> (p.ej. -CH(COOH)[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]), fenilo y tiofen-COOR<sup>40</sup> (p.ej. -COOH), donde el tiofeno puede estar sustituido con CH<sub>3</sub>, como por ejemplo:

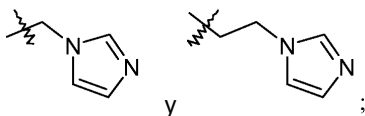


40 Los ejemplos de grupos -alquilen C<sub>0-2</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub> opcionalmente sustituidos incluyen pirroles como:

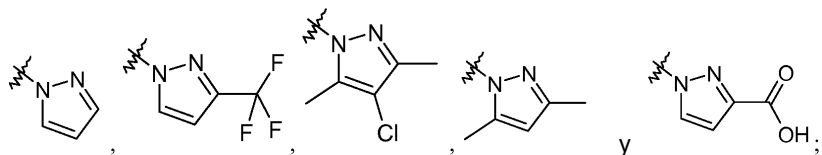


45

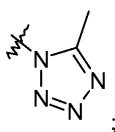
imidazoles como:



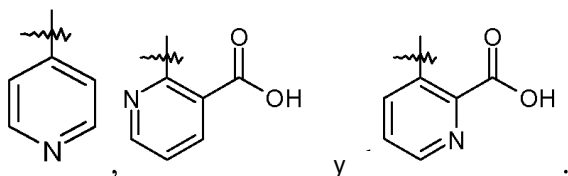
5 pirazoles como:



10 tetrazoles como

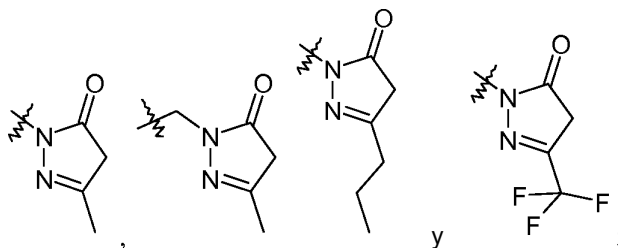


y piridinas como:



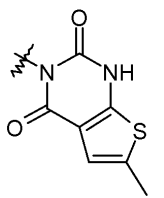
15

Los ejemplos de grupos -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturados y opcionalmente sustituidos incluyen dihidropirazoles tales como:



20

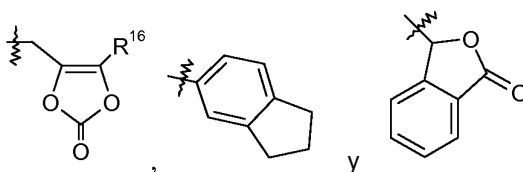
y tetrahidrotienopirimidinas tales como:



25

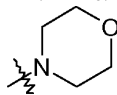
En una forma de ejecución particular R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>, donde R<sup>40</sup> es H, En otra forma de ejecución particular R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>, donde R<sup>40</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

30



En un aspecto de la presente invención, estos últimos compuestos pueden ser útiles en particular como profármacos o productos intermedios en los procedimientos de síntesis aquí descritos.

5 El fragmento R<sup>5</sup> se elige entre H, halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y morfolina. Según una forma de ejecución, R<sup>5</sup> se elige entre H, fluoro, cloro, bromo, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, fenilo y morfolina:

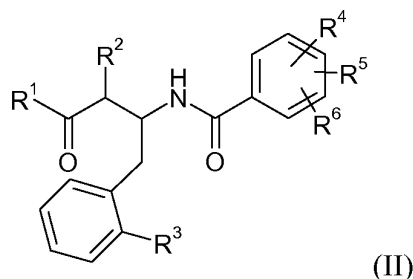


10 El fragmento R<sup>6</sup> se elige entre H y halo. En una forma de ejecución, R<sup>6</sup> se elige entre H, fluoro y cloro.

Según un ejemplo de forma de ejecución, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula I, en la cual R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>60</sup> es -OH; R<sup>70</sup> es H; R<sup>2</sup> es H o -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> se elige entre Cl y -CF<sub>3</sub>; a es 0 o 3; R<sup>4</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>; -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>; -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>; -NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; -NHC(O)R<sup>43</sup>; -NHC(O)NH-R<sup>44</sup>; fenilo sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> y tetrazol; y -alquilen C<sub>0-2</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub> o un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, ambos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos elegidos de manera independiente entre halo, =O, -CHO, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub> y -COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>41</sup> es H o -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>42</sup> es -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>43</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y piridina; R<sup>44</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y tiofen-COOR<sup>40</sup>, donde el tiofen puede estar sustituido con CH<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> se elige entre H, fluoro, cloro, bromo, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, fenilo y morfolina; y R<sup>6</sup> se elige entre H, fluoro y cloro.

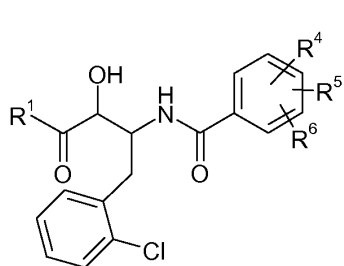
En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula II:

25

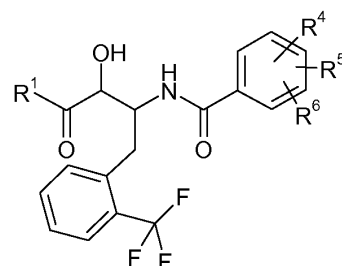


Según un ejemplo de forma de ejecución, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula II, en la cual R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>60</sup> es -OH; R<sup>70</sup> es H; R<sup>2</sup> es H o -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> se elige entre Cl y -CF<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>; -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>; -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>; -NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>; -NHC(O)R<sup>43</sup>; -NHC(O)NH-R<sup>44</sup>; fenilo sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> y tetrazol; y -alquilen C<sub>0-2</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub> o un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, ambos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos seleccionados de manera independiente entre halo, =O, -CHO, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub> y -COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>41</sup> es H o -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>42</sup> es -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>43</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y piridina; R<sup>44</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y tiofen-COOR<sup>40</sup>, donde el tiofen está opcionalmente sustituido con CH<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> se elige entre H, halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y morfolina; y R<sup>6</sup> se elige entre H, fluoro y cloro; o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

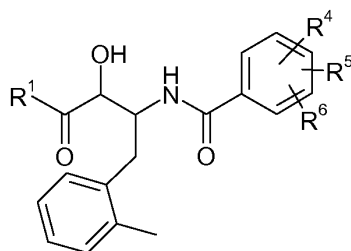
40 Los ejemplos específicos de compuestos de la fórmula II incluyen los compuestos de las fórmulas IIa a IIj descritos a continuación:



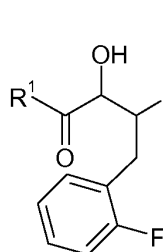
(IIa)



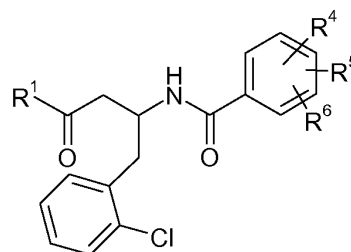
(IIb)



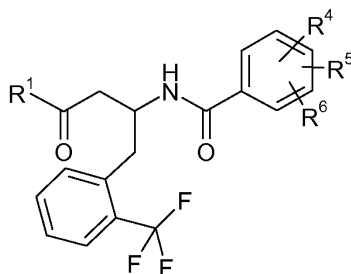
(IIc)



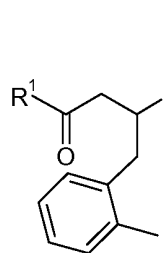
(IId)



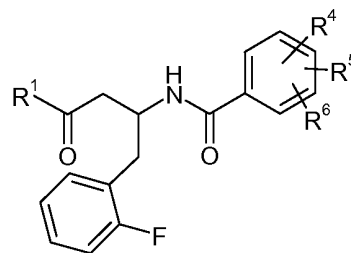
(IIe)



(IIg)



(IIi)



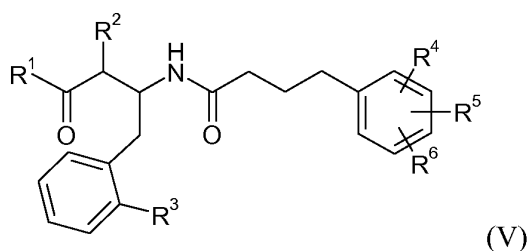
(IIj)

Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula IIa, R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>60</sup> es -OH; R<sup>70</sup> es H; R<sup>4</sup> se elige entre fenilo sustituido con -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup> y un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, elegido entre -alquilen C<sub>0-2</sub>-dihidropirazol y tetrahidrotienopirimidina, ambos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos elegidos independientemente entre halo, =O, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> se elige entre H, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> se elige entre H, fluoro y cloro. Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula IIc, R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NHC(O)R<sup>43</sup>, -NHC(O)NH-R<sup>44</sup>, fenilo sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> y tetrazol; y -alquilen C<sub>0-2</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub> o un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, escogido entre -alquilen C<sub>0-2</sub>-pirrol, -alquilen C<sub>0-2</sub>-imidazol, -alquilen C<sub>0-2</sub>-pirazol, -alquilen C<sub>0-2</sub>-tetrazol, -alquilen C<sub>0-2</sub>-piridina, -alquilen C<sub>0-2</sub>-dihidropirazol y tetrahidrotienopirimidina, todos ellos opcionalmente



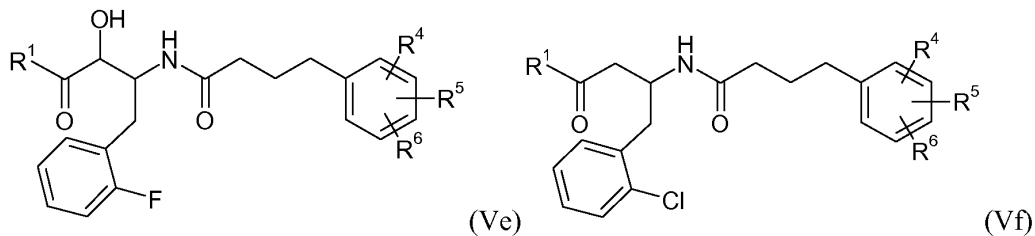
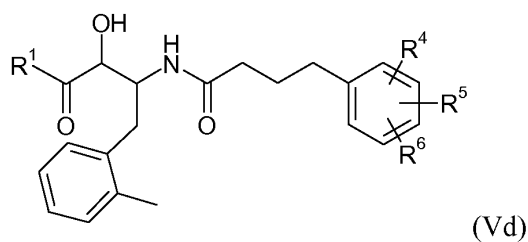
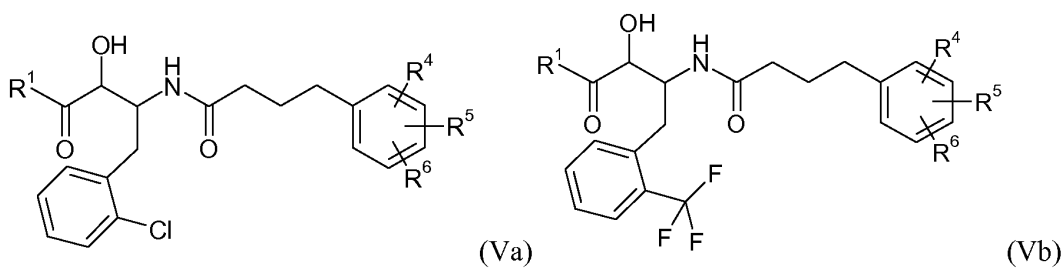
5 sustituidos con 1-3 grupos elegidos independientemente entre halo, =O, -CHO, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub> y -COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>41</sup> es H o -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>42</sup> es -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>43</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y piridina; R<sup>44</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y tiofeno-COOR<sup>40</sup>, donde el tiofeno está opcionalmente  
 10 sustituido con CH<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> se elige entre H, halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y morfolina; y R<sup>6</sup> es H o fluoro. Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula II f, R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> se elige entre fenilo sustituido con -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup> y un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, elegido entre dihidropirazol y tetrahidropirimidina, ambos sustituidos con 1-3 grupos elegidos de manera independiente entre =O y -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> se elige entre H, halo y -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es H. Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula II g, R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es H.

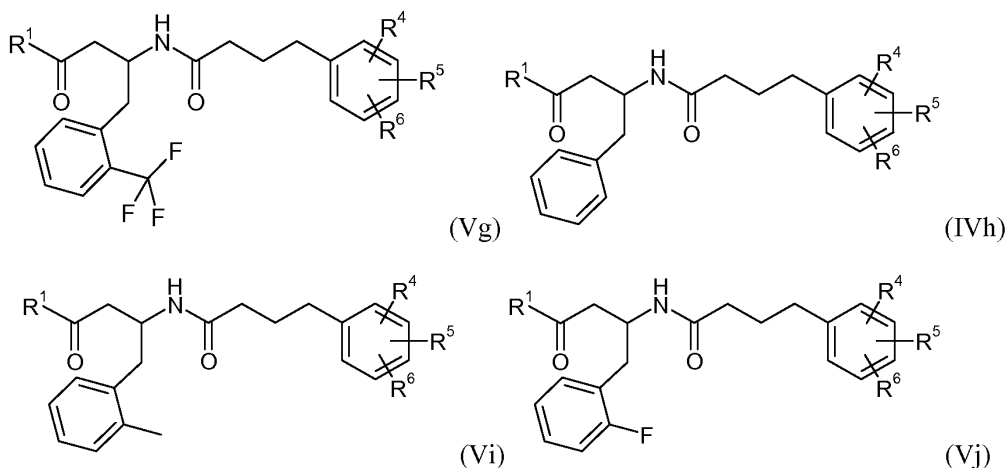
En otra forma más de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula V:



15 Según un ejemplo de forma de ejecución, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula V, donde R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es H o -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> se elige entre Cl y -CF<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> es H o halo; y R<sup>6</sup> es H; o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los ejemplos específicos de compuestos de la fórmula V incluyen los compuestos de las fórmulas Va a Vf descritos a continuación:





- 5 Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula Va,  $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^{10}$  es H o -alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es -alquilen  $C_{0-2}-COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H;  $R^5$  es H o halo; y  $R^6$  es H. Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula Vb,  $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^{10}$  es H o -alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es -alquilen  $C_{0-2}-COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H;  $R^5$  es H; y  $R^6$  es H. Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula Vc,  $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^{10}$  es H o -alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es -alquilen  $C_{0-2}-COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H;  $R^5$  es H; y  $R^6$  es H. Según un ejemplo de forma de ejecución de los compuestos de la fórmula Vf,  $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^{10}$  es H o -alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^4$  es -alquilen  $C_{0-2}-COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H;  $R^5$  es H o halo; y  $R^6$  es H.

Además, los compuestos particulares de la fórmula I que son de interés incluyen los descritos en los siguientes ejemplos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

#### PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente asequibles, usando los siguientes métodos generales, los procedimientos descritos en los ejemplos o empleando otros métodos, reactivos y materias primas conocidos de los especialistas en este campo. Aunque los siguientes procedimientos ilustren una forma particular de ejecución de la presente invención, debe entenderse que análogamente se pueden preparar otras formas de ejecución de la misma, usando métodos iguales o similares o empleando otros métodos, reactivos y materias primas conocidos de los especialistas en este campo. Además se apreciará que ahí donde se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo temperaturas y tiempos de reacción, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) también se pueden emplear otras condiciones de proceso, a no ser que se determine otra cosa. En algunos casos las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente, sin medir la temperatura real. Se entiende que temperatura ambiente puede significar la que suele haber en un laboratorio, la cual oscila normalmente entre unos 18°C y unos 30°C. En otros casos las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente, midiendo y registrando la temperatura real. Aunque las condiciones óptimas de reacción suelen variar en función de varios parámetros de la misma, como por ejemplo los reactivos, los disolventes y las cantidades utilizadas en concreto, los especialistas en la materia pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Además, como advertirán los especialistas en la materia, puede ser necesario o deseable el empleo de grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional concreto, así como las condiciones y los reactivos idóneos para proteger y desproteger tales grupos funcionales son bien conocidos del estado técnico. Si se desea, también se pueden emplear grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos aquí descritos. Por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 2006, y en las referencias ahí citadas, se describen numerosos grupos protectores, así como su introducción y eliminación. En los esquemas presentados a continuación se usan en particular las siguientes abreviaciones y reactivos:

$P^1$  representa un "grupo carboxi-protector", término utilizado aquí para referirse a un grupo protector apropiado para impedir reacciones no deseadas en un grupo carboxilo. Como grupos carboxi-protectores representativos cabe citar, sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares. Para eliminar el grupo  $P^1$  se usan técnicas y reactivos de desprotección estándar que pueden variar en función del grupo utilizado. Por ejemplo, se usa habitualmente hidróxido de sodio o de litio cuando  $P^1$  es metilo, un ácido como el TFA o el HCl cuando  $P^1$  es etilo o *t*-butilo, y cuando  $P^1$  es bencilo se puede usar  $H_2/Pd/C$ .

$P^2$  representa un "grupo amino-protector", término utilizado aquí para referirse a un grupo protector apropiado para impedir reacciones no deseadas en un grupo amino. Como grupos amino-protectores representativos cabe citar, sin limitarse a ellos, *t*-butoxicarbonilo (BOC), trilito (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo

(Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS) y similares. Para eliminar el grupo P<sup>2</sup> se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándar. Por ejemplo, un grupo amino-protector BOC se puede eliminar usando un reactivo ácido tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo amino-protector Cbz se puede eliminar mediante condiciones de hidrogenación catalítica tales como H<sub>2</sub> (1 atm) y 10% Pd/C en un disolvente alcohólico ("H<sub>2</sub>/Pd/C").

P<sup>3</sup> representa un "grupo hidroxiprotector", término utilizado aquí para referirse a un grupo protector apropiado para impedir reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Como grupos hidroxiprotectores representativos cabe citar, sin limitarse a ellos, grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos sililo, incluyendo grupos trialkil C<sub>1-6</sub>-sililo tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y *terc*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo), incluyendo grupos alcanóilo C<sub>1-6</sub> tales como formilo, acetilo y pivalóilo, y grupos acilo aromáticos tales como benzoílo; grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM) y similares. Para eliminar el grupo P<sup>3</sup> se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándar que pueden variar en función del grupo utilizado. Por ejemplo, suele utilizarse H<sub>2</sub>/Pd/C cuando P<sup>3</sup> es bencilo, mientras que habitualmente se usa NaOH cuando P<sup>3</sup> es un grupo acilo.

Además se usa L para designar un "grupo saliente", término utilizado aquí para referirse a un átomo o a un grupo funcional que puede ser desplazado por otro átomo o grupo funcional mediante una reacción de sustitución como las de tipo nucleófilo. Como ejemplos de grupos salientes representativos cabe mencionar grupos halo tales como cloro, bromo y yodo; grupos sulfonato tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y análogos; y grupos aciloxi tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y análogos.

Las bases adecuadas para usar en estos esquemas incluyen a modo de ejemplo, no excluyente, carbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-diisopropil-etilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, *t*-butóxido potásico e hidruros metálicos.

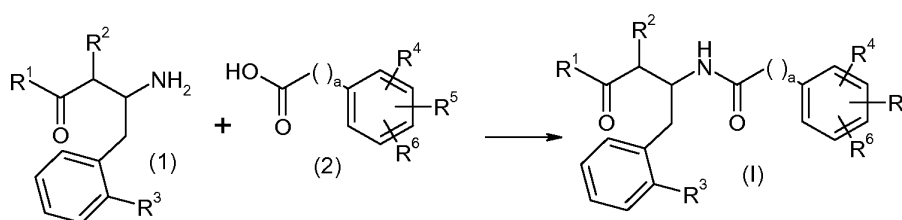
Los diluyentes inertes adecuados para usar en estos esquemas incluyen a modo de ejemplo, no excluyente, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CCl<sub>3</sub>), tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua y similares.

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

Todas las reacciones se realizan normalmente a una temperatura comprendida en el intervalo de -78°C hasta 100°C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden controlar mediante el uso de cromatografía en capa fina (CCF), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y/o LC-MS hasta su terminación. Las reacciones pueden completarse en minutos o pueden tardar horas, normalmente en 1-2 horas y hasta 48 horas. Una vez completadas las reacciones, la mezcla reactiva o el producto de reacción resultante se puede someter a otros tratamientos para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o el producto de reacción resultante pueden someterse a uno o más de los siguientes procesos: concentración o partición (por ejemplo entre EtOAc y agua o entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M), extracción (por ejemplo con EtOAc, CHCl<sub>3</sub>, DCM, cloroformo), lavado (por ejemplo con solución acuosa saturada de NaCl, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (al 5%), CHCl<sub>3</sub> o NaOH 1 M), secado (por ejemplo sobre MgSO<sub>4</sub>, sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o al vacío), filtrado, cristalización (por ejemplo a partir de EtOAc y hexanos), concentración final (por ejemplo al vacío) y/o purificación (p.ej. mediante cromatografía en gel de sílice, cromatografía en columna rápida, HPLC preparativa, HPLC de fase inversa o cristalización).

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, se pueden preparar del modo indicado en el esquema I:

Esquema I

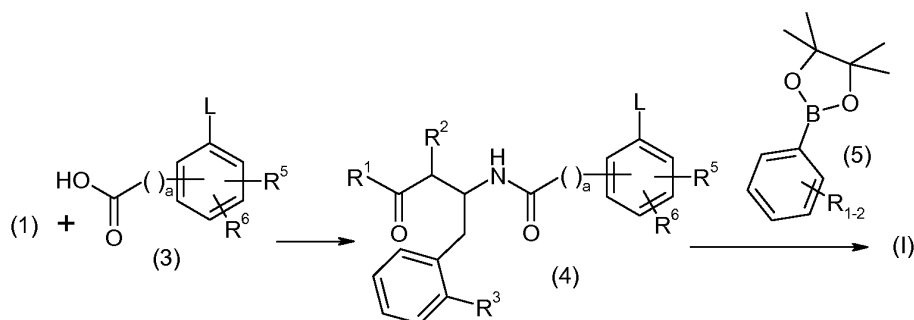


El compuesto 1 se acopla con el compuesto 2. En los casos en que R<sup>1</sup> sea un grupo tal como -OCH<sub>3</sub> o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, la etapa de acoplamiento puede ir seguida de una etapa de desprotección para dar un compuesto de fórmula I en el cual R<sup>1</sup> sea grupo como -OH. Por consiguiente un método para preparar los compuestos de la presente invención

consiste en acoplar los compuestos 1 y 2, más una etapa adicional de desprotección, a fin de formar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales, en que  $R^4$  sea fenilo sustituido, también se pueden preparar del modo indicado en el esquema II:

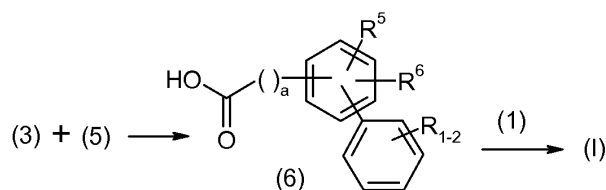
Esquema II



10 De nuevo, al igual que en el esquema I, se trata de una reacción estándar de acoplamiento entre el compuesto 1 y el compuesto 3 para dar el compuesto 4. En los compuestos 3 y 4 L es un grupo saliente tal como halo (p.ej. bromo y cloro) o un triflato (p.ej.  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ). Después el compuesto 4 se hace reaccionar con un compuesto 5 de 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-[1,3,2]dioxaborolano sustituido en una reacción de acoplamiento catalizada por paladio. El anillo de fenilo del compuesto 5 está sustituido con uno o dos grupos (simbolizados como  $R_{1-2}$ ) elegidos independientemente entre halo, -O-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alquilenos  $\text{C}_{0-1}-\text{COOR}^{40}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$  y tetrazol. Los ejemplos del compuesto 5 incluyen el éster de pinacol del ácido 2-*t*-butoxicarbonilfenilborónico. La reacción de acoplamiento catalizada por paladio se efectúa normalmente en un diluyente inerte, en presencia de una base adecuada tal como el carbonato potásico o el carbonato sódico, y puede ir seguida de una etapa de desprotección para producir un compuesto de la fórmula I en la que  $R^1$  es un grupo tal como -OH. Por tanto otro método de preparar los compuestos de la presente invención consiste en acoplar el compuesto 1 y el compuesto 3 para formar el compuesto 4, acoplar el compuesto 4 con un compuesto 5 de 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-[1,3,2]dioxaborolano sustituido y realizar opcionalmente una etapa de desprotección, a fin de formar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos de la fórmula I y sus sales, en que  $R^4$  sea fenilo sustituido, también se pueden preparar del modo indicado en el esquema III:

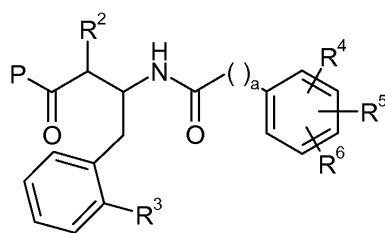
Esquema III



30 Como en el esquema II, la primera etapa es una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el compuesto 3 y un compuesto 5 de 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-[1,3,2]dioxaborolano sustituido para formar el compuesto 6. Después el compuesto 6 se acopla con el compuesto 1 y a continuación tiene lugar una etapa opcional de desprotección para dar un compuesto de la fórmula I en la que  $R^1$  es un grupo tal como -OH. Por tanto otro método de preparar los compuestos de la presente invención consiste en acoplar el compuesto 3 con un compuesto 5 de 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-[1,3,2]dioxaborolano sustituido para producir el compuesto 6, acoplar el compuesto 6 con el compuesto 1, y opcionalmente llevar a cabo una etapa de desprotección, a fin de formar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los compuestos 1, 2, 3 y 5 son generalmente asequibles en el comercio o se pueden preparar por procedimientos conocidos del estado técnico y también por los descritos aquí en los ejemplos.

45 Se cree que algunos de los productos intermedios aquí descritos son nuevos y por consiguiente se aportan como aspectos adicionales de la presente invención, incluyendo por ejemplo los compuestos de la fórmula VI o una sal de los mismos:



(VI),

donde P se elige entre  $-O-P^1$ ,  $-NHP^2$  y  $-NH(O-P^3)$ ;  $P^1$  es un grupo carboxi-protector seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y difenilmetilo;  $P^2$  es un grupo amino-protector elegido entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo; y  $P^3$  es un grupo hidroxiprotector escogido entre grupos alquilo  $C_{1-6}$ , grupos sililo, grupos éster y grupos arilmetilo; y  $a$  y  $R^2-R^6$  son tal como se han definido para la fórmula I. Por lo tanto otro método de preparar los compuestos de la presente invención consiste en desproteger un compuesto de la fórmula VI.

En los ejemplos expuestos más adelante se describen otros detalles de las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la presente invención o productos intermedios de los mismos.

#### UTILIDAD

Los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitoria de la neprilisina (NEP), es decir, los compuestos tienen la capacidad de inhibir la actividad catalítica del enzima. Según otra forma de ejecución los compuestos no manifiestan una acción inhibitoria importante del enzima convertidor de angiotensina. Una medición de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de la NEP es la constante de inhibición ( $pK_i$ ). El valor  $pK_i$  es el logaritmo negativo en base 10 de la constante de disociación ( $K_i$ ), que suele expresarse en unidades molares. Los compuestos especialmente interesantes de la presente invención son aquellos que tienen un  $pK_i$  de la NEP superior o igual a 6,0, en particular los que tienen un  $pK_i$  superior o igual a 7,0 y sobre todo superior o igual a 8,0. En una forma de ejecución los compuestos de interés tienen un  $pK_i$  dentro del intervalo de 6,0-6,9; en otra forma de ejecución los compuestos de interés tienen un  $pK_i$  dentro del intervalo de 7,0-7,9; pero en otra forma de ejecución los compuestos de interés tienen un  $pK_i$  dentro del intervalo de 8,0-8,9 y en otra forma más de ejecución los compuestos de interés tienen un  $pK_i$  superior o igual a 9,0. Estos valores se pueden determinar por técnicas bien conocidas del estado técnico, así como en los ensayos aquí descritos.

Otra medición de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de la NEP es la constante de inhibición aparente ( $Cl_{50}$ ), que es la concentración molar de compuesto que produce la semimáxima inhibición de la conversión del substrato por el enzima NEP. El valor  $pCl_{50}$  es el logaritmo negativo en base 10 de la  $Cl_{50}$ . Los compuestos de especial interés según la presente invención incluyen aquellos que muestran un  $pCl_{50}$  de la NEP superior o igual a 5,0 aproximadamente. Los compuestos de interés también incluyen aquellos que tienen un  $pCl_{50}$  de la NEP  $\geq 6,0$  aproximadamente o un  $pCl_{50}$  de la NEP  $\geq 7,0$  aproximadamente. En otra forma de ejecución los compuestos de interés tienen un  $pCl_{50}$  de la NEP comprendido en el intervalo de 7,0-11,0 aproximadamente y en otra forma de ejecución en el intervalo de 8,0-11,0 aproximadamente, por ejemplo el intervalo de 8,0-10,0 aproximadamente.

Debe señalarse que algunos casos los compuestos de la presente invención pueden tener poca acción inhibitoria de la NEP. En tales casos los especialistas en la materia reconocerán que estos compuestos aún tienen utilidad como herramientas de investigación.

Los ensayos ejemplificados de determinación de las propiedades de los compuestos de la presente invención, como la acción inhibitoria de la NEP, están descritos en la sección de ejemplos e incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, pruebas que miden la inhibición de la NEP (descrita en el ensayo 1). Los ensayos secundarios útiles incluyen pruebas para medir la inhibición del ECA (también descrita en el ensayo 1) y la inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (descrita en Sulpizio y otros (2005) JPET 315:1306-1313). En el ensayo 2 se describe una prueba farmacodinámica para evaluar el poder inhibitor *in vivo* del ECA y de la NEP en ratas anestesiadas (véase también Seymour y otros (1985) Hypertension 7(Suppl 1):I-35-I-42 y Wigle y otros (1992) Can. J. Physiol. Pharmacol. 70: 1525-1528), en la cual la inhibición del ECA se mide como el porcentaje de respuesta al presor angiotensina I y la inhibición de la NEP se mide como aumento de la descarga urinaria de guanosín 3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc).

Hay muchos ensayos *in vivo* que se pueden usar para determinar otras utilidades de los compuestos de la presente invención. El modelo de ratas conscientes espontáneamente hipertensas (REH) es un modelo de hipertensión dependiente de renina, que está descrito en el ensayo 3. Véase también Intengan y otros (1999) Circulation 100(22): 2267-2275 y Badyal y otros (2003) Indian Journal of Pharmacology 35:349-362. El modelo de ratas conscientes tratadas con acetato de desoxicorticosterona (sal DOCA) es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que sirve para medir la actividad de la NEP y está descrito en el ensayo 4. Véase también Trapani y otros (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, Intengan y otros (1999) Hypertension 34(4):907-913, y Badyal y otros (2003) *supra*). El modelo de sal DOCA es particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para

rebajar la presión sanguínea, así como para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para evitar o retrasar un aumento de presión sanguínea. El modelo de ratas Dahl hipertensas sensibles a la sal (DSS) es un modelo de hipertensión sensible a la sal de la dieta (NaCl), que está descrito en el ensayo 5. Véase también Rapp (1982) *Hypertension* 4:753-763. El modelo de hipertensión arterial pulmonar inducida por monocrotalina en ratas, descrito por ejemplo en Kato y otros (2008) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51(1):18-23, es un predictor fiable de eficacia clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Los modelos animales de fallo cardíaco incluyen el modelo de ratas DSS para fallo cardíaco y el modelo de fístula aorto-caval (derivación AV), este último descrito por ejemplo en Norling y otros (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7:1038-1044. Otros modelos animales como las pruebas de la placa caliente, del coletazo y de la formalina se pueden utilizar para medir las propiedades analgésicas de los compuestos de la presente invención, así como el modelo de ligadura del nervio espinal (LNE) para el dolor neuropático. Véase por ejemplo Malmberg y otros (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15.

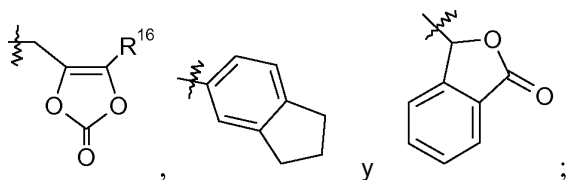
Se supone que los compuestos de la presente invención inhiben el enzima NEP en cualquiera de los ensayos arriba mencionados o en otros de naturaleza similar. Por consiguiente dichos ensayos sirven para determinar la utilidad terapéutica de los compuestos de la presente invención, por ejemplo su utilidad como agentes antihipertensivos o como agentes antidiarreicos. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la presente invención se pueden demostrar mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos de los especialistas en la materia. Los compuestos de la fórmula I pueden ser fármacos activos y también profármacos. Por consiguiente, al tratar sobre la actividad de los compuestos de la presente revelación debe entenderse que cualquiera de dichos profármacos no manifieste la actividad esperada en un ensayo, pero sí una vez metabolizados.

Es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para tratar y/o prevenir estados médicos que responden a la inhibición de la NEP. Por tanto es de esperar que a los pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el enzima NEP o aumentando los niveles de sus substratos peptídicos, se les pueda administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, al inhibir la NEP se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de los péptidos endógenos que metaboliza la NEP, como los péptidos natriuréticos, la bombesina, las bradiquininas, las endotelinas, las encefalinas, la neurotensina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. Por lo tanto se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo en los sistemas renal, nervioso central, reproductivo y gastrointestinal.

A los pacientes de una enfermedad o trastorno que se trata inhibiendo el enzima NEP se les puede administrar un compuesto de la presente invención en su forma activa, es decir, un compuesto de la fórmula I en el cual  $R^1$  se elige entre  $-OR^{10}$  y  $-NR^{60}R^{70}$ , donde  $R^{10}$  es H,  $R^{60}$  es H o  $-OH$ , y  $R^{70}$  es H; y  $R^2$ ,  $R^3$ , a,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son tal como se han definido para la fórmula I.

Como alternativa los pacientes pueden ser tratados mediante la administración de un compuesto metabolizado *in vitro* para formar un compuesto de la fórmula I en el cual  $R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^{10}$  es H,  $R^{60}$  es H o  $-OH$ ,  $R^{70}$  es H; y  $R^2$ ,  $R^3$ , a,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son tal como se han definido para la fórmula I.

Como alternativa los pacientes pueden ser tratados mediante la administración de un compuesto de la presente invención que se encuentra en su forma de profármaco en el grupo  $R^1$ , es decir un compuesto de la fórmula I en el cual  $R^1$  es  $-OR^{10}$  y  $R^{10}$  se elige entre  $-alquilo C_{1-6}$ ,  $-alquilen C_{1-3}$ -arilo  $C_{6-10}$ ,  $-alquilen C_{1-3}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$ ,  $-cicloalquilo C_{3-7}$ ,  $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ ,  $-alquilen C_{1-6}$ -OC(O) $R^{13}$ ,  $-alquilen C_{1-6}$ -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,  $-alquilen C_{1-6}$ -C(O) $R^{17}$ ,  $-alquilen C_{0-6}$ -morfolina,  $-alquilen C_{1-6}$ -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ,



$R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^{60}$  se elige entre  $-OC(O)R^{61}$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-O$ -bencilo, piridilo y  $-OC(S)NR^{62}R^{63}$ , y  $R^{70}$  es H; o  $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^{60}$  se elige entre  $-OC(O)R^{61}$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-O$ -bencilo, piridilo y  $-OC(S)NR^{62}R^{63}$ , y  $R^{70}$  es

$-alquilo C_{1-6}$  o  $-C(O)R^{71}$ ; o  $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^{60}$  es H o  $-OH$ ; y  $R^{70}$  es  $-alquilo C_{1-6}$  o  $-C(O)R^{71}$ ; o

$R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^2$  es  $-OR^{20}$ ; y  $R^{20}$  forma  $-CR^{21}R^{22}$  junto con  $R^{10}$ ; o

$R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^2$  es  $-OR^{20}$ , y  $R^{20}$  forma  $-C(O)$  junto con  $R^{60}$ ; y  $R^3$ , a,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  y  $R^{71}$  son tal como se han definido para la fórmula I.

#### Enfermedades cardiovasculares

Dado que potencian los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles para tratar y/o prevenir estados médicos tales como las enfermedades cardiovasculares. Véase, por ejemplo, Roques y otros (1993) *Pharmacol. Rev.* 45:87-146 y

Dempsey y otros (2009) Amer. J. of Pathology 174(3):782-796. Las enfermedades cardiovasculares de particular interés incluyen la hipertensión y el fallo cardíaco. La hipertensión incluye a modo de ilustración, no excluyente: la hipertensión primaria, que también se designa como hipertensión esencial o idiopática; la hipertensión secundaria; la hipertensión acompañada de enfermedad renal; la hipertensión grave, acompañada o no de enfermedad renal; la hipertensión pulmonar, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar, y la hipertensión resistente. El fallo cardíaco incluye a modo de ilustración, no excluyente: el fallo cardíaco congestivo; el fallo cardíaco agudo; el fallo cardíaco crónico, por ejemplo con menor fracción de eyección ventricular izquierda (también llamado fallo cardíaco sistólico) o con fracción de eyección ventricular izquierda conservada (también llamado fallo cardíaco diastólico); y el fallo cardíaco agudo y crónico descompensado, acompañado o no de enfermedad renal. Así, la presente invención se refiere a un método para tratar la hipertensión, en particular la hipertensión primaria o la hipertensión arterial pulmonar, el cual consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

La cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de la hipertensión primaria suele ser la cantidad que es suficiente para rebajar la presión sanguínea del paciente, lo cual incluiría la hipertensión leve hasta moderada y la hipertensión grave. Cuando se usa para tratar la hipertensión, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antagonistas de aldosterona, inhibidores de la aldosterona sintasa, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina e inhibidores duales del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisina, activadores y estimulantes del enzima convertidor de angiotensina 2 (ECA2), vacunas contra la angiotensina-II, agentes antidiabéticos, agentes antilípidos, agentes antitrombóticos, inhibidores de los antagonistas de los receptores  $AT_1$  e inhibidores duales de los antagonistas de los receptores  $AT_1$  y de la neprilisina, antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , antagonistas duales de los receptores adrenérgicos  $\beta$  y del receptor  $\alpha_1$ , bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores del enzima convertidor de endotelina, inhibidores de neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la fosfodiesterasa (en concreto inhibidores de PDE-V), agonistas de los receptores de prostaglandina, inhibidores de renina, estimulantes y activadores de la guanilato-ciclasa soluble, y combinaciones de ellos. Un compuesto de la presente invención se puede combinar con un antagonista del receptor  $AT_1$ , con un bloqueador del canal de calcio, con un diurético o con una combinación de los mismos y se utiliza para tratar la hipertensión primaria. Un compuesto de la presente invención se puede combinar con un antagonista del receptor  $AT_1$ , y se usa para tratar la hipertensión acompañada de enfermedad renal. Cuando se utiliza para tratar la hipertensión resistente, el compuesto se puede administrar combinado con otros agentes terapéuticos tales como los inhibidores de la aldosterona sintasa.

La cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar suele ser la cantidad que es suficiente para disminuir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son la mejora de la capacidad de ejercicio de un paciente. Por ejemplo, en un ámbito clínico la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser aquella que mejora la capacidad del paciente para andar cómodamente durante 6 minutos (cubriendo una distancia aproximada de 20-40 metros). Cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar, el compuesto se puede administrar junto con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha$ , antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , agonistas del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de PDE-V, análogos de la prostaglandina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y combinaciones de ellos. Un compuesto de la presente invención se puede combinar con un inhibidor de PDE-V o con un inhibidor selectivo de reabsorción de la serotonina y se emplea para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

La presente invención también encuentra utilidad en un método para tratar el fallo cardíaco, en particular el fallo cardíaco congestivo (incluyendo tanto el fallo cardíaco sistólico como el fallo cardíaco diastólico), que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La cantidad terapéuticamente efectiva es normalmente aquella que es suficiente para rebajar la presión sanguínea y/o mejorar las funciones renales. En un ámbito clínico, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser aquella que es suficiente para mejorar la hemodinámica cardíaca, como por ejemplo la reducción de la presión de enclavamiento, de la presión atrial derecha, de la presión de llenado y de la resistencia vascular. Según una forma de ejecución, el compuesto se puede administrar mediante una dosificación intravenosa. Cuando se usa para tratar el fallo cardíaco, el compuesto se puede administrar junto con otros agentes terapéuticos tales como antagonistas de receptores de adenosina, rompedores de los productos finales de la glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, antagonistas de los receptores  $AT_1$ , antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , antagonistas duales de los receptores adrenérgicos  $\beta$  y del receptor  $\alpha_1$ , inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores del enzima convertidor de endotelina (ECE), antagonistas de los receptores de endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, donantes de óxido nítrico, análogos de prostaglandina, inhibidores de PDE-V, estimulantes y activadores de guanilato-ciclasa soluble, y antagonistas de los receptores de vasopresina.

Un compuesto de la presente invención se puede combinar con un antagonista de aldosterona, con un antagonista del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , con un antagonista del receptor  $AT_1$  o con un diurético, y se utiliza para tratar el fallo cardíaco congestivo.

Diarrea

5 Como inhibidores de la NEP es de esperar que los compuestos de la presente invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y por tanto tales compuestos también pueden ser útiles para tratar la diarrea, incluyendo la diarrea infecciosa y la diarrea secretora/acuosa. Véase, por ejemplo, Baumer y otros (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 la diarrea, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno u más agentes antidiarreicos adicionales.

10 Enfermedades renales

15 Dado que potencian los efectos de péptidos vasoactivos tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, es de esperar que los compuestos de la presente invención favorezcan la función renal (véase Chen y otros (1999) Circulation 100:2443-2448; Lipkin y otros (1997) Kidney Int. 52:792-801; y Dussaule y otros (1993) Clin. Sci. 84:31-39) y puedan usarse para tratar y/o prevenir enfermedades renales. Las enfermedades renales de particular interés incluyen la nefropatía diabética, la enfermedad renal crónica, la proteinuria y especialmente la lesión renal aguda o el fallo renal agudo (véase Sharkovska y otros (2011) Clin. Lab. 57:507-515 y Newaz y otros (2010) Renal Failure 32:384-390). Cuando se usa para tratar la enfermedad renal, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> y diuréticos.

20 Terapia preventiva

25 Como potencian los efectos de los péptidos natriuréticos, también es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para la terapia preventiva, gracias a los efectos antihipertróficos y antifibróticos de los péptidos natriuréticos (véase Potter y otros (2009) Handbook of Experimental Pharmacology 191:341-366), por ejemplo para prevenir la progresión de la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio, la restenosis arterial después de la angioplastia, el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de las operaciones vasculares, la aterosclerosis y la angiopatía diabética.

30 Glaucoma

35 Como potencian los efectos de los péptidos natriuréticos, cabe esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para tratar el glaucoma. Véase, por ejemplo, Diestelhorst y otros (1989) International Ophthalmology 12:99-101. Cuando se usan para tratar el glaucoma, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno u más agentes antiglaucoma adicionales.

Alivio del dolor

40 Como inhibidores de la NEP es de esperar que los compuestos de la presente invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y por tanto tales compuestos también pueden ser útiles como analgésicos. Véase, por ejemplo, Roques y otros (1980) Nature 288:286-288 and Thanawala y otros (2008) Current Drug Targets 9:887-894.

45 Cuando se usan para tratar el dolor, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno u más fármacos antinociceptivos, tales como inhibidores de la aminopeptidasa N o de la dipeptidil peptidasa III, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de reabsorción de monoaminas, relajantes musculares, antagonistas del receptor NMDA, agonistas de los receptores opiáceos, agonistas del receptor de serotonina 5-HT<sub>1D</sub> y antidepresivos tricíclicos.

50 Otras utilidades

55 Por sus propiedades inhibitoras de la NEP también es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles como agentes antitúxicos y además sirvan para tratar la hipertensión portal relacionada con la cirrosis hepática (véase Sansoe y otros (2005) J. Hepatol. 43:791-798), el cáncer (véase Vesely (2005) J. Investigative Med. 53:360-365), la depresión (véase Noble y otros (2007) Exp. Opin. Ther. Targets 11:145-159), trastornos menstruales, el parto prematuro, la preeclampsia, la endometriosis, trastornos reproductivos (por ejemplo infertilidad masculina y femenina, el síndrome ovárico poliquístico, fallo de implantación) y la disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo la disfunción eréctil masculina y el trastorno de la excitación sexual femenina. De modo más concreto es de esperar que los compuestos de la presente invención sirvan para tratar la disfunción sexual femenina (véase Pryde y otros (2006) J. Med. Chem. 49:4409-4424), que a menudo se define como la dificultad o incapacidad de un paciente femenino para hallar satisfacción en la expresión sexual. Esto abarca una variedad de diferentes trastornos sexuales femeninos, incluyendo, de manera ilustrativa y no limitativa, el trastorno del deseo sexual hipoactivo, el trastorno de la excitación sexual, el trastorno orgásmico y el trastorno del dolor sexual. Cuando se usan para tratar estos trastornos, en particular la disfunción sexual femenina, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes agentes: inhibidores de PDE-V, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos. Por sus propiedades inhibitoras de la NEP



también es de esperar que los compuestos de la presente invención sirvan como antiinflamatorios y tengan utilidad como tales, sobre todo en combinación con estatinas.

5 Recientes estudios sugieren que la NEP tiene un papel regulador de la función nerviosa en la diabetes deficiente de insulina y en la obesidad causada por la dieta, Coppey y otros (2011) *Neuropharmacology* 60:259-266. Por lo tanto, debido a sus propiedades inhibitoras de la NEP, también cabe esperar que los compuestos de la presente invención sirvan para proteger contra el deterioro nervioso causado por la diabetes o por la obesidad debida a la dieta.

10 La cantidad del compuesto de la presente invención administrada por dosis o la cantidad total administrada por día se puede predeterminar o determinar sobre la base de un paciente individual teniendo en cuenta muchos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad del estado del paciente, la tolerancia del paciente al agente terapéutico, la vía de administración, consideraciones farmacológicas como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los niveles toxicológicos del compuesto y de cualquier agente secundario administrado, y similares. El tratamiento del paciente de una enfermedad o estado médico (tal como la hipertensión) se puede iniciar con una dosis predeterminada o determinada por el médico de cabecera y continuar durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico. Los pacientes sometidos a este tratamiento serán normalmente controlados basándose en una rutina, a fin de determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, al tratar la hipertensión se pueden llevar a cabo mediciones de la presión sanguínea para determinar la efectividad del tratamiento, indicadores similares para otras enfermedades o estados aquí descritos son bien conocidos y fácilmente disponibles para el médico tratante. El control continuo por parte del médico asegurará que la cantidad óptima del compuesto de la presente invención se administre en el momento indicado y facilitará la determinación del tiempo de tratamiento, lo cual tiene un valor especial cuando también se administran agentes secundarios, pues su elección, dosificación y duración de la terapia puede requerir ajustes. De este modo el régimen de tratamiento y el programa de dosificación pueden ajustarse en el curso de la terapia, con el fin de administrar la mínima cantidad del agente que muestre la efectividad deseada y además prolongar la administración el tiempo necesario para el tratamiento satisfactorio de la enfermedad o estado médico.

#### Herramientas de investigación

30 Como los compuestos de la presente invención tienen acción inhibitora del enzima NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas para la investigación o el estudio de sistemas biológicos o de muestras que tienen un enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades en que el enzima NEP o sus substratos peptídicos juegan un papel. En estos estudios, que pueden realizarse *in vitro* o *in vivo*, se puede emplear cualquier sistema biológico o muestra adecuada que lleve un enzima NEP. Los sistemas o muestras biológicas representativas adecuadas para tales estudios incluyen, sin limitarse a ellos, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras tisulares, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, humanos, etc.), siendo de mayor interés los mamíferos. En una forma de ejecución particular de la presente invención la actividad del enzima NEP en un mamífero es inhibida por la administración de una cantidad de un compuesto de la presente invención que inhibe la NEP. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como herramientas de investigación para realizar ensayos biológicos mediante el empleo de dichos compuestos.

45 Para usarlo como herramienta de investigación, un sistema o muestra biológica que contiene un enzima NEP se pone normalmente en contacto con una cantidad de un compuesto de la presente invención que inhiba la NEP. Después de exponer el sistema o muestra biológica al compuesto, los efectos de la inhibición del enzima NEP se determinan mediante procedimientos y equipos convencionales, tales como la medición de la unión a un receptor en un ensayo de fijación o la medición de los cambios mediados por ligandos en un ensayo funcional. La exposición incluye la puesta en contacto de células o tejido con el compuesto, la administración del compuesto a un mamífero, por ejemplo *i.p.*, *p.o.*, *i.v.*, *s.c.* o inhalado, etc. Esta etapa determinante puede consistir en medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o hacer una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, la determinación de los efectos del compuesto en el sistema o muestra biológica mediante el empleo de procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y medición del substrato enzimático o de cambios mediados por el producto en ensayos funcionales. Los resultados de ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad y la cantidad de compuesto necesaria para lograr el efecto deseado, es decir una cantidad inhibitora del enzima NEP. La etapa de determinación consiste típicamente en comprobar los efectos de la inhibición del enzima NEP.

60 Además los compuestos de la presente invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y por lo tanto también son útiles en ensayos de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan actividad inhibitora de la NEP. Así, un compuesto de la presente invención se usa como patrón en un ensayo que permite comparar los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos de la presente invención, a fin de detectar aquellos compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si es el caso. Por ejemplo, se comparan los datos del  $pK_i$  de un compuesto de ensayo o de un grupo de compuestos de ensayo con los datos del  $pK_i$  de un compuesto de la presente invención, a fin de detectar aquellos compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo los compuestos de ensayo que tienen un valor  $pK_i$  aproximadamente igual o superior al de un compuesto de la presente invención, si es el caso. Este aspecto de la presente invención incluye como formas de ejecución separadas tanto la generación

de datos comparativos (utilizando los ensayos adecuados) como el análisis de los datos del ensayo, para identificar los compuestos de ensayo interesantes. Por lo tanto un compuesto de ensayo se puede evaluar en una prueba biológica mediante un método que comprenda las etapas de: (a) realizar una prueba biológica con un compuesto de ensayo para obtener un primer valor de ensayo; (b) realizar la prueba biológica con un compuesto de la presente invención para obtener un segundo valor de ensayo, de modo que la etapa (a) puede tener lugar antes, después o al mismo tiempo que la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo obtenido en la etapa (a) con el segundo valor de ensayo obtenido en la etapa (b). Los ejemplos de pruebas biológicas incluyen un ensayo de inhibición del enzima NEP.

## COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se administran normalmente a un paciente en forma de composición o formulación farmacéutica. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente por cualquier vía aceptable, incluyendo, sin limitarse a ellos, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalativo, tópico (incluyendo la vía transdérmica), ocular y parenteral. Asimismo los compuestos de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo oralmente, mediante múltiples dosis diarias (por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día), una sola dosis diaria o una sola dosis semanal. Se entiende que en las composiciones farmacéuticas aquí descritas puede utilizarse cualquier forma de los compuestos de la presente invención (es decir como base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administración particular.

Por consiguiente, según una forma de ejecución, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención. Si se desea, las composiciones pueden llevar otros agentes terapéuticos y/o formuladores. Al describir composiciones el "compuesto de la presente invención" también puede denominarse aquí "principio activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, como por ejemplo el vehículo. Por lo tanto se entiende que el término "principio activo" incluye compuestos de la fórmula I, así como sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de este compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención suelen llevar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. Los expertos en la materia reconocerán no obstante que una composición farmacéutica puede contener más que una cantidad terapéuticamente efectiva, como en las composiciones básicas, o menos que una cantidad terapéuticamente efectiva, como en las dosis unitarias individuales pensadas para la administración múltiple con el fin de alcanzar la cantidad terapéuticamente efectiva. Normalmente la composición llevará aproximadamente 0,01-95% en peso del principio activo, aproximadamente 0,01-30% en peso, por ejemplo 0,01-10% en peso, puesto que la cantidad real depende de la propia formulación, de la vía de administración, de la frecuencia de dosificación, etc. Según una forma de ejecución, una composición adecuada para una forma oral de administración puede contener por ejemplo 5-70% en peso o 10-60% en peso aproximadamente del principio activo.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede emplear cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección de un vehículo o excipiente concreto, o de combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración utilizado para tratar un paciente concreto o un tipo de enfermedad o estado médico. En este sentido la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular está bien al alcance de los especialistas en tecnología farmacéutica. Además los vehículos o excipientes utilizados en tales composiciones están disponibles en el comercio. Para mayor aclaración, las técnicas convencionales de formulación están descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y en H. C. Ansel y otros, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems [*Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de liberación de fármacos*], 7ª Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden ser usados como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a ellos, los siguientes: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como los de maíz y patata; celulosas como la celulosa microcristalina y sus derivados, por ejemplo carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites como los de cacahuete, algodón, cártamo, sésamo, oliva, maíz y soja; glicoles como el propilenglicol; polioles tales como glicerina, sorbita, manita y polietilenglicol; ésteres tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; agar; agentes tampón como el hidróxido magnésico y el hidróxido aluminico; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, soluciones tampón de fosfato; gases propelentes comprimidos como los de hidrocarburos clorofluorocarbonados e hidrofurocarbonados; y otras sustancias no tóxicas y compatibles utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas suelen prepararse mezclando o combinando total e íntimamente el principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniforme resultante puede ser luego moldeada o cargada en tabletas, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores y similares, empleando procedimientos y equipo corrientes.

En una forma de ejecución las composiciones farmacéuticas están preparadas para la administración oral. Las composiciones aptas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas masticables, sellos, grageas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso, emulsiones del tipo aceite-en-agua o agua-en-aceite, elixires o jarabes, y similares, y cada una de estas formas

5

contiene una cantidad predeterminada del principio activo.

Cuando se trate de una forma de dosificación sólida para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, etc.), la composición llevará normalmente el principio activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico y fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden llevar: rellenos o cargas

10

15

tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manita y/o ácido silícico; aglutinantes como la carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes como la glicerina; agentes de desintegración como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de la disolución como la parafina; acelerantes de la absorción como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes tales como el alcohol cetílico y/o el monoestearato de glicerina; absorbentes como el caolín y la bentonita; lubricantes como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, glicoles polietilénicos sólidos, lauril sulfato sódico y/o mezclas de ellos, colorantes y agentes tampón.

En las composiciones farmacéuticas también puede haber agentes de desmoldeo, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Los ejemplos de agentes de recubrimiento de tabletas, cápsulas, píldoras y similares incluyen los utilizados para recubrimientos entéricos, por ejemplo acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-ésteres de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa y análogos. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables

20

25

incluyen: antioxidantes solubles en agua como el ácido ascórbico, el hidrocloreuro de cisteína, el bisulfito sódico, el metabisulfito sódico y análogos; antioxidantes liposolubles tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y agentes complejantes de metales tales como ácido cítrico, ácido etilendiamino tetraacético, sorbita, ácido tartárico, ácido fosfórico y análogos.

También se pueden formular composiciones para la liberación lenta o controlada del principio activo, utilizando, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener agentes opacificantes y formularse de forma que liberen el principio activo solo o preferentemente en una determinada porción del tracto gastrointestinal y opcionalmente de manera retardada. Como ejemplos de composiciones absorbentes utilizables

30

35

pueden citarse las sustancias poliméricas y las ceras. El principio activo también puede estar microencapsulado, opcionalmente con uno o más de los excipientes arriba descritos.

Como formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral cabe mencionar, de modo ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas contienen típicamente el principio activo y un diluyente inerte tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones

40

45

pueden contener agentes suspensores, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxi-etileno-sorbita y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido aluminico, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención ideadas para la administración oral se pueden envasar en forma de dosis unitarias. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que es adecuada para la dosificación a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, solo o combinado con una o más unidades adicionales. Estas formas unitarias pueden ser, por ejemplo, cápsulas, tabletas, píldoras y similares.

50

En otra forma de ejecución las composiciones de la presente invención son adecuadas para la inhalación y estarán típicamente en forma de aerosol o en polvo. Estas composiciones se administran en general mediante dispositivos bien conocidos, tales como nebulizadores, inhaladores de polvo seco o de dosis calibradas. Los dispositivos de nebulización producen una corriente de aire a gran velocidad que atomiza la composición formando una neblina que es transportada hacia el tracto respiratorio del paciente. Un ejemplo de formulación para nebulizadores comprende el principio activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo administran el principio activo en forma de polvo suelto que se dispersa en una corriente de aire del paciente durante la inspiración.

55

60

Un ejemplo de formulación de polvo seco contiene el principio activo mezclado con un excipiente tal como lactosa, almidón, manita, dextrosa, ácido poliláctico, poli(láctida-co-glicolida) y combinaciones de ellos. Los inhaladores de dosis calibradas descargan una cantidad medida del principio activo por medio de un gas propelente comprimido. Un

65

ejemplo de formulación de dosis calibradas contiene una solución o suspensión del principio activo en un propelente licuado tal como un hidrocarburo clorofluorocarbonado o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de tales formulaciones incluyen cosolventes como etanol o pentano y surfactantes como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y lauril sulfato sódico. Estas composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano refrigerado o presurizado a un recipiente adecuado que ya contiene el principio activo, etanol (si es el caso) y el surfactante (si es el caso). Para preparar una suspensión, el principio activo se microniza y luego se mezcla con el propelente. Alternativamente una formulación en suspensión se puede preparar secando por pulverización una capa de un recubrimiento de surfactante aplicado sobre partículas micronizadas del principio activo. La formulación se introduce luego en un bote de aerosol que forma parte del inhalador.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo mediante inyección subcutánea, intravenosa o intraperitoneal). Para este tipo de administración el principio activo se prepara en forma de solución, suspensión o emulsión estéril. Los ejemplos de disolventes para preparar estas formulaciones incluyen agua, suero fisiológico, alcoholes de bajo peso molecular como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácido graso como el oleato de etilo y similares. Las formulaciones parenterales también llevar uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes.

Los surfactantes, los agentes estabilizantes adicionales o los agentes reguladores de pH (ácidos, bases o tampones) y los antioxidantes son particularmente útiles para estabilizar la formulación, por ejemplo para minimizar o evitar la hidrólisis de los enlaces éster y amida que pueda tener el compuesto. Estas formulaciones se pueden esterilizar utilizando un medio inyectable esterilizante, un agente esterilizador, por filtración, irradiación o calor. En una forma de ejecución particular la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como vehículo farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen moléculas que contienen seis o más unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosas unidas mediante enlaces en las posiciones 1,4 como en la amilasa, la  $\beta$ -ciclodextrina o la cicloheptaamilosa. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen derivados como la hidroxipropil ciclodextrina y sulfobutil éter ciclodextrinas como la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y la sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina. Los ejemplos de tampones para tales formulaciones incluyen tampones basados en ácidos carboxílicos como las soluciones tampón de citrato, lactato y maleato.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica, usando sistemas y excipientes transdérmicos. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeación tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarlo a un parche o a un sistema de liberación análogo. Si se desea, en estas composiciones transdérmicas se puede emplear excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

#### Agentes secundarios

Para tratar una enfermedad, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales, a fin de obtener el efecto curativo deseado. Así, en una forma de ejecución las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen otros fármacos que se coadministran con un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también llamados "agentes secundarios"). Estos agentes terapéuticos son bien conocidos del estado técnico e incluyen antagonistas de los receptores de adenosina, antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , agonistas del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , antagonistas duales de receptores adrenérgicos  $\beta$  y del receptor  $\alpha_1$ , rompedores de los productos finales de la glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina e inhibidores duales del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisa, activadores y estimulantes del enzima convertidor de angiotensina 2, vacunas contra la angiotensina-II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> e inhibidores duales de los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> y de la neprilisa y bloqueadores multifuncionales de los receptores de angiotensina, antagonistas de los receptores de bradiquinina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores del enzima convertidor de endotelina, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, inhibidores de reabsorción de monoaminas, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, inhibidores de la neprilisa, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, agonistas de los receptores opiáceos, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas de los receptores de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, estimulantes y activadores de la guanilato-ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores de vasopresina, y combinaciones de ellos. Aquí se detallan ejemplos específicos de estos agentes.

Por lo tanto, en otra forma más de ejecución de la presente invención una composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente invención, un segundo principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la composición también se puede incluir un tercer, cuarto, etc., principio activo. En la terapia combinada, la cantidad

administrada del compuesto de la presente invención, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad normalmente administrada con la monoterapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden mezclar físicamente con el segundo principio activo para formar una composición que contenga ambos agentes; o cada agente puede estar en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en tiempos separados. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede combinar con un segundo principio activo, empleando procedimientos y equipo convencionales, para formar una combinación de principios activos que lleve un compuesto de la presente invención y un segundo principio activo. Además los principios activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que lleve un compuesto de la presente invención, un segundo principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta forma de ejecución los componentes de la composición se mezclan o combinan del modo habitual para crear una mezcla física. Luego la mezcla física se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva a través de una de las vías aquí descritas.

Alternativamente los principios activos pueden ser distintos y estar separados antes de administrarlos al paciente. En esta forma de ejecución los principios activos no están mezclados físicamente entre sí antes de la administración al paciente, pero se administran simultáneamente o en tiempos separados como composiciones independientes. Tales composiciones se pueden envasar por separado o juntas en un kit. Cuando se administren en tiempos separados, el principio activo secundario se administrará normalmente en un tiempo inferior a las 24 horas transcurridas desde la administración del compuesto de la presente invención, que varía entre la simultaneidad con la administración del compuesto de la presente invención hasta unas 24 horas posteriores a la dosificación. Esto también se denomina administración secuencial. Así, un compuesto de la presente invención se puede administrar oralmente de manera simultánea o secuencial con otro principio activo por medio de dos tabletas, una por cada principio activo, teniendo en cuenta que secuencial puede significar inmediatamente después de la administración del compuesto de la presente invención o al cabo de cierto tiempo predeterminado (por ejemplo una o tres horas más tarde). También se contempla la posibilidad de administrar el principio activo secundario más de 24 horas después de la administración del compuesto de la presente invención. Como alternativa, la combinación se puede administrar a través de vías diferentes, es decir una oralmente y la otra por inhalación.

En una forma de ejecución el kit comprende una primera forma de dosificación que contiene el compuesto de la presente invención y al menos una forma de dosificación adicional que contiene uno o más de los principios activos secundarios aquí descritos, en cantidades suficientes para realizar los métodos. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación contienen en conjunto una cantidad terapéuticamente efectiva de principios activos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado médico de un paciente.

Cuando se incluyen, los principios activos secundarios se encuentran en una cantidad terapéuticamente efectiva, de manera que su administración normal produzca un efecto terapéuticamente beneficioso al coadministrarlos con un compuesto de la presente invención. El principio activo secundario puede hallarse en forma de una sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etc., farmacéuticamente aceptables. El principio activo secundario también puede estar en forma de profármaco, por ejemplo un compuesto que tenga un grupo ácido carboxílico esterificado. Por lo tanto, en los principios activos secundarios enumerados aquí se pretende incluir todas las formas que se pueden adquirir comercialmente o preparar mediante el uso de procedimientos y reactivos habituales.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de adenosina, cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina y tonapofilina.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de receptores adrenérgicos  $\alpha$ , cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un antagonista del receptor adrenérgico  $\beta_1$  ("bloqueador  $\beta_1$ "). Los bloqueadores  $\beta_1$  representativos comprenden, sin limitarse a ellos, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bupridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, por ejemplo succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el bloqueador del receptor adrenérgico  $\beta_1$  se elige entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol y sus combinaciones. Normalmente el bloqueador  $\beta_1$  se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 2-900 mg por dosis.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol,

salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol y análogos. Normalmente el antagonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$  se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 0,05-500  $\mu\text{g}$  por dosis.

5 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un rompedor de los productos finales de la glicación avanzada (AGE), cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, alagebrijo (o ALT-711) y TRC4149.

10 Según otra forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de aldosterona, cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, eplerenona, espironolactona y sus combinaciones. Normalmente el antagonista de aldosterona se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 5-300 mg diarios.

15 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de la aminopeptidasa N o de la dipeptidil peptidasa III, cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, bestatina y PC18 (2-amino-4-metilsulfonil butanotiol, metionina tior).

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (ECA). Los inhibidores de ECA representativos incluyen, sin limitarse a ellos, acupril, alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasin, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el inhibidor de ECA se elige entre benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y sus combinaciones. Normalmente el inhibidor de ECA se administrará en cantidad suficiente para aportar 1-150 mg diarios aproximadamente.

25 Según otra forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor dual del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisina (ECA/NEP), cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos: AVE-0848 (ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[3-metil-2(*S*)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]-benzazepin-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto original; 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; enalaprilato; ER-32935 (ácido (3*R*,6*S*,9*aR*)-6-[3(*S*)-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxílico); gempatrilato; MDL-101264 (ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[2(*S*)-(2-morfolinoacetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepin-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4*S*-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (*R*\*) $\alpha$ ,12*b* $\beta$ ]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepin-4-carboxílico); omapatrilato; RB-105 (N-[2(*S*)-(mercaptopetil)-3(*R*)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato; SA-898 ((2*R*,4*R*)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(*S*)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y también pueden incluirse sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el inhibidor de ECA/NEP se elige entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato y combinaciones de los mismos.

40 En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un activador o estimulante del enzima convertidor de angiotensina 2 (ECA2).

45 En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una vacuna contra la angiotensina-II, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, ATR12181 y CYT006-AngQb.

50 En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un anti-coagulante, cuyos ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: cumarinas como la warfarina; heparina, e inhibidores directos de trombina como el argatrobán, la bivalirudina, el dabigatrán y la lepirudina.

55 En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos representativos incluyen fármacos inyectables y fármacos efectivos por vía oral, así como combinaciones de los mismos. Los ejemplos de fármacos inyectables incluyen, sin limitarse a ellos, la insulina y sus derivados. Los ejemplos de fármacos efectivos por vía oral incluyen, sin limitarse a ellos: biguanidas como la metformina; antagonistas de glucagón; inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa como acarbosa y miglitol; inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (inhibidores DPP-IV) como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina; meglitinidas como la repaglinida; oxadiazolidindionas; sulfonilureas como la clorpropamida, glimepirida, glibuzida, gliburida y tolazamida; tiazolidindionas como la pioglitazona y la rosiglitazona; y combinaciones de ellos.

60 En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran combinados con tratamientos antidiarreicos. Las opciones representativas de tratamiento incluyen, sin limitarse a ellas, soluciones de rehidratación oral (SRO), loperamida, difenoxilato y subsalicilato de bismuto.

65

En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiglaucoma. Como ejemplos representativos de los agentes antiglaucoma cabe citar, sin limitarse a ellos: agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos como la brimonidina; antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta_1$ ; bloqueadores tópicos del receptor  $\beta_1$  tales como el betaxolol, el levobunolol y el timolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como la acetazolamida, la brinzolamida o la dorzolamida; agonistas colinérgicos como la cevimelina y la DMXB-anabaseína; compuestos de epinefrina; mióticos como la pilocarpina, y análogos de la prostaglandina.

En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antilípido. Los agentes antilípidos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: inhibidores de las proteínas de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) tales como anacetrapib, dalcetrapib y torcetrapib; estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; y sus combinaciones.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: aspirina; agentes antiplaquetarios tales como clopidogrel, prasugrel y ticlopidina; heparina y combinaciones de los mismos.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor  $AT_1$ , también conocido como bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA).

Como BRA representativos cabe citar, sin limitarse a ellos, abitesartán, azilsartán (p.ej. azilsartán medoxomilo), bencil-losartán, candesartán, candesartán cilexetil, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicil-losartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximil, milfasartán, olmesartán (p.ej. olmesartán medoxomilo), opomisartán, prazosartán, ripsisartán, sapisartán, saralasin, sarmesina, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el BRA se elige entre azilsartán medoxomilo, candesartán cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, sapisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y sus combinaciones. Como ejemplos de sales y/o profármacos cabe citar candesartán cilexetil, eprosartán mesilato, la sal potásica de losartán y olmesartán medoxomilo. Normalmente el BRA se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 4-600 mg por dosis, por ejemplo en dosis diarias comprendidas en el intervalo de 20-320 mg diarios.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un agente de acción dual, tal como un inhibidor de los antagonistas de los receptores  $AT_1$  y de la neprilisina (inhibidor de BRA/NEP), cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, los compuestos descritos en las publicaciones U.S. nº 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas otorgadas a Allegretti y otros, y registradas el 23 de abril de 2008, por ejemplo el compuesto ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con bloqueadores multifuncionales de los receptores de angiotensina, tal como está descrito en Kurtz & Klein (2009) Hypertension Research 32:826-834.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de los receptores de bradiquinina, como por ejemplo el icatibant (HOE-140). Es de esperar que esta terapia combinada tenga como ventaja la prevención del angioedema o de otras consecuencias indeseadas de los elevados niveles de bradiquinina.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un bloqueador de los canales de calcio. Los bloqueadores de canales de calcio representativos incluyen, sin limitarse a ellos, amlodipina, anipamilo, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridilo, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotidilo, terodilina, tiapamilo, verapamilo y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el bloqueador de los canales de calcio se elige entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo y sus combinaciones. Normalmente el bloqueador de canales de calcio se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 2-500 mg por dosis.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de quimasa tal como el TPC-806 y la 2-(5-formilamino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il)-N-[[3,4-dioxo-1-fenil-7-(2-piridiloxi)]-2-heptil]acetamida (NK3201).

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un diurético. Los diuréticos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como la acetazolamida y la diclorfenamida; diuréticos de asa, los cuales 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 sulfonamídicos tales como el ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético como el ácido tienílico, la indacrinona y el quincarbato; diuréticos osmóticos como la manita; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo antagonistas de aldosterona tales como la espironolactona e inhibidores del canal de Na<sup>+</sup> tales como amilorida y triamtereno; tiazidas y diuréticos análogos a las tiazidas tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclortiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida y triclorometiazida; y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el diurético se elige entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno y sus combinaciones. El diurético se administrará en cantidad suficiente para aportar aproximadamente 5-50 mg diarios, normalmente 6-25 mg diarios, siendo las dosis comunes de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg diarios.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un inhibidor del enzima convertidor de endotelina (ECE), cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, fosforamidón, CGS 26303 y sus combinaciones.

En una forma de ejecución particular los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de los receptores de endotelina. Los antagonistas de los receptores de endotelina representativos incluyen, sin limitarse a ellos: antagonistas selectivos de los receptores de endotelina que afectan a los receptores de endotelina A, tales como avosentán, ambrisentán, atrasentán, BQ-123, clazosentán, darusentán, sitaxentán y zibotentán; y antagonistas duales de los receptores de endotelina que afectan tanto a los receptores de endotelina A como a los receptores de endotelina B, tales como bosentán, macitentán, tezosentán.

En otra forma más de ejecución, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos como estatinas. Las estatinas representativas incluyen, sin limitarse a ellas, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor, de reabsorción de monoaminas, cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, como por ejemplo la atomoxetina, el bupropión y su metabolito hidroxibupropión, maprotilina, reboxetina y viloxazina; inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) tales como el citalopram y su metabolito desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (p.ej. oxalato de escitalopram), fluoxetina y su metabolito desmetilado norfluoxetina, fluvoxamina (p.ej. maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y su metabolito desmetilsertralina; inhibidores duales de la reabsorción de serotonina-norepinefrina (IRSN) tales como bicifadina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona y venlafaxina; y combinaciones de los mismos.

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un relajante muscular, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol y sus combinaciones.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un péptido natriurético o un análogo del mismo, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos: carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida, y compuestos descritos en Ogawa y otros (2004) J, Biol, Chem, 279:28625-31. Estos compuestos también se conocen como agonistas del receptor A de péptidos natriuréticos (NPR-A). En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de depuración de péptidos natriuréticos (NPR-C) tal como SC-46542, cANF (4-23) y AP-811 (Veale (2000) Bioorg Med Chem Lett 10:1949-52). Por ejemplo, el AP-811 ha actuado sinérgicamente en combinación con el inhibidor de NEP tiorfán (Wegner (1995) Clin, Exper, Hypert, 17:861-876).

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Los inhibidores de NEP representativos incluyen, sin limitarse a ellos: AHU-377; candoxatrilo; candoxatrilo; dexecadotriló ((+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina éster bencilico); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclohexan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina éster bencilico); derivados del ácido 3-(1-carbamóilciclohexil)propiónico descritos en la patente WO 2006/027680, de Hepwort y otros (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)-propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotriló; fosforamidón; retrotiorfán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)-bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SC-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SC-34826 ((S)-N-[N-[1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-metoxil]-carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SC-42495 (N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)-propionil]-L-metionina éster etílico); 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); tiorfán y su profármaco racecadotriló; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexancarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-



ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (*R*)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]-ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico éster etílico (WO 2007/056546); daglutrilo [ácido (3*S*,2'*R*)-3-{1-[2'-(etoxi-carbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-1-acético] descrito en la patente WO 2007/106708, de Khder y otros (Novartis AG); y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el inhibidor de la NEP se elige entre candoxatrilo, candoxatriloato, CGS-24128, fosforamidón, SC-32615, SC-34826, SQ-28603, tiorfán y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el inhibidor de NEP es un compuesto tal como daglutrilo o CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(*S*)-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), que actúan tanto inhibidores como del enzima convertidor de endotelina (ECE) como de la NEP. También se pueden usar otros compuestos de acción dual sobre ECE/NEP. El inhibidor de la NEP se administrará en cantidad suficiente para proporcionar unos 20-800 mg diarios; las dosis típicas están comprendidas en el intervalo de 50-700 mg diarios, más comúnmente 100-600 o 100-300 mg diarios.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un donante de óxido nítrico, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, nicorandil; nitratos orgánicos como el tetranitrato de pentaeritrita; y sidnoniminas tales como linsidomina y molsidomina.

En otra forma más de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE representativos incluyen, sin limitarse a ellos: cemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, aloxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclozico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofen, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el AINE se selecciona entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y sus combinaciones.

Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), cuyos ejemplos incluyen, de manera ilustrativa y no limitativa, amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, ketamina, ketobemidona, memantina, metadona, etc.

En otra forma más de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agonista de los receptores opiáceos (también conocidos como analgésicos opiáceos). Los agonista de receptores opiáceos representativos incluyen, sin limitarse a ellos: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levalorfanol, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y sus combinaciones. En ciertas formas de ejecución el agonista de los receptores opiáceos se escoge entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, y sus combinaciones.

En una forma de ejecución particular los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en concreto un inhibidor de PDE-V. Los inhibidores de PDE-V representativos incluyen, sin limitarse a ellos, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio<sup>®</sup>), tadalafil (Adcirca<sup>®</sup>), vardenafil (Levitra<sup>®</sup>) y udenafil.

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandina (igualmente conocidos como prostanoides o análogos de la prostaciclina). Los análogos de prostaglandina representativos incluyen, sin limitarse a ellos, beraprost sódico, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost y treprostinil, entre los cuales son de especial interés el bimatoprost, el latanoprost y el tafluprost.

En otra forma más de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agonista de los receptores de prostaglandina, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, bimatoprost, latanoprost, travoprost y otros.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, aliskiren, enalkiren, remikiren y sus combinaciones.

En otra forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina (ISRS). Los ISRS representativos incluyen, sin limitarse a ellos: citalopram y su metabolito desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (p.ej. oxalato de escitalopram), fluoxetina y su metabolito desmetilado norfluoxetina, fluvoxamina (p.ej. maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y su metabolito desmetilsertralina, y combinaciones de los mismos.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>1D</sub>, cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, triptanes tales como almotriptán, avitriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán.

5 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un bloqueador de los canales de calcio, cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína y combinaciones de los mismos.

10 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un estimulante o activador de la guanilato ciclasa soluble, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, ataciguat, riociguat y sus combinaciones.

15 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antidepresivo tricíclico (ATC), cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, amitriptilina, óxido de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina, y combinaciones de los mismos.

20 Según una forma de ejecución, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de vasopresina, cuyos ejemplos incluyen, de modo ilustrativo y no limitativo, conivaptán y tolvaptán.

25 En otras terapias de combinación con compuestos de la presente invención también pueden usar combinaciones de agentes terapéuticos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con un diurético y un BRA, o con un bloqueador de los canales de calcio y un BRA, o con un diurético y un inhibidor del ECA, o con un bloqueador de los canales de calcio y una estatina. Como ejemplos específicos cabe mencionar una combinación del inhibidor del ECA enalapril (en su forma salina de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se vende con la marca comercial Vaseretic<sup>®</sup>, o una combinación del bloqueador de los canales de calcio amlodipina (en su forma salina de besilato) y el BRA olmesartán (como profármaco en forma de medoxomilo), o una combinación de un bloqueador de los canales de calcio y una estatina. Todas estas combinaciones también pueden usarse con los compuestos de la presente invención. Otros agentes terapéuticos como los agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y los antagonistas de los receptores de vasopresina también pueden ser útiles en las terapias de combinación. Los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina.

35 Las siguientes formulaciones son ejemplos típicos de las composiciones farmacéuticas según la presente invención.

#### Ejemplo de cápsulas de gelatina dura para la administración oral

40 Se mezcla completamente un compuesto de la presente invención (50 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato magnésico. La composición resultante se carga en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Como alternativa, se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (20 mg) con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 mg). La mezcla se pasa luego a través de un tamiz U.S. n° 45 de malla y se introduce en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

45 Como alternativa, se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (30 g), un agente secundario (20 g), 440 g de lactosa secada por pulverización y 10 g de estearato magnésico, y se procede del modo arriba descrito.

#### Ejemplo de formulación de cápsulas de gelatina para la administración oral

50 Se mezcla completamente un compuesto de la presente invención (100 mg) con monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). Luego la mezcla se carga en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula). Como alternativa, un compuesto de la presente invención (70 mg) y un agente secundario (30 mg) se mezclan completamente con monooleato de polioxietileno sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg), y la mezcla resultante se introduce en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

55 Como alternativa, se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato magnésico (0,8 mg). Luego la mezcla se introduce en una cápsula de gelatina (tamaño #1, blanca opaca) (300 mg de composición por cápsula).

#### Ejemplo de formulación de tabletas para la administración oral

60 Un compuesto de la presente invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un tamiz U.S. n° 20 de malla y se mezclan completamente. El granulado obtenido de esta manera se seca a 50-60°C y se pasa a través de un tamiz U.S. n° 16 de malla. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de solución al 10% en agua esterilizada) con carboximetil almidón sódico (4,5 mg), estearato magnésico

65

(0,5 mg) y talco (1 mg), y después esta mezcla se pasa a través de un tamiz U.S. n° 16 de malla. El carboximetil almidón sódico, el estearato magnésico y el talco se añaden luego al granulado. La mezcla terminada se comprime en una máquina tableteadora para formar tabletas de 100 mg de peso.

5 Como alternativa se mezcla totalmente un compuesto de la presente invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), sílice pirogénica (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). Después la mezcla se comprime para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

10 Como alternativa se mezcla completamente un compuesto de la presente invención (400 mg) con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg). Después la mezcla se comprime para formar una tableta de una sola ranura (600 mg de composición por tableta).

15 Como alternativa se mezcla completamente un compuesto de la presente invención (100 mg) con almidón de maíz (100 mg) y una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se muele hasta obtener un polvo fino. Después se añade celulosa microcristalina (50 mg) y estearato magnésico (5 mg) a la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar tabletas (100 mg del compuesto de la presente invención por tableta).

20 Ejemplo de formulación de una suspensión para la administración oral

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

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

25 Ejemplo de formulación líquida para la administración oral

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

35 Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, con o sin ciclodextrina.

40 Ejemplo de formulación inyectable para la administración por inyección

Se mezcla un compuesto de la presente invención (0,2 g) con una solución tampón de acetato sódico 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 con tanto ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido sódico acuoso 0,5 N como sea necesario y luego se añade agua suficiente para llegar a un volumen total de 20 ml. Luego la mezcla se filtra a través de un filtro estéril (0,22 micras) para producir una solución estéril adecuada para ser administrada por inyección.

45 Ejemplo de composiciones para la administración por inhalación

Se microniza un compuesto de la presente invención (0,2 mg) y luego se mezcla con lactosa (25 mg). Luego esta mezcla se introduce en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra utilizando, por ejemplo, un inhalador de polvo seco.

50 Alternativamente, un compuesto micronizado de la presente invención (10 g) se dispersa en una solución que se prepara disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). Después la suspensión resultante se seca por pulverización y se microniza para formar una composición micronizada cuyas partículas tienen un diámetro medio inferior a 1,5 μm aproximadamente. La composición micronizada se carga luego en cartuchos de inhalación de dosis

fijas que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano comprimido, en cantidad suficiente para aportar aproximadamente entre 10 µg y 500 µg del compuesto de la presente invención por cada dosis administrada mediante el inhalador.

5 Alternativamente, un compuesto micronizado de la presente invención (25 mg) se disuelve en suero fisiológico isotónico (125 ml) tamponado con citrato (pH 5). La mezcla se agita y se sónica hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución se controla y, si es preciso, se ajusta a 5 añadiendo lentamente NaOH acuoso 1 N. La solución se administra utilizando un aparato nebulizador que aporte aproximadamente entre 10 µg y 500 µg del compuesto de la presente invención por cada dosis.

## 10 EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se ofrecen con el fin de ilustrar unas formas de ejecución específicas de la presente invención. No obstante, estas formas de ejecución específicas no pretenden limitar de ninguna manera el alcance de la presente invención, a no ser que se indique concretamente. Las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa, y cualquier otra abreviación aquí usada, pero no definida, tiene su significado estándar generalmente aceptado:

AcOH	ácido acético
Cbz	carbocenciloxi (-C(O)O-bencilo)
20 DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Dnp	2,4-dinitrofenilo
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
25 EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidrato
30 Mca	(7-metoxicumarin-4-il)acilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0)
TFA	ácido trifluoroacético
35 THF	tetrahidrofurano

A no ser que se indique otra cosa, todos los materiales, tales como reactivos, materias primas y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën y análogos) y se usaron sin purificarlos más.

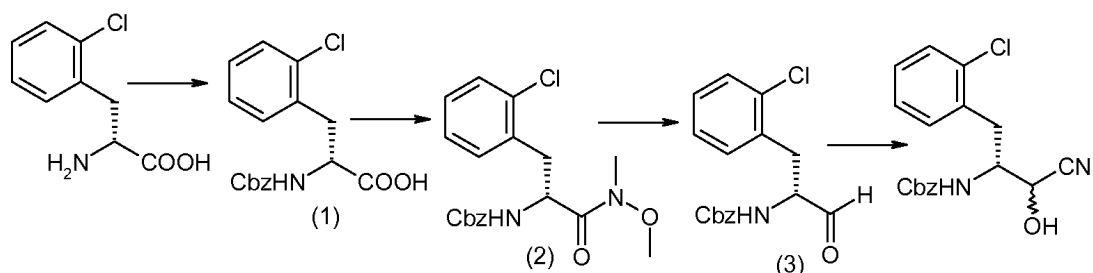
40 Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a no ser que se indique otra cosa. El desarrollo de las reacciones se controló por cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida analítica de alta o resolución (HPLC anal.) y espectrometría de masas, cuyos detalles están indicados en los ejemplos específicos. En la HPLC analítica se utilizaron los siguientes disolventes: el disolvente A fue 98% de H<sub>2</sub>O / 2% de MeCN / 1,0 ml/l de TFA; el disolvente B fue 90% de MeCN / 10% de H<sub>2</sub>O / 1,0 ml/l de TFA.

Las reacciones se terminaron del modo descrito concretamente en cada preparación. Por ejemplo, las mezclas de reacción corrientes se purificaron por extracción y otros métodos de purificación como la cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente y la precipitación. Además las mezclas reactivas se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa, empleando rellenos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El avance de las reacciones se midió normalmente por cromatografía líquida con espectrometría de masas (LC-MS).

Los isómeros se caracterizaron por espectroscopía de efecto nuclear Overhauser (NOE). Los productos de reacción se caracterizaron rutinariamente por espectrometría de masas y RMN-<sup>1</sup>H. Las muestras para la medición por RMN se disolvieron en disolvente deuterado (CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*6) y los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se obtuvieron con un aparato Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación de compuestos por espectrometría de masas se realizó normalmente utilizando un método de ionización por electrospray (ESMS) en un aparato de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o en un aparato de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

60 Preparación 1

[(*R*)-1-(2-Cloro-bencil)-2-ciano-2-hidroxi-etil]-carbamato de bencilo



A una suspensión de ácido (*R*)-2-amino-3-(2-cloro-fenil)-propiónico (100,0 g, 0,5 mol) en agua (1 l) se le añadió gota a gota NaOH acuoso 4 N (125 ml) a 0°C. Después se agregó una solución de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (125,0 g, 0,5 mol) en acetona (300 ml) de una sola vez. El pH de la mezcla se mantuvo a 8~9 añadiendo NaOH acuoso 3 N. Después de agitar la mezcla durante 4 horas, el pH se ajustó a 1 con HCl 6 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractos reunidos se lavaron con HCl 1 N (2 x 500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para dar el compuesto (1) en forma de un sólido blanco (155,0 g).

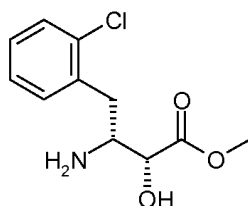
A una solución del compuesto (1) (80,0 g, 240 μmol) en DCM (500 ml) se le añadió EDCI (50,6 g, 264 μmol), HOBt (35,6 g, 264 μmol), hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (51,5 g, 528 μmol) y trietilamina (111 ml, 790 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche. Luego la mezcla se lavó con HCl 2 N (3 x 500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado respectivamente (3 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar el compuesto (2) en forma de un aceite amarillo (71,0 g).

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (7,2 g, 188 μmol) en THF (800 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto (2) (71,0 g, 188 μmol) en THF (200 ml) a -20°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 2 horas. Después la reacción se extinguió cuidadosamente con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml) y los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto (3) (59,0 g), el cual se utilizó directamente sin posterior purificación.

A una solución del compuesto (3) (59,0 g, 188 μmol) en THF (500 ml) se le añadió NaHSO<sub>3</sub> acuoso (19,5 g en 500 ml de agua) y la mezcla se agitó a 0°C por la noche. Se agregó NaCN (9,2 g, 188 μmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml) y los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto del epígrafe (64,0 g), el cual se utilizó directamente sin posterior purificación.

#### Preparación 2

##### (2*R*,3*R*)-3-Amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butarato de metilo

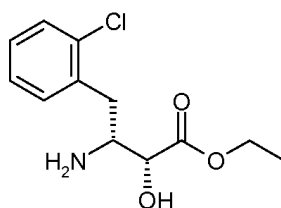


Se calentó a reflujo por la noche una mezcla de [(*R*)-1-(2-cloro-bencil)-2-ciano-2-hidroxi-etil]-carbamato de bencilo (55,0 g, 157 μmol) en dioxano (300 ml) y HCl 6 N (300 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución 3 N de HCl en MeOH. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para obtener una mezcla del compuesto del epígrafe y su isómero (*R,S*), la cual se sometió a una cromatografía en columna rápida (DCM:MeOH = 100:1 hasta 50:1) para dar el compuesto del epígrafe (8,1 g).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,06 (br s, 2H), MS (m/z): 244 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación 3

##### (2*R*,3*R*)-3-Amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butarato de etilo

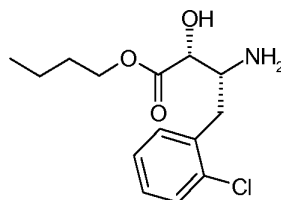


Se calentó a reflujo por la noche una mezcla de [(*R*)-1-(2-cloro-bencil)-2-ciano-2-hidroxi-etil]-carbamato de bencilo (64,0 g, 188  $\mu$ mol) en dioxano (300 ml) y HCl 6 N (300 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en una disolución 3 N de HCl en EtOH. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para obtener una mezcla del compuesto del epígrafe y su isómero (*R,S*), la cual se sometió a una cromatografía en columna rápida (DCM:MeOH = 100:1 hasta 50:1) para dar el compuesto del epígrafe (9,7 g).

RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,25 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 2,97 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,06 (br s, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), MS (*m/z*): 258 [M+H]<sup>+</sup>.

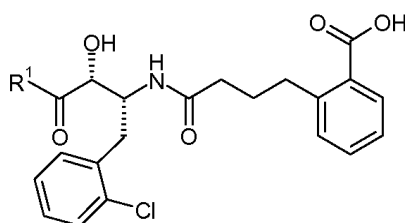
Preparación 4

(2*R*,3*R*)-3-Amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butilato de butilo



Se combinó (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butilato de etilo (100 mg, 0,4 mmol) con 1-butanol (5 ml) y HCl concentrado (1 ml) y se calentó a 70°C durante 24 horas. El exceso de disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título en forma de una sal de HCl.

#### EJEMPLO 1



Ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil}-benzoico (R<sup>1</sup> = -OH)

Se combinó ácido 2-(3-carboxi-propil)benzoico (335 mg, 1,6 mmol, 1,0 eq.) con DIPEA (897  $\mu$ l, 3,2 eq.) y HATU (0,612 g, 1,61 mmol, 1,0 eq.) en DCM (40 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se agregó (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butilato de butilo (sal de HCl, 519 mg, 1,6 mmol, 1,0 eq.). La reacción se extinguió 1 hora más tarde añadiendo NH<sub>4</sub>Cl saturado y el producto se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. El producto se disolvió en AcOH (5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para producir ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-butoxicarbonil-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil}-benzoico (150 mg).

Se combinó ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-butoxicarbonil-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil}-benzoico (110 mg, 230  $\mu$ mol, 1,0 eq.) con THF (2,1 ml) y NaOH acuoso 1 M (480  $\mu$ mol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción se añadió AcOH (1 ml) y el producto se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (95 mg, 99% de pureza). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>6</sub> 420,11; encontrada 420.

Ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-1-(2-clorobencil)-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil}-benzoico (R<sup>1</sup> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

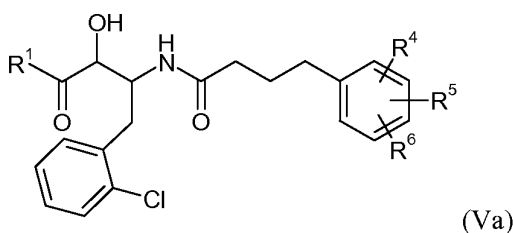
Se combinó ácido 2-(3-carboxi-propil)benzoico (50 mg, 240  $\mu$ mol, 1,0 eq.) con DIPEA (134 ml, 3,2 eq.) y HATU (91,3 mg, 240  $\mu$ mol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml). Se agregó (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butilato de etilo (69,9

mg, 240  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y se agitó la mezcla. La reacción se extinguió después de 1 hora añadiendo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y el producto se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (30 mg, 100% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClNO}_6$  448,14; hallada 448.

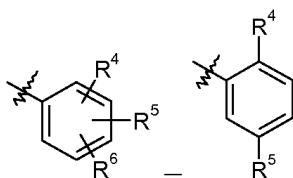
5 Ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-butoxicarbonil-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil}-benzoico ( $\text{R}^1 = -\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ )

Se combinó ácido 2-(3-carboxi-propil)benzoico (300 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) con DIPEA (803  $\mu$ l, 3,2 eq.) y HATU (548 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxibutirato de butilo (412 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.). La reacción se extinguió después de 1 hora añadiendo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y el producto se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. Se añadió AcOH (1 ml) y el producto resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (260 mg, 99% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6$  476,18; encontrada 476,2.

15 EJEMPLO 2



20 Siguiendo los procedimientos descritos en los presentes ejemplos y cambiando los materiales de partida y reactivos anteriores por otros procedentes se prepararon los compuestos de la fórmula Va:

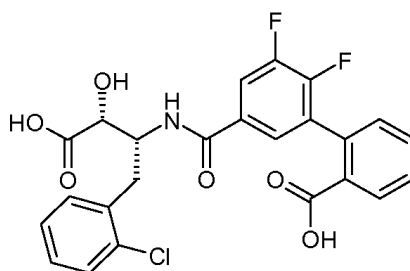


Ej.	$\text{R}^1$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	Fórmula	MS $m/z$ : $[\text{M}+\text{H}]^+$	
					calculada	encontrada
1	OH	COOH	F	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClFNO}_6$	438,10	438,4

25 1. Ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil}-4-fluoro-benzoico

30 EJEMPLO 3

Ácido 5'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamóil]-2',3'-difluoro-bifenil-2-carboxílico



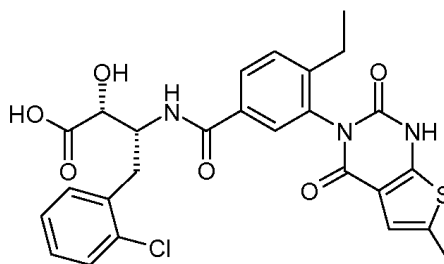
35 Se mezcló 3-bromo-4,5-difluoro-benzoato de metilo (194 mg, 772  $\mu$ mol, 1,0 eq.) con éster de pinacol del ácido 2-*t*-butoxicarbonilfenilborónico (282 mg, 927  $\mu$ mol, 1,2 eq.). Se agregó tolueno (1,1 ml) seguido de MeOH (409 ml) y luego de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (214 mg, 1,5 mmol, 2,0 eq.) predisuelto en agua (202 ml). Se agitó la mezcla y el recipiente de la reacción se tapó, se conectó al vacío y se purgó con nitrógeno. Se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (89,2 mg, 77,2  $\mu$ mol). El recipiente se volvió a tapar y se calentó por microondas a 110°C durante 50 minutos. Se eliminó la capa orgánica y el producto se evaporó al vacío. Se añadió THF (3 ml) y NaOH acuoso 1 M (1,5 ml, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó EtOAc y la mezcla se acidificó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Las capas orgánicas se extrajeron, se secaron y se evaporaron para dar 5',6'-difluoro-bifenil-2,3'-dicarboxilato de 2-*t*-butilo.

40

Se combinó 5',6'-difluoro-bifenil-2,3'-dicarboxilato de 2-*t*-butilo (60 mg, 180  $\mu$ mol, 1,0 eq.), (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butirato de etilo (46,3 mg, 180  $\mu$ mol, 1,0 eq.), DIPEA (94 ml) y HATU (68,4 mg, 180  $\mu$ mol) en DCM (2 ml) y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. Se añadió DCM:TFA 1:1 (0,5 ml de cada uno) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió THF (2 ml) y NaOH 10 N (0,3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se extinguió con AcOH y el producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (5,8 mg, 97% de pureza). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>6</sub> 490,08; hallada 491.

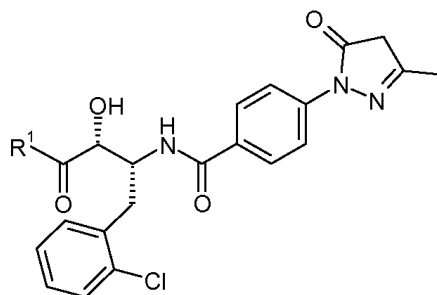
#### EJEMPLO 4

Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-3-[4-etil-3-(6-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il)-benzoilamino]-2-hidroxi-butírico



Se disolvió 2-isocianato-5-metil-tiofen-3-carboxilato de metilo (116 mg, 588  $\mu$ mol, 1,5 eq.) en DMF (1000  $\mu$ l), después se combinó con ácido 3-amino-4-etil-benzoico (64,8 mg, 392  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y DIPEA (137  $\mu$ l, 2,0 eq.). La mezcla se calentó a 70°C por la noche. Se eliminó el disolvente y el producto se combinó con DMF (500  $\mu$ l) y HATU (298 mg, 784  $\mu$ mol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butirato de etilo (sal de TFA, 146 mg, 392  $\mu$ mol, 1,0 eq.) en DIPEA (137  $\mu$ l, 2,0 eq.) y DMF (500  $\mu$ l). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el producto se disolvió en THF (600  $\mu$ l) y NaOH acuoso 2 M (600  $\mu$ l). La mezcla se calentó a 80°C por la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (12,3 mg, 100% de pureza). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S 542,11; encontrada 542,0.

#### EJEMPLO 5



Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico (R<sup>1</sup> = -OH)

Se combinó ácido 4-(3-metil-5-oxo-2-pirazolin-1-il)benzoico (42 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq.) con DMF (500  $\mu$ l) y HATU (88 mg, 0,2 mmol, 1,2 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-butirato de metilo (47 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq.) en DIPEA (70  $\mu$ l, 2,0 eq.) y DMF (500  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó THF (500  $\mu$ l) y NaOH acuoso 2 M (600  $\mu$ l, 1 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Se eliminó el disolvente y el producto se disolvió en AcOH/H<sub>2</sub>O (50%) y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (58,3 mg, 56% de pureza). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 430,11; encontrada 430,0.

(2*R*,3*R*)-4-(2-Cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butirato de etilo (R<sup>1</sup> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Se combinó ácido 4-(3-metil-5-oxo-2-pirazolin-1-il)benzoico (100 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq.) con DMF (1000  $\mu$ l) y HATU (250 mg, 0,7 mmol, 1,2 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-butirato de etilo (sal de TFA, 200 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq.) en DIPEA (200  $\mu$ l, 2,0 eq.) y DMF (1000  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el exceso de disolvente y el producto se disolvió en AcOH/H<sub>2</sub>O (50%) y se purificó por LC preparativa (columna de 1"; gradiente de 2-50% de MeCN/H<sub>2</sub>O, 0,05% de TFA, a lo largo de 80 minutos; flujo de 15 ml/min; UV 280 nm). Las fracciones se

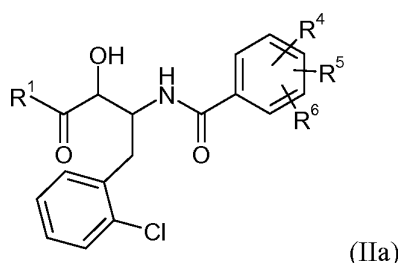


recogieron, se congelaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (100 mg, 98% de pureza). MS  $m/z$   $[M+H]^+$  calculada para  $C_{23}H_{24}ClN_3O_5$  458,14; encontrada 458,2.

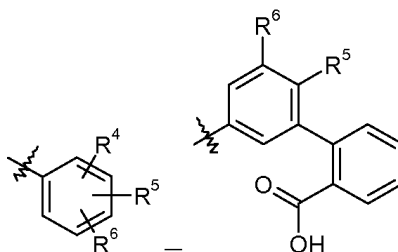
N-[(1*R*,2*R*)-1-(2-Clorobencil)-2-hidroxi-2-hidroxicarbamoil-etil]-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzamida  
( $R^1 = NH(OH)$ )

Se disolvió (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazol-1-il)-benzoilamino]-butirato de etilo (517 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2 ml) y se agitó. Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (118 mg, 1,69 mmol, 1,5 eq.) en MeOH (1 ml) a la disolución agitada. Manteniendo la temperatura a 0°C se agregó lentamente NaOCH<sub>3</sub> al 25% en peso en MeOH (25:75, NaOCH<sub>3</sub>:MeOH, 1,29 ml, 5,64 mmol, 5,0 eq.). La solución se agitó durante 1 hora hasta completar la reacción. Se eliminó el exceso de disolvente y el producto se purificó por LC preparativa (columna de 1"; gradiente de 2-50% de MeCN/H<sub>2</sub>O, 0,05% de TFA, a lo largo de 80 minutos; flujo de 15 ml/min; UV 280 nm). Las fracciones se recogieron, se congelaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (30 mg, 100% de pureza). MS  $m/z$   $[M+H]^+$  calculada para  $C_{21}H_{21}ClN_4O_5$  445,12; encontrada 445,6.

#### EJEMPLO 6

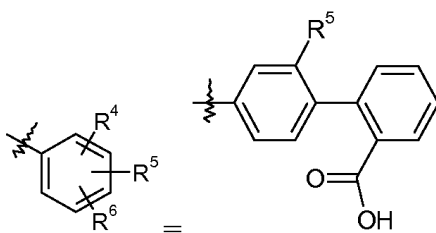


Siguiendo los procedimientos descritos en los presentes ejemplos y cambiando los materiales de partida y reactivos anteriores por otros procedentes se prepararon los compuestos de la fórmula IIa:



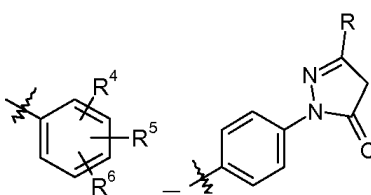
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS $m/z$ : $[M+H]^+$	
					calculada	encontrada
1	OH	H	F	$C_{24}H_{19}ClFNO_6$	472,09	472,0
2	OH	H	Cl	$C_{24}H_{19}Cl_2NO_6$	488,06	488,0
3	OH	Cl	H	$C_{24}H_{19}Cl_2NO_6$	488,06	488,0
4	OH	F	Cl	$C_{24}H_{18}Cl_2FNO_6$	506,05	507,0
5	OH	CH <sub>3</sub>	H	$C_{25}H_{22}ClNO_6$	468,11	468,2
6	OH	CH <sub>3</sub>	H	$C_{25}H_{22}ClNO_6$	468,11	468,2
7	OH	OCH <sub>3</sub>	H	$C_{25}H_{22}ClNO_7$	484,11	485,0

1. Ácido 5'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-3'-fluoro-bifenil-2-carboxílico
2. Ácido 5'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-3'-clorobifenil-2-carboxílico
3. Ácido 5'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2'-clorobifenil-2-carboxílico
4. Ácido 5'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-3'-cloro-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico
5. Ácido 5'-[(1*R*,2*S*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2'-metilbifenil-2-carboxílico
6. Ácido 5'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2'-metilbifenil-2-carboxílico
7. Ácido 5'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico



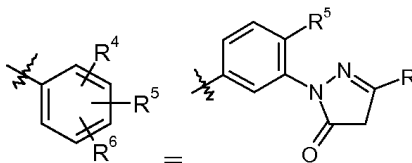
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
				calculada	encontrada
8	OH	CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>6</sub>	468,11	469,0
9	OH	F	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>6</sub>	479,09	473,0

- 5 8. Ácido 4'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2'-metilbifenil-2-carboxílico  
9. Ácido 4'-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico



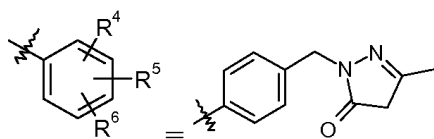
Ej.	R <sup>1</sup>	R	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
				calculada	encontrada
10	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	472,16	472,0
11	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	472,16	472,0
12	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	486,17	486,2
13	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	500,19	500,0
14	OH	CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	484,08	484,2
15	OH	CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	430,11	430,0

- 10 10. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butirato de propilo  
11. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butirato de isopropilo  
12. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butirato de butilo  
15 13. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butirato de pentilo  
14. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(5-oxo-3-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico  
20 15. Ácido (2*S*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico



Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
16	OH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>6</sub>	472,09	472,0
17	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>6</sub>	488,06	488,0
18	OH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>6</sub>	488,06	488,0

- 25 16. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[3-(5-oxo-3-propil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico  
17. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-3-[4-etil-3-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-2-hidroxi-butírico  
18. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[3-(5-oxo-3-propil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico



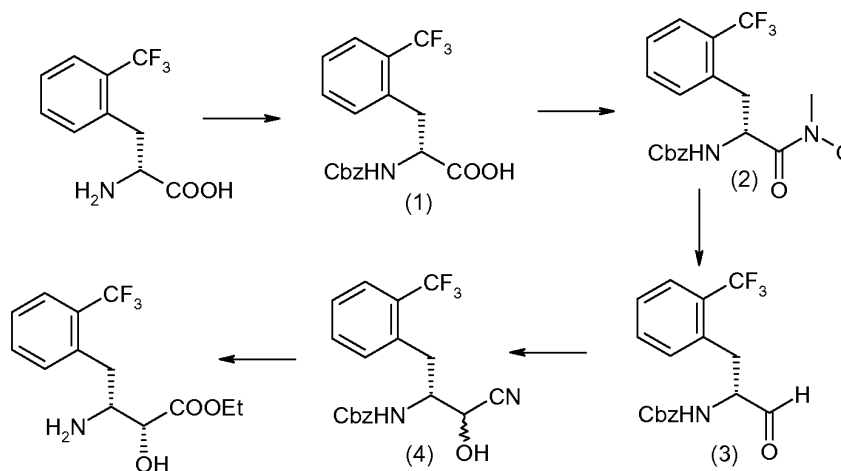
Ej.	R <sup>1</sup>	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
			calculada	encontrada
19	OH	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	444,12	444,4

19. Ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-ilmetil)-benzoflamino]butírico

5

Preparación 5

(2*R*,3*R*)-3-Amino-2-hidroxi-4-(2-trifluorometil-fenil)-butirato de etilo



10

A una suspensión de ácido (*R*)-2-amino-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico (25,0 g, 107 μmol) en agua (230 ml) se le añadió gota a gota NaOH acuoso 4 N (25 ml) a 0°C. Luego se agregó de golpe N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (26,8 g, 107 μmol) en acetona (100 ml). El pH de la mezcla se mantuvo a 8~9 añadiendo NaOH acuoso 3 N. Tras agitar la mezcla durante 4 horas, el pH se ajustó a 1 con HCl 6 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (2 x 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto (1) en forma de un sólido blanco (35,0 g).

15

A una solución del compuesto (1) (35,0 g, 95 μmol) en DCM (300 ml) se le añadió EDCI (20,0 g, 104 μmol), HOBT (14,0 g, 104 μmol), hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (20,0 g, 208 μmol) y trietilamina (33,0 g, 312 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche. Luego la mezcla se lavó con HCl 2 N (3 x 250 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x 200 ml) respectivamente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto (2) (35,0 g).

20

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (3,3 g, 85 μmol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto (2) (35,0 g, 85 μmol) en THF (150 ml) a -20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2,5 horas. Después la reacción se extinguió cuidadosamente con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto (3) (29,8 g), que se usó directamente sin posterior purificación.

25

A una solución del compuesto (3) (29,8 g, 85 μmol) en THF (250 ml) se le añadió NaHSO<sub>3</sub> acuoso (8,84 g en 250 ml de agua) y la mezcla se agitó a 0°C por la noche. Se agregó NaCN (4,2 g, 85 μmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar el compuesto (4) (32,1 g, cuantitativo), el cual utilizó directamente sin posterior purificación.

30

Una mezcla del compuesto (4) (32,1 g, 85 μmol) en dioxano (200 ml) y HCl 6 N (200 ml) se calentó a reflujo por la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en una solución 3 N de HCl en EtOH. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (300 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para obtener una mezcla del compuesto del epígrafe y su isómero (*R,S*), la cual se sometió a una cromatografía en columna rápida (DCM:MeOH = 100:1 hasta 50:1) para dar el compuesto del epígrafe (6,0 g).

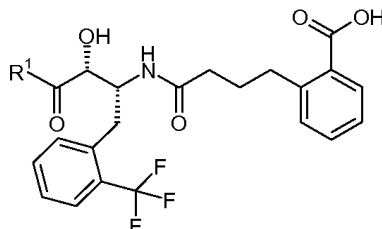
35

40

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 4,31 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,00 (dd,  $J = 2,4, 14,4$  Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), MS ( $m/z$ ): 292  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### EJEMPLO 7

5



#### Ácido 2-[3-[(1R,2R)-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamóil]-propil]-benzoico ( $\text{R}^1 = -\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

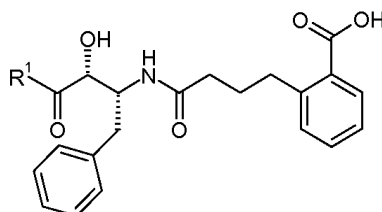
10 Se combinó ácido 2-(3-carboxi-propil)benzoico (50 mg, 240  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) con DIPEA (134  $\mu\text{l}$ , 3,2 eq.) y HATU (91,3 mg, 240  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) en DCM (5 ml). Se añadió (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2-trifluorometil-fenil)-butirato de etilo (69,9 mg, 240  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se paró añadiendo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y el producto se extrajo con DCM, se secó, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (40 mg, 100% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_6$  482,17; hallada 482.

#### Ácido 2-[3-[(1R,2R)-2-carboxi-2-hidroxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamóil]-propil]-benzoico ( $\text{R}^1 = -\text{OH}$ )

20 Se combinó ácido 2-[3-[(1R,2R)-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamóil]-propil]-benzoico con THF (5 ml) y NaOH acuoso 10 M (96 ml, 4,0 eq.). La reacción se agitó durante 4 horas. Una vez completada la reacción se añadió AcOH (1,5 ml) y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (10 mg, 100% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6$  454,14; encontrada 454.

#### EJEMPLO 8

25



#### Ácido 2-[3-[(1R,2R)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil]-benzoico ( $\text{R}^1 = -\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

30 Se combinó ácido 2-(3-carboxi-propil)benzoico (69,9 mg, 336  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) con DIPEA (187  $\mu\text{l}$ , 3,2 eq.) y HATU (128 mg, 336  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) en DCM (7 ml). Se añadió (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo (75 mg, 340  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió añadiendo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y el producto se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. Un tercio del producto crudo se disolvió en AcOH (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (12 mg, 95% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$  414,18; encontrada 414,2.

#### Ácido 2-[3-[(1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil]-benzoico ( $\text{R}^1 = -\text{OH}$ )

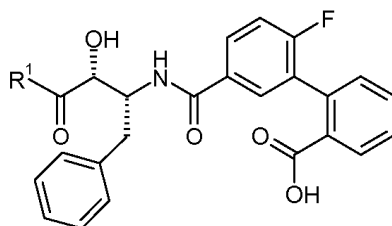
40 Se combinaron dos tercios del ácido 2-[3-[(1R,2R)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil]-benzoico del ejemplo anterior con THF (8 ml) y NaOH acuoso 10 M (134  $\mu\text{l}$ , 4,0 eq.). La reacción se agitó durante 4 horas. Una vez completada la reacción se añadió AcOH (1,5 ml) y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (50 mg, 95% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$  386,15; hallada 386,2.

#### Ácido 2-[3-[(1R,2R)-1-bencil-2-butoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamóil]-propil]-benzoico ( $\text{R}^1 = -\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ )

45 Se combinó ácido (2R,3R)-3-t-butoxicarbonil-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (244 mg, 827  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) y 1-butanol (4 ml) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó durante 2 horas a 60°C. Se evaporó el disolvente y la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se mezcló ácido 2-(3-carboxi-propil)benzoico (160 mg, 790  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.), DIPEA (439  $\mu\text{l}$ , 3,2 eq.) y HATU (300 mg, 788  $\mu\text{mol}$ , 1,0 eq.) en DCM (20 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó esta mezcla a la mezcla azeotrópica y se agitó durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y el material crudo se disolvió en AcOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (80 mg, 99% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$  442,22; encontrada 442,2.

50

## EJEMPLO 9

5 Ácido 5'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (R<sup>1</sup> = -OH)

Se combinó ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (109 mg, 497  $\mu$ mol, 1,0 eq.), DIPEA (273  $\mu$ l, 3,2 eq.), HATU (189 mg, 497  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y (2*R*,3*R*)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo (129 mg, 497  $\mu$ mol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) y se agitó durante 1 hora. Después se cromatografió el producto crudo de la reacción (gradiente de 0-80% de EtOAc/hexanos) para obtener (2*R*,3*R*)-3-(3-bromo-4-fluoro-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo.

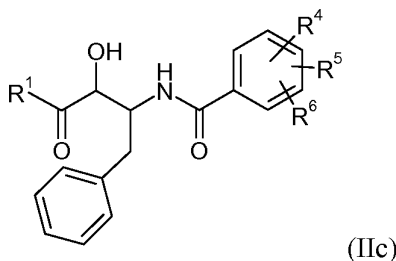
Se añadió éster de pinacol del ácido 2-*t*-butoxicarbonilfenilbóronico (173 mg, 568  $\mu$ mol, 1,2 eq.) y tolueno (661  $\mu$ l) a (2*R*,3*R*)-3-(3-bromo-4-fluoro-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butirato de etilo (201 mg, 474  $\mu$ mol, 1,0 eq.), seguido de EtOH (361  $\mu$ l) y luego de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (131 mg, 947  $\mu$ mol, 2,0 eq.) predisuelto en agua (124  $\mu$ l). Se agitó la mezcla para ayudar a disolverla. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y después se añadió rápidamente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (54,7 mg, 47,4  $\mu$ mol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 100°C durante 30 minutos. Se separaron las capas orgánicas y se concentraron al vacío para dar 5'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-fluoro-bifenil-2-carboxilato de *t*-butilo.

Se combinó 5'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-fluoro-bifenil-2-carboxilato de *t*-butilo (100 mg, 192  $\mu$ mol, 1,0 eq.) con TFA/DCM 1:1 (1 ml de cada) y se agitó durante 1 hora. Se evaporaron los disolventes y se añadió THF (3 ml) y NaOH acuoso 1 M (577  $\mu$ l, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas y se agregó EtOAc. Se separó la fase acuosa y la orgánica se lavó con NaOH (0,2 ml), se agitó y la fase acuosa se separó y se acidificó a pH ~5 con HCl concentrado, dando un sólido gomoso que se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (12,7 mg, 99% de pureza). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>6</sub> 438,13; encontrada 438.

30 Ácido 5'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (R<sup>1</sup> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

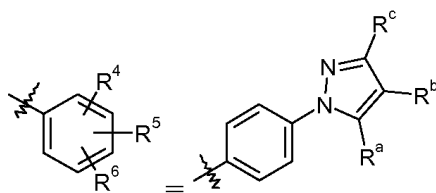
Se combinó 5'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-fluoro-bifenil-2-carboxilato de *t*-butilo (100 mg, 192  $\mu$ mol, 1,0 eq.) con TFA/DCM 1:1 (1 ml de cada) y se agitó durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y se añadió THF (3 ml) y NaOH acuoso 1 M (577  $\mu$ l, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas y se agregó EtOAc. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con NaOH (0,2 ml), se agitó y se separó la fase acuosa. Las fases acuosas se acidificaron a pH ~5 con HCl concentrado, dando un sólido gomoso. Se eliminó la fase acuosa y el sólido gomoso se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe (11,6 mg, 99% de pureza). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FNO 466,16; encontrada 466,2.

## EJEMPLO 10



40 Siguiendo los procedimientos descritos en los presentes ejemplos y cambiando los materiales de partida y reactivos anteriores por otros procedentes se prepararon los compuestos de la fórmula IIc en forma del compuesto original o como sal de TFA:

45

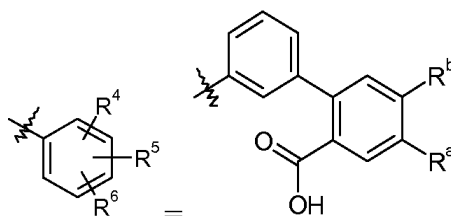


Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
						calculada	encontrada
1	OH	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	428,13	428,0
2	OH	H	H	H	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	366,14	366,2
3	OH	H	H	CF <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	434,13	434,0
4	OH	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	394,17	394,2

- 5
1. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico
  2. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-4-fenil-3-(4-pirazol-1-il-benzoilamino)-butírico (sal de TFA)
  3. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-4-fenil-3-[4-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico (sal de TFA)
  4. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal de TFA)

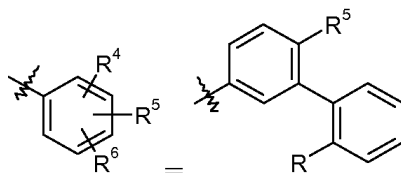
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
							calculada	encontrada
5	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	394,17	394,2
6	OH	F	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	412,16	412,2
7	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	408,18	408,2
8	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	COOH	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	424,14	424,2

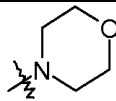
- 10
5. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[3-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal de TFA)
  6. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4-fluorobenzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal de TFA)
  7. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4-metilbenzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal de TFA)
  8. Ácido 1-[5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2-metil-fenil]-1*H*-pirazol-3-carboxílico (sal de TFA)
- 15



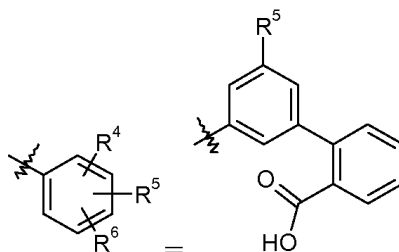
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
9	OH	H	H	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	420,14	420,2
10	OH	F	H	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>6</sub>	438,13	438,2
11	OH	Cl	H	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>6</sub>	454,10	454,0
12	OH	H	Cl	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>6</sub>	454,10	454,2
13	OH	H	OCH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>	450,15	450,0
14	OH	H	F	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>6</sub>	438,13	438,2

- 20
9. Ácido 3'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico
  10. Ácido 3'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-4-fluoro-bifenil-2-carboxílico
  11. Ácido 3'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-4-cloro-bifenil-2-carboxílico
  12. Ácido 3'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5-cloro-bifenil-2-carboxílico
  13. Ácido 3'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5-metoxi-bifenil-2-carboxílico
  14. Ácido 3'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5-fluoro-bifenil-2-carboxílico
- 25



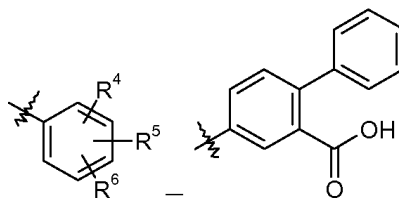
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
15	OH	CH <sub>3</sub>	COOH	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	434,15	434,4
16	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOH	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>	462,18	462,2
17	OH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>	462,18	462,2
18	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>6</sub>	490,22	490,2
19	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>	448,17	448,2
20	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>	448,17	448,2
21	OH		COOH	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	505,19	505,2
22	OH	Cl	COOH	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>6</sub>	454,10	454
23	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>6</sub>	510,16	510

15. Ácido 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-metil-bifenil-2-carboxílico  
 16. Ácido 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-metilbifenil-2-carboxílico  
 17. Ácido 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-isopropil-bifenil-2-carboxílico  
 5 18. Ácido 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-isopropil-bifenil-2-carboxílico  
 19. Ácido 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-etil-bifenil-2-carboxílico  
 20. Ácido (2R,3R)-3-[(2'-carboximetil-6-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 21. Ácido 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-morfolin-4-il-bifenil-2-carboxílico  
 22. Ácido 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-cloro-bifenil-2-carboxílico  
 10 23. 5'-((1R,2R)-1-bencil-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-clorobifenil-2-carboxilato de etilo



Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
				calculada	encontrada
24	OH	OH	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	436,13	436,0
25	OH	F	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>6</sub>	438,13	438,2
26	OH	Cl	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>6</sub>	454,10	454,0
27	OH	CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	434,15	434,2

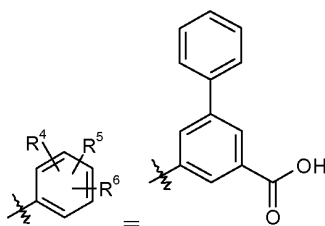
- 15 24. Ácido 3'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5'-hidroxi-bifenil-2-carboxílico  
 25. Ácido 3'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5'-fluoro-bifenil-2-carboxílico  
 26. Ácido 3'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5'-cloro-bifenil-2-carboxílico  
 27. Ácido 3'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5'-metil-bifenil-2-carboxílico



20

Ej.	R <sup>1</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
			calculada	encontrada
28	OH	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	420,14	420,2

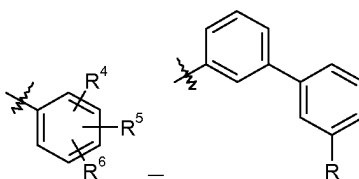
28. Ácido 4'-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-bifenil-2-carboxílico



Ej.	R <sup>1</sup>	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
			calculada	encontrada
29	OH	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	420,14	420,2

29. Ácido 5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico

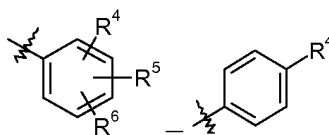
5



Ej.	R <sup>1</sup>	R	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
				calculada	encontrada
30	OH	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	455,12	455,2
31	OH		C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	444,16	444,2

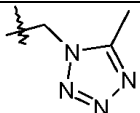
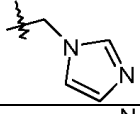
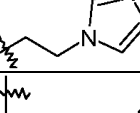
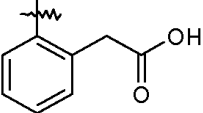
30. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-4-fenil-3-[(3'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil)-amino]-butírico

10 31. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-4-fenil-3-[[3'-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-3-carbonil]-amino]-butírico (sal de TFA)

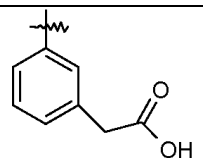
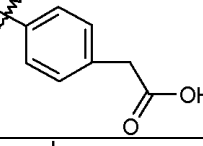
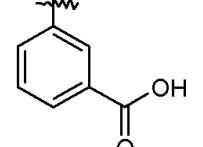
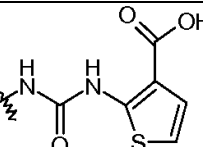
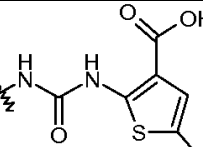


Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
				calculada	encontrada
32	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	328,15	328,2
33	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	342,16	342,2
34	OH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	342,16	342,2
35	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	356,18	356,2
36	OH	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	356,18	356,2
37	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>	384,21	384,2
38	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	370,19	370,2
39	OH	ciclopropilo	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	340,15	340,2
40	OH	ciclohexilo	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	382,19	382,2
41	OH		C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	396,15	396,2
42	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	424,18	424,2
43	OH		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	365,14	365,2
44	OH		C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	379,16	379,2



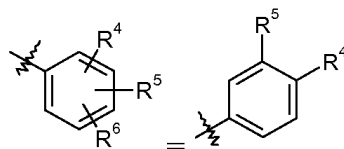
45	OH		C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	396,16	396,2
46	OH		C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	380,15	380,2
47	OH		C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	394,17	394,2
48	OH		C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	434,15	434,0

(Continuación)

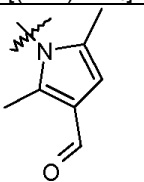
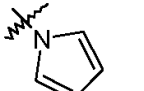
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
				calculada	encontrada
49	OH		C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	434,15	434,4
50	OH		C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	434,15	434,4
51	OH		C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	420,14	420,2
52	OH		C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	484,11	466,0
53	OH		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	498,13	480,0

- 5 32. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(4-etil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 33. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-4-fenil-3-(4-propil-benzoilamino)-butírico  
 34. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-(4-isopropil-benzoilamino)-4-fenil-butírico  
 35. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(4-butil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 36. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-(4-isobutil-benzoilamino)-4-fenil-butírico  
 10 37. (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-(4-isobutil-benzoilamino)-4-fenil-butirato de etilo  
 38. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-(4-pentil-benzoilamino)-4-fenil-butírico  
 39. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(4-ciclopropil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 40. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(4-ciclohexil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 41. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-4-fenil-butírico  
 42. (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-4-fenil-butirato de etilo  
 15 43. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-4-fenil-3-(4-pirrol-1-il-benzoilamino)-butírico (sal de TFA)  
 44. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-4-fenil-3-(4-pirrol-1-ilmetil-benzoilamino)-butírico (sal de TFA)  
 45. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-[4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-4-fenil-butírico (sal de TFA)  
 46. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-(4-imidazol-1-ilmetil-benzoilamino)-4-fenil-butírico (sal de TFA)  
 47. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-benzoilamino]-4-fenil-butírico (sal de TFA)

48. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[(2'-carboximetil-bifenil-4-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 49. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[(3'-carboximetil-bifenil-4-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 50. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[(4'-carboximetil-bifenil-4-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 51. Ácido 4'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-bifenil-3-carboxílico  
 52. Ácido 2-{3-[4-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-ureido}-tiofen-3-carboxílico  
 53. Ácido 2-{3-[4-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-ureido}-5-metil-tiofen-3-carboxílico

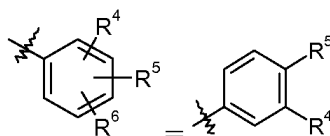


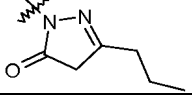
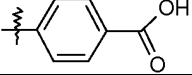
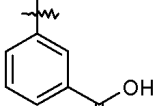
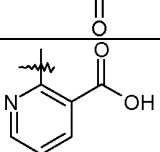
10

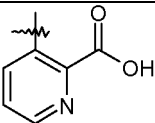
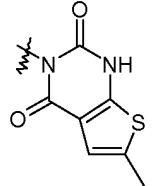
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
54	OH	CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>4</sub>	392,04	392,0
55	OH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>4</sub>	420,07	420,0
56	OH	NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ]	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	391,13	391,2
57	OH		CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	435,18	435,2
58	OH		CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	379,16	379,2

15

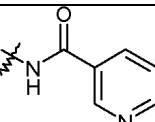
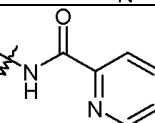
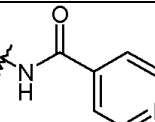
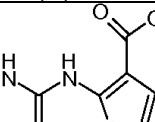
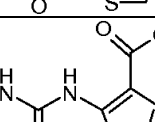
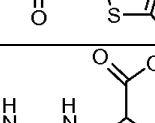
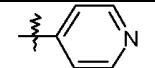
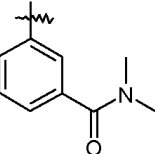
54. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(3-bromo-4-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 55. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(3-bromo-4-isopropil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 56. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(3-cloro-4-propilamino-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal de TFA)  
 57. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-(3-formil-2,5-dimetil-pirrol-1-il)-3-metil-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 58. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-(3-metil-4-pirrol-1-il-benzoilamino)-4-fenil-butírico (sal de TFA)



Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
59	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	H	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	372,14	373
60	OH		H	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	424,18	424,2
61	OH		CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	434,15	434,4
62	OH		CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	434,15	434,4
63	OH		H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	421,13	421,0

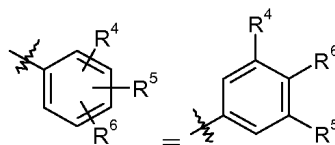
64	OH		H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	421,13	421,2
65	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	508,15	508,4
66	OH	NHC(O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	427,22	427,2
67	OH	NHC(O)-CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	429,16	429,0
68	OH	NHC(O)-fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	447,18	447,0

(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
69	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	448,18	448,0
70	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	448,18	448,0
71	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	448,18	448,0
72	OH	NHC(O)NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	414,20	414,0
73	OH	NHC(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	442,23	442,4
74	OH	NHC(O)NH-CH(COOH)-[CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	500,23	500,2
75	OH	NHC(O)NH-fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	462,20	462,0
76	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	512,14	494,0
77	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	526,16	508,0
78	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	512,14	494,0
79	OH	NHC(O)O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	443,21	443,2
80	OH		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	419,19	419,2
81	OH		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	489,23	489,2

59. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[3-(2-carboxi-etil)-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico5 60. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-[3-(5-oxo-3-propil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-4-fenil-butírico

61. Ácido 5'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-metil-bifenil-4-carboxílico  
 62. Ácido 5'-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2'-metil-bifenil-3-carboxílico  
 63. Ácido 2-[3-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-nicotínico (sal de TFA)  
 64. Ácido 3-[3-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-piridin-2-carboxílico (sal de TFA)  
 5 65. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-etil-3-(6-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il)-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 66. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(4-etil-3-pentanoilamino-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 67. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[3-(2-carboxi-acetilamino)-4-etil-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 68. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(3-benzoilamino-4-etil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 10 69. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-etil-3-[(piridin-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 70. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-etil-3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 71. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-etil-3-[(piridin-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 72. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-etil-3-(3-etil-ureido)-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 73. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[3-(3-butil-ureido)-4-etil-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 15 74. Ácido 2-[3-[5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2-etil-fenil]-ureido]-4-metil-pentanoico  
 75. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[4-etil-3-(3-fenil-ureido)-benzoilamino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 76. Ácido 2-[3-[5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2-etil-fenil]-ureido]-tiofen-3-carboxílico  
 77. Ácido 2-[3-[5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2-etil-fenil]-ureido]-5-metil-tiofene-3-carboxílico  
 78. Ácido 3-[3-[5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2-etil-fenil]-ureido]-tiofene-2-carboxílico  
 20 79. Ácido (2*R*,3*R*)-3-(3-Butoxicarbonilamino-4-etil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 80. Ácido (2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-(4-isopropil-3-piridin-4-il-benzoilamino)-4-fenil-butírico (sal de TFA)  
 81. Ácido (2*R*,3*R*)-3-[(3'-Dimetilcarbamoil-6-isopropil-bifenil-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico

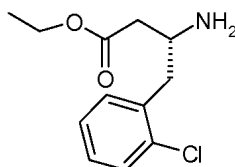


25

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
						calculada	encontrada
82	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub>	346,14	346,2

## Preparación 6

30

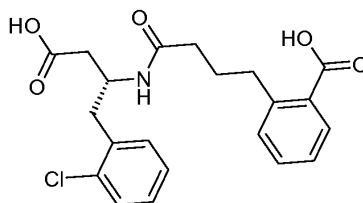
(*R*)-3-Amino-4-(2-cloro-fenil)-butirato de etilo

35

Se disolvió ácido (*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-butírico (10 g, 50 mmol) en EtOH absoluto (250 ml). Se añadió HCl concentrado (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo por la noche. El producto se puso al vacío hasta sequedad y se destiló azeotrópicamente con tolueno (4 x 50 ml), luego se sometió a vacío elevado durante la noche para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (10 g).

EJEMPLO 11

40

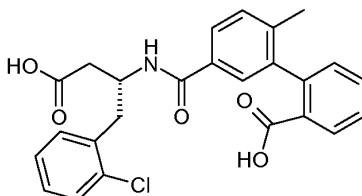
Ácido 2-[3-[(*R*)-1-carboximetil-2-(2-clorofenil)-etilcarbamoil]-propil]-benzoico

45

Se mezcló ácido 2-(3-carboxi-propil)benzoico (160 mg, 790  $\mu$ mol, 1,0 eq.), DIPEA (439  $\mu$ l, 3,2 eq.) y HATU (300 mg, 788  $\mu$ mol, 1,0 eq.) en DCM (20 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-butirato de etilo (200 mg, 827  $\mu$ mol, 1,1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y el producto se extrajo con DCM, se secó y se evaporó. Se añadió THF (20 ml) y

NaOH acuoso 10 M (315  $\mu$ l) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El material crudo se disolvió en AcOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (25 mg, 95% de pureza). MS  $m/z$   $[M+H]^+$  calculada para  $C_{21}H_{22}ClNO_5$  404,12; encontrada 404,4.

### 5 EJEMPLO 12

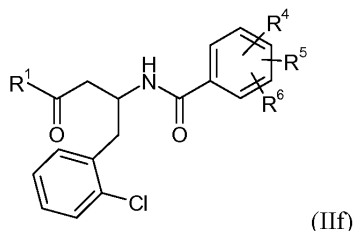


#### Ácido 5'-[(*R*)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamóil]-2'-metil-bifenil-2-carboxílico

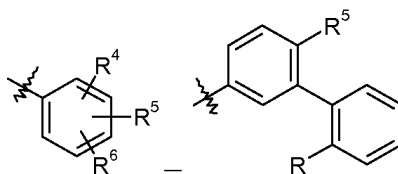
10 Se mezcló ácido 3-bromo-metilbenzoico (331 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.) y cloruro de (*R*)-2-(2-clorofenil)-1-etoxicarbonil-metil-etil-amonio (428 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.) con DIPEA (844  $\mu$ l, 3,2 eq.) y HATU (585 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.) en DCM (8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y luego se cromatografió (gradiente de 0-80% de EtOAc/hexanos) para dar (*R*)-3-(3-bromo-4-metil-benzoilamino)-4-(2-clorofenil)-butirato de etilo.

15 Se combinó (*R*)-3-(3-bromo-4-metil-benzoilamino)-4-(2-clorofenil)-butirato de etilo (103 mg, 235  $\mu$ mol, 1,0 eq.) con éster de pinacol del ácido 2-*t*-butoxicarbonilfenilborónico (85,9 mg, 282  $\mu$ mol, 1,2 eq.). Se añadió tolueno (328  $\mu$ l), seguido de EtOH (180  $\mu$ l) y luego  $K_2CO_3$  (65,1 mg, 471  $\mu$ mol, 2,0 eq.) predisuelto en agua (61,5  $\mu$ l). La mezcla se agitó para ayudar a disolverla. El recipiente de la reacción se purgó con nitrógeno y después se añadió rápidamente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27,2 mg, 23,5  $\mu$ mol). El recipiente de la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante 30 minutos. Las capas orgánicas se separaron y se evaporaron al vacío. Se agregó TFA/DCM 1:1 (0,2 ml de cada uno) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se evaporaron los disolventes y se añadió THF (3 ml) y NaOH acuoso 1 M (706  $\mu$ l, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas y se añadió EtOAc. Se extrajo la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con NaOH (0,2 ml), se agitó y luego se separó la fase acuosa. La fase acuosa se acidificó a pH ~5 con HCl concentrado, dando un sólido gomoso que se disolvió en AcOH y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del epígrafe (50 mg, 95% de pureza). MS  $m/z$   $[M+H]^+$  calculada para  $C_{25}H_{22}ClNO_5$  452,12; encontrada 452,0.

### 30 EJEMPLO 13

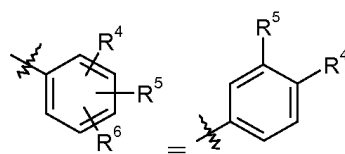


35 Siguiendo los procedimientos descritos en los presentes ejemplos y cambiando los materiales de partida y reactivos anteriores por otros procedentes se prepararon los compuestos de la fórmula IIIf:



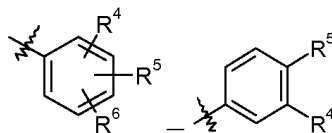
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R	Fórmula	MS $m/z$ : $[M+H]^+$	
					calculada	encontrada
1	OH	H	CH <sub>2</sub> COOH	$C_{25}H_{22}ClNO_5$	452,12	453,2
2	OH	H	COOH	$C_{24}H_{20}ClNO_5$	438,10	439,2
3	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	$C_{26}H_{24}ClNO_5$	466,13	466,2

- 40 1. Ácido (*R*)-3-[(2'-carboximetil-bifenil-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-butírico  
 2. Ácido 3'-[(*R*)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamóil]-bifenil-2-carboxílico  
 3. Ácido (*R*)-3-[(2'-carboximetil-6-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-4-(2-clorofenil)-butírico



Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
4	OH		H	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>5</sub>	452,12	451,9
5	OH		Cl	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	488,08	448,0
6	OH		H	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	414,11	414,0
7	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	442,15	442,4

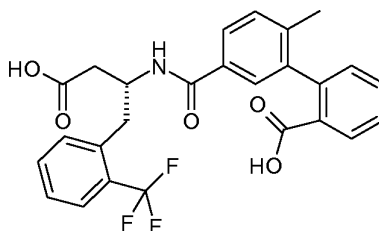
- 5 4. Ácido (*R*)-3-[(2'-carboximetil-bifenil-4-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-butírico  
 5. Ácido (*R*)-3-[3-cloro-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-4-(2-cloro-fenil)-butírico  
 6. Ácido (*R*)-4-(2-clorofenil)-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico  
 7. (*R*)-4-(2-Clorofenil)-3-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butirato de etilo



10

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calculada	encontrada
8	OH		H	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	414,11	414,0
9	OH		H	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	442,15	442,2
10	OH		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	526,11	526,2

8. Ácido (*R*)-4-(2-clorofenil)-3-[3-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico  
 9. Ácido (*R*)-4-(2-clorofenil)-3-[3-(5-oxo-3-propil-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoilamino]-butírico  
 15 10. Ácido (*R*)-4-(2-clorofenil)-3-[4-etil-3-(6-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-benzoilamino]-butírico

EJEMPLO 145 Ácido 5'-[(R)-2-carboxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamoil]-2'-metil-bifenil-2-carboxilico

Se combinó ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (100 mg, 465  $\mu$ mol, 1,0 eq.), DIPEA (434  $\mu$ l), HATU (177 mg, 465  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y DCM (4 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió hidrócloruro de ácido (R)-3-amino-4-(2-trifluorometilfenil)butanoico predisoluto (132 mg, 465  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y DIPEA (0,2 ml) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La reacción se extinguió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y la mezcla se extrajo con DCM, se secó y se evaporó para obtener un material crudo. Se añadió éster de pinacol del ácido 2-*t*-butoxicarbonilfenilborónico (140 mg, 460  $\mu$ mol, 1,0 eq.) y tolueno (540  $\mu$ l) al material crudo, seguido de EtOH (0,3 ml) y luego de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (128 mg, 930  $\mu$ mol, 2,0 eq.) predisoluto en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó para ayudar a disolverla. El recipiente de la reacción se purgó con nitrógeno y después se añadió rápidamente  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (53,7 mg, 46,5  $\mu$ mol). El recipiente de la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción se acidificó la mezcla a pH ~5 con HCl 1 N. Se añadió EtOAc agitando. Las capas orgánicas se separaron y se evaporaron al vacío para obtener un material crudo. Luego el material crudo se disolvió en DCM y TFA (0,3 ml de cada) y se agitó durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron por evaporación y el producto obtenido se purificó por HPLC preparativa (usando AcOH como disolvente) para dar el compuesto del epígrafe (57 mg, 95% de pureza). MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$  486,15; encontrada 486,4.

ENSAYO 1Ensayos *in vitro* para cuantificar el poder inhibitor sobre la NEP humana y de rata, y sobre el ECA humano

Se determinaron las actividades inhibitoras de los compuestos sobre la neprilisina humana y de rata (EC 3.4.24.11; NEP) y sobre el enzima convertidor de angiotensina humano (ECA) mediante los ensayos *in vitro* descritos a continuación.

Extracción de la actividad de NEP de riñones de rata

Se preparó NEP de rata a partir de riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron riñones completos en tampón fosfato salino frío (PBS) y se pusieron en tampón de lisis helado (Triton X-114 al 1%, NaCl 150 mM, tris-(hidroximetil)aminometano (Tris) 50 mM, pH 7,5; Bordier, J. Biol. Chem. 256: 1604-1607, 1981) en una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron en hielo con un triturador manual de tejidos Polytron. Los homogenizados se centrifugaron a 1.000 x g en un rotor de tubos basculantes durante 5 minutos a 3°C. El sedimento se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis helado y se incubó en hielo durante 30 minutos. A continuación se extendieron las muestras (15-20 ml) sobre 25 ml de tampón amortiguador helado (sacarosa al 6% p/v, Tris 50 mM, 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 1.000 x g en un rotor de tubos basculantes durante 3 minutos a la temperatura ambiente. Las dos capas superiores se quitaron por aspiración, dejando solo un precipitado oleoso viscoso que contenía la fracción enriquecida en membrana. Se añadió glicerina hasta concentración del 50% y las muestras se conservaron a -20°C. Las concentraciones de proteína se cuantificaron mediante un sistema de detección BCA con albúmina de suero bovino (ASB) como patrón.

Ensayos de inhibición enzimática

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

Los ensayos se efectuaron en placas blancas opacas de 384 pocillos a 37°C, utilizando los substratos peptídicos fluorogénicos a una concentración de 10  $\mu$ M en tampón de ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,01% de monolaurato de polietilenglicol sorbitán (Tween-20),  $\text{ZnSO}_4$  10  $\mu$ M; ECA: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, 0,01% Tween-20,  $\text{ZnSO}_4$  1  $\mu$ M). Los respectivos enzimas se usaron a unas concentraciones que produjeron la proteólisis cuantitativa de 1 mM de sustrato después de 20 minutos a 37°C.

Los compuestos de ensayo se comprobaron en un rango de concentraciones comprendido entre 10 mM y 20 pM. Los compuestos de ensayo se incorporaron a los enzimas y se incubaron durante 30 minutos a 37°C antes de iniciar la reacción mediante la adición de sustrato. Las reacciones se terminaron después de 20 minutos de incubación a 37°C añadiendo ácido acético glacial hasta una concentración final de 3,6% (v/v).

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

10 
$$v = v_0 / [1 + (I / K')]$$

donde  $v$  es la velocidad de reacción,  $v_0$  es la velocidad de la reacción no inhibida,  $I$  es la concentración de inhibidor y  $K'$  es la constante de inhibición aparente.

15 Los compuestos de la presente invención se comprobaron en este ensayo y se encontró que tenían los siguientes valores  $pK_i$  de la NEP humana. En general los compuestos profármacos no inhibieron el enzima en este ensayo *in vitro*, o no se comprobaron (n.d.) porque no se esperaba ninguna actividad.

Ej.	$pK_i$
1; $R^1 = -OH$	$\geq 9.0$
1; $R^1 = -OCH_2CH_3$	n.d.
1; $R^1 = -O(CH_2)_3CH_3$	n.d.
2-1	$\geq 9.0$
3	$\geq 9.0$
4	$\geq 9.0$
5; $R^1 = -OH$	7.0-7.9
5; $R^1 = -OCH_2CH_3$	n.d.
5; $R^1 = -NH(OH)$	8.0-8.9
6-1	8.0-8.9
6-2	$\geq 9.0$
6-3	$\geq 9.0$
6-4	8.0-8.9
6-5	7.0-7.9
6-6	$\geq 9.0$
6-7	7.0-7.9
6-8	8.0-8.9
6-9	8.0-8.9
6-10	n.d.
6-11	n.d.
6-12	n.d.
6-13	n.d.
6-14	7.0-7.9
6-15	8.0-8.9
6-16	7.0-7.9
6-17	8.0-8.9
6-18	7.0-7.9
6-19	7.0-7.9
7; $R^1 = -OCH_2CH_3$	n.d.
7; $R^1 = -OH$	8.0-8.9
8; $R^1 = -OCH_2CH_3$	n.d.

Ej.	$pK_i$
10-31	7.0-7.9
10-32	7.0-7.9
10-33	7.0-7.9
10-34	7.0-7.9
10-35	7.0-7.9
10-36	7.0-7.9
10-37	n.d.
10-38	7.0-7.9
10-39	7.0-7.9
10-40	7.0-7.9
10-41	7.0-7.9
10-42	n.d.
10-43	7.0-7.9
10-44	7.0-7.9
10-45	7.0-7.9
10-46	7.0-7.9
10-47	7.0-7.9
10-48	8.0-8.9
10-49	7.0-7.9
10-50	7.0-7.9
10-51	7.0-7.9
10-52	7.0-7.9
10-53	7.0-7.9
10-54	7.0-7.9
10-55	7.0-7.9
10-56	7.0-7.9
10-57	7.0-7.9
10-58	7.0-7.9
10-59	7.0-7.9
10-60	7.0-7.9
10-61	7.0-7.9



Ej.	pK <sub>i</sub>
8; R <sup>1</sup> = -OH	8.0-8.9
8; R <sup>1</sup> = -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
9; R <sup>1</sup> = -OH	8.0-8.9
9; R <sup>1</sup> = -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
10-1	7.0-7.9
10-2	7.0-7.9
10-3	7.0-7.9
10-4	7.0-7.9
10-5	7.0-7.9
10-6	7.0-7.9
10-7	7.0-7.9
10-8	7.0-7.9
10-9	7.0-7.9
10-10	7.0-7.9
10-11	7.0-7.9
10-12	7.0-7.9
10-13	7.0-7.9
10-14	7.0-7.9
10-15	8.0-8.9
10-16	n.d.
10-17	8.0-8.9
10-18	n.d.
10-19	8.0-8.9
10-20	7.0-7.9
10-21	7.0-7.9
10-22	8.0-8.9
10-23	n.d.
10-24	7.0-7.9
10-25	8.0-8.9
10-26	8.0-8.9
10-27	7.0-7.9
10-28	7.0-7.9
10-29	7.0-7.9
10-30	7.0-7.9

Ej.	pK <sub>i</sub>
10-62	7.0-7.9
10-63	8.0-8.9
10-64	7.0-7.9
10-65	≥9.0
10-66	7.0-7.9
10-67	7.0-7.9
10-68	7.0-7.9
10-69	7.0-7.9
10-70	7.0-7.9
10-71	7.0-7.9
10-72	7.0-7.9
10-73	7.0-7.9
10-74	7.0-7.9
10-75	7.0-7.9
10-76	7.0-7.9
10-77	≥9.0
10-78	7.0-7.9
10-79	7.0-7.9
10-80	7.0-7.9
10-81	7.0-7.9
10-82	7.0-7.9
11	8.0-8.9
12	8.0-8.9
13-1	7.0-7.9
13-2	8.0-8.9
13-3	8.0-8.9
13-4	7.0-7.9
13-5	7.0-7.9
13-6	7.0-7.9
13-7	n.d.
13-8	7.0-7.9
13-9	7.0-7.9
13-10	7.0-7.9
14	8.0-8.9

## ENSAYO 2

5

### Ensayo farmacodinámico (FD) de la actividad del ECA y de la NEP en ratas anestesiadas

Se anestesian ratas Sprague Dawley macho normotensas con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Una vez anestesiadas, se canulan los catéteres de la vena yugular, de la arteria carótida (tubo de PE 50) y de la vejiga (tubo abocardado de PE 50) y se practica una traqueotomía (aguja de teflón calibre 14) para facilitar la respiración espontánea. Después los animales se dejan en un periodo de estabilización de 60 minutos, durante el cual se mantienen continuamente infundidos con 5 ml/kg/h de suero fisiológico (0,9%) para mantenerlos hidratados y garantizar la producción de orina. Durante todo el ensayo se mantiene la temperatura corporal mediante una almohadilla calefactora. Al terminar el periodo de estabilización de 60 minutos se administran a los animales por vía intravenosa (i.v.) dos dosis de Angl (1,0 mg/kg, para la actividad inhibidora del ECA) separadas 15 minutos una de otra. Pasados 15 minutos desde la segunda dosis de Angl, los animales se tratan con vehículo o con compuesto de ensayo. Cinco minutos después, los animales se tratan adicionalmente con una inyección i.v. de un bolo de péptido natriurético atrial (PNA, 30 mg/kg). La recogida de orina (en tubos Eppendorf tarados) se inicia inmediatamente tras el tratamiento con PNA y continúa durante 60 minutos. A los 30 y 60 minutos del inicio de la recogida de orina los animales se estimulan de nuevo con Angl. Se realizan mediciones de la presión sanguínea mediante el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina se congelan a -20°C hasta utilizarlas en el ensayo GMPc. Las concentraciones de GMPc en la orina se determinan mediante un inmunoensayo enzimático, utilizando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, nº de cat. 901-013). El volumen de orina se mide gravimétricamente. La producción urinaria de GMPc se calcula multiplicando la producción de orina por la concentración de GMPc en la orina. La inhibición del ECA se valora

20

cuantificando el % de inhibición de la respuesta presora de la AngI. La inhibición de la NEP se valora cuantificando la potenciación del aumento de la producción urinaria de GMPc inducida por PNA.

### ENSAYO 3

5

#### Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo de hipertensión consciente REH

Ratas espontáneamente hipertensas (REH, de 14-20 semanas de edad) se dejan aclimatar durante un mínimo de 48 horas tras su llegada al sitio de ensayo, con libre acceso a comida y agua. Para registrar la presión sanguínea se implantan quirúrgicamente a estos animales unos pequeños radiotransmisores para roedores (unidad telemétrica; modelos DSI TA11PA-C40 o C50-PXT, Data Science Inc., USA). La punta del catéter conectada al transmisor se inserta en la aorta descendiente por encima de la bifurcación ilíaca y se fija en su sitio con tejido adhesivo. El transmisor se mantiene intraperitonealmente fijado a la pared abdominal y la incisión abdominal se cierra con una sutura no absorbible. La piel exterior se cierra con sutura y grapas. Los animales se dejan recuperar con cuidados postoperatorios adecuados. El día del ensayo, los animales dentro de sus jaulas se colocan encima de las unidades del receptor telemétrico para aclimatarlos al entorno de la prueba y registrar la línea base. Transcurridas al menos 2 horas se mide la línea base, luego se administra a los animales una dosis de vehículo o de compuesto de ensayo y hasta las 24 horas posteriores a la dosificación se mide la presión sanguínea. Los datos se registran continuamente mientras dura el estudio, usando el programa Notocord (Kalamazoo, MI), y se guardan como señales electrónicas digitales. Los parámetros medidos son la presión sanguínea (sistólica, diastólica y presión arterial media) y el ritmo cardíaco.

### ENSAYO 4

#### Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo consciente de ratas hipertensas por sal DOCA

Se dejan aclimatar ratas CD (macho, adultas, 200-300 gramos, Charles River Laboratory, USA) durante un mínimo de 48 horas tras su llegada al sitio de ensayo, antes de someterlas a una dieta rica en sal. Una semana después del inicio de la dieta rica en sal (8% en la comida o 1% de NaCl en el agua potable) se implanta subcutáneamente un gránulo de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (100 mg, 90 días de tiempo de liberación, Innovative Research of America, Sarasota, FL) y se lleva a cabo una nefrectomía unilateral. En este momento también se implantan quirúrgicamente a los animales unos pequeños radiotransmisores de roedores para medir la presión sanguínea (para detalles véase el ensayo 3). Los animales se dejan recuperar con cuidados postoperatorios apropiados. El diseño del estudio, el registro de los datos y los parámetros medidos son análogos a los descritos en el ensayo 3.

35

### ENSAYO 5

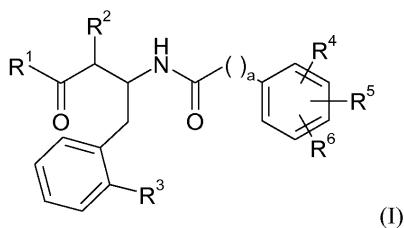
#### Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en el modelo de hipertensión consciente con ratas Dahl/SS

Se dejan aclimatar ratas Dahl macho sensibles a la sal (Dahl/SS, 6-7 semanas de edad, procedentes de Charles River Laboratory, USA) durante un mínimo de 48 horas tras su llegada al sitio de ensayo, antes de someterlas a una dieta de 8% de NaCl (TD.92012, Harlan, USA); luego se les implantan quirúrgicamente pequeños radiotransmisores de roedores para medir la presión sanguínea (para detalles véase el ensayo 3). Los animales se dejan recuperar con cuidados postoperatorios apropiados. Al cabo de aproximadamente 4 a 5 semanas desde el inicio de la dieta rica en sal cabe esperar que estos animales se hayan vuelto hipertensos. Una vez confirmado el nivel de hipertensión, estos animales se utilizan para el estudio, continuando con la dieta rica en sal para mantener su nivel de hipertensión. El diseño del estudio, el registro de los datos y los parámetros medidos son análogos a los descritos en el ensayo 3.

45

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



donde:

R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>;

R<sup>2</sup> es H o -OR<sup>20</sup>;

R<sup>3</sup> se elige entre Cl, F, -CH<sub>3</sub>, y -CF<sub>3</sub>;

(<sub>a</sub>) representa (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub> y a es 0 o un número entero de 1 a 3;

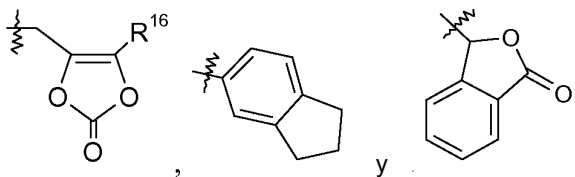
R<sup>4</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>; -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>; -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>; -NHC(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>;

-NHC(O)R<sup>43</sup>; -NHC(O)NH-R<sup>44</sup>; fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> y tetrazol; y -alquilen C<sub>0-2</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub> o un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, ambos sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos elegidos independientemente entre halo, -OH, =O, -CHO, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -COOR<sup>40</sup>;

R<sup>5</sup> se elige entre H, halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, y morfolino;

R<sup>6</sup> es H o halo;

R<sup>10</sup> y R<sup>40</sup> se eligen independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,



R<sup>13</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, -O-fenilo, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se eligen independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son conjuntamente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>16</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquilen C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>; R<sup>17</sup> se elige entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-bencilo y -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>20</sup> es H o junto con R<sup>10</sup> forma -CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>- o junto con R<sup>60</sup> forma -C(O)-; R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se eligen independientemente entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> forman conjuntamente =O;

R<sup>43</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y piridina;

R<sup>44</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-COOR<sup>40</sup>, fenilo y tiofen-COOR<sup>40</sup>, donde el tiofen está sustituido opcionalmente con CH<sub>3</sub>;

R<sup>60</sup> se elige entre H, -OH, -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; R<sup>61</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -arilo C<sub>6-10</sub>, -OCH<sub>2</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -CH<sub>2</sub>O-arilo C<sub>6-10</sub> y -NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>;

R<sup>70</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y -C(O)R<sup>71</sup>; R<sup>71</sup> se elige entre H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -arilo C<sub>6-10</sub> y -heteroaril C<sub>1-9</sub>;

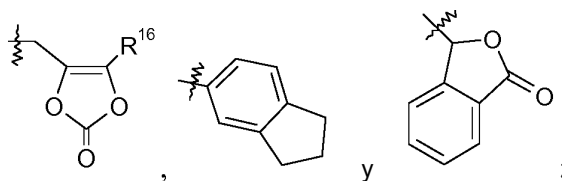
R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son independientemente H o -alquilo C<sub>1-4</sub>;

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>10</sup> es H; R<sup>60</sup> es H o -OH; y R<sup>70</sup> es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> se elige entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilen C<sub>0-6</sub>-morfolina, -alquilen C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,



- 5  $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{60}$  se elige entre  $-OC(O)R^{61}$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-O$ -bencilo, piridilo y  $-OC(S)NR^{62}R^{63}$ ; y  $R^{70}$  es H; o  $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{60}$  se elige entre  $-OC(O)R^{61}$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-O$ -bencilo, piridilo y  $-OC(S)NR^{62}R^{63}$ ; y  $R^{70}$  es  $-alquilo$   $C_{1-6}$  o  $-C(O)R^{71}$ ; o  $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{60}$  es H o  $-OH$ , y  $R^{70}$  es  $-alquilo$   $C_{1-6}$  o  $-C(O)R^{71}$ ; o  $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^2$  es  $-OR^{20}$ ; y  $R^{20}$  junto con  $R^{10}$  forman  $-CR^{21}R^{22}$ -; o  $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^2$  es  $-OR^{20}$ ; y  $R^{20}$  junto con  $R^{60}$  forman  $-C(O)$ -.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{10}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^{60}$  es  $-OH$ ; y  $R^{70}$  es H.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^2$  es H o  $-OR^{20}$ ; y  $R^{20}$  es H.
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^3$  se elige entre Cl y  $-CF_3$ .
- 20 7. El compuesto de la reivindicación 1, donde a es 0 o 3.
- 25 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el cual a es 0;  $R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{10}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^{60}$  es  $-OH$ ;  $R^{70}$  es H;  $R^2$  es H o  $-OR^{20}$ ;  $R^{20}$  es H;  $R^3$  se escoge entre Cl y  $-CF_3$ ;  $R^4$  se elige entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $-cicloalquilo$   $C_{3-7}$ ;  $-alquilen$   $C_{0-2}$ - $COOR^{40}$ ;  $-NR^{41}R^{42}$ ;  $-NHC(O)O$ - $alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $-NHC(O)R^{43}$ ;  $-NHC(O)NH$ - $R^{44}$ ; fenilo sustituido con 1 o 2 grupos elegidos independientemente entre halo,  $-O$ - $alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{0-1}$ - $COOR^{40}$ ;  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(O)NR^{41}R^{42}$  y tetrazol; y  $-alquilen$   $C_{0-2}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$  o un  $-alquilen$   $C_{0-2}$ -heterociclo  $C_{3-5}$  parcialmente insaturado, ambos sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos escogidos independientemente entre halo,  $=O$ ,  $-CHO$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-CF_3$ , y  $-COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^{41}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-4}$ ;  $R^{42}$  es  $-alquilo$   $C_{1-4}$ ;  $R^{43}$  se selecciona entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{1-3}$ - $COOR^{40}$ , fenilo y piridina;  $R^{44}$  se selecciona entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{1-6}$ - $COOR^{40}$ , fenilo y tioen- $COOR^{40}$ , donde el tioen está sustituido opcionalmente con  $CH_3$ ;  $R^5$  se elige entre H, halo,  $-OH$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$ , fenilo y morfolina; y  $R^6$  se elige entre H, fluoro y cloro.
- 30 9. El compuesto de la reivindicación 7, en el cual a es 3;  $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^{10}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^2$  es H o  $-OR^{20}$ ;  $R^{20}$  es H;  $R^3$  se escoge entre Cl y  $-CF_3$ ;  $R^4$  es  $-alquilen$   $C_{0-2}$ - $COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H;  $R^5$  es H o halo; y  $R^6$  es H.
- 35 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual  $R^4$  se elige entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $-cicloalquilo$   $C_{3-7}$ ;  $-alquilen$   $C_{0-2}$ - $COOR^{40}$ ;  $-NR^{41}R^{42}$ ;  $-NHC(O)O$ - $alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $-NHC(O)R^{43}$ ;  $-NHC(O)NH$ - $R^{44}$ ; fenilo sustituido con 1 o 2 grupos elegidos independientemente entre halo,  $-O$ - $alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{0-1}$ - $COOR^{40}$ ;  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(O)NR^{41}R^{42}$  y tetrazol; y  $-alquilen$   $C_{0-2}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$  o un  $-alquilen$   $C_{0-2}$ -heterociclo  $C_{3-5}$  parcialmente insaturado, sustituidos ambos opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halo,  $=O$ ,  $-CHO$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-CF_3$ , y  $-COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^{41}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-4}$ ;  $R^{42}$  es  $-alquilo$   $C_{1-4}$ ;  $R^{43}$  se selecciona entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{1-3}$ - $COOR^{40}$ , fenilo y piridina; y  $R^{44}$  se elige entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{1-6}$ - $COOR^{40}$ , fenilo y tioen- $COOR^{40}$ , donde el tioen está sustituido opcionalmente con  $CH_3$ .
- 40 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual  $R^5$  se elige entre H, fluoro, cloro, bromo,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ , fenilo y morfolina.
- 45 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual  $R^6$  se elige entre H, fluoro y cloro.
- 50 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual  $R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{10}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^{60}$  es  $-OH$ ;  $R^{70}$  es H;  $R^2$  es H o  $-OR^{20}$ ;  $R^{20}$  es H;  $R^3$  se elige entre Cl y  $-CF_3$ ; a es 0 o 3;  $R^4$  se elige entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $-cicloalquilo$   $C_{3-7}$ ;  $-alquilen$   $C_{0-2}$ - $COOR^{40}$ ;  $-NR^{41}R^{42}$ ;  $-NHC(O)O$ - $alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $-NHC(O)R^{43}$ ;  $-NHC(O)NH$ - $R^{44}$ ; fenilo sustituido con uno o dos grupos escogidos independientemente entre halo,  $-O$ - $alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{0-1}$ - $COOR^{40}$ ;  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(O)NR^{41}R^{42}$  y tetrazol; y  $-alquilen$   $C_{0-2}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$  o un  $-alquilen$   $C_{0-2}$ -heterociclo  $C_{3-5}$  parcialmente insaturado, ambos sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halo,  $=O$ ,  $-CHO$ ,  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-CF_3$ , y  $-COOR^{40}$ ;  $R^{40}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^{41}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-4}$ ;  $R^{42}$  es  $-alquilo$   $C_{1-4}$ ;  $R^{43}$  se elige entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{1-3}$ - $COOR^{40}$ , fenilo y piridina;  $R^{44}$  se selecciona entre  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ,  $-alquilen$   $C_{1-6}$ - $COOR^{40}$ , fenilo y tioen- $COOR^{40}$ , donde el tioen está sustituido opcionalmente con  $CH_3$ ;  $R^5$  se selecciona entre H, fluoro, cloro, bromo,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ , fenilo y morfolina; y  $R^6$  se elige entre H, fluoro y cloro.
- 55 14. El compuesto de la reivindicación 8, en el cual  $R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{10}$  es H o  $-alquilo$   $C_{1-6}$ ;  $R^{60}$  es  $-OH$ ;  $R^{70}$  es H;  $R^2$  es  $-OR^{20}$ ;  $R^{20}$  es H;  $R^3$  es Cl;  $R^4$  se elige entre fenilo sustituido con  $-alquilen$   $C_{0-1}$ - $COOR^{40}$  y un  $-alquilen$
- 60

C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, elegido entre -alquilen C<sub>0-2</sub>-dihidropirazol y tetrahidrotienopirimidina, ambos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos elegidos independientemente entre halo, =O, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> se elige entre H, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> se elige entre H, fluoro y cloro.

5 15. El compuesto de la reivindicación 8, en el cual R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es H; R<sup>3</sup> es Cl; R<sup>4</sup> se escoge entre fenilo sustituido con -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup> y un -alquilen C<sub>0-2</sub>-heterociclo C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado, escogido entre dihidropirazol y tetrahidrotienopirimidina, ambos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos elegidos independientemente entre halo, =O y -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> se elige entre H, halo, -alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es H.

10 16. El compuesto de la reivindicación 8, en el cual R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es H; R<sup>3</sup> es -CF<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> es -alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es H.

15 17. El compuesto de la reivindicación 9, en el cual R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> es Cl; R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> es H o halo; y R<sup>6</sup> es H.

18. El compuesto de la reivindicación 9, en el cual R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> es Cl; R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> es H; y R<sup>6</sup> es H.

20 19. El compuesto de la reivindicación 9, en el cual R<sup>2</sup> es H; R<sup>3</sup> es Cl; R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOR<sup>40</sup>; R<sup>40</sup> es H; R<sup>5</sup> es H o halo; y R<sup>6</sup> es H.

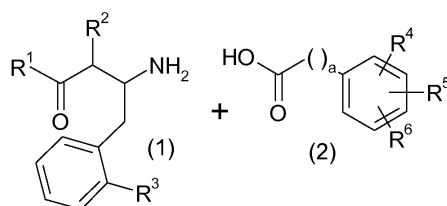
25 20. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etil-carbamoi]l-propil}-benzoico, ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-etilcarbamoi]l-propil}-4-fluoro-benzoico, ácido (2*R*,3*R*)-4-(2-clorofenil)-3-[4-etil-3-(6-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il)-benzoil-amino]-2-hidroxi-butírico o ácido 2-{3-[(1*R*,2*R*)-2-carboxi-2-hidroxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamoi]l-propil}-benzoico.

30 21. Composición farmacéutica que lleva un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente otro agente terapéutico seleccionado entre antagonistas de los receptores de adenosina, antagonistas de los receptores adrenérgicos α, antagonistas del receptor adrenérgico β<sub>1</sub>, agonistas del receptor adrenérgico β<sub>2</sub>, antagonistas duales de receptores adrenérgicos β y del receptor α<sub>1</sub>, rompedores de los productos finales de la glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina e inhibidores duales del enzima convertidor de angiotensina y de la neprilisina, activadores y estimulantes del enzima convertidor de angiotensina 2, vacunas contra la angiotensina-II, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípidos, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> e inhibidores duales de los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> y de la neprilisina y bloqueadores multifuncionales de los receptores de angiotensina, antagonistas de los receptores de bradiquinina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores del enzima convertidor de endotelina, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de los receptores de estrógenos, inhibidores de reabsorción de monoaminas, relajantes musculares, relajantes natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de depuración de péptidos natriuréticos, inhibidores de la neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, agonistas de los receptores opiáceos, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas de los receptores de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, bloqueadores de los canales de sodio, estimulantes y activadores de la guanilato-ciclasa soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores de vasopresina, y combinaciones de ellos.

50 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en la cual dicho agente terapéutico es un antagonista de los receptores AT<sub>1</sub>.

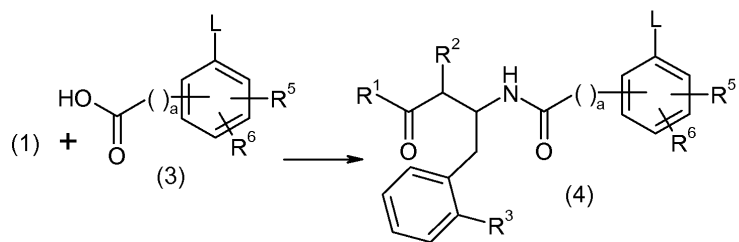
55 23. Proceso para preparar un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 20, que comprende las etapas de:

(a) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 2:



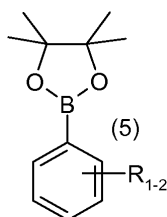
o

(b) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 3 para formar el compuesto 4:



5

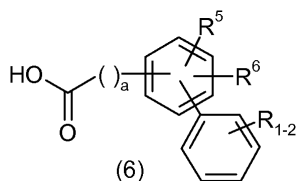
donde L es un grupo saliente (p.ej. halo), y hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto 5:



10

mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, donde cada R se elige independientemente entre halo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>0-1</sub>-COOR<sup>40</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> y tetrazol; o

(c) hacer reaccionar el compuesto 3 con el compuesto 5 para formar el compuesto 6 mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio:



15

y acoplar el compuesto 6 con el compuesto 1; y

(d) desproteger opcionalmente el producto de la etapa (a) o (b) o (c) para producir un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

24. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 20, para uso terapéutico.

25. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 24 para tratar la hipertensión, el fallo cardíaco o la enfermedad renal.

25