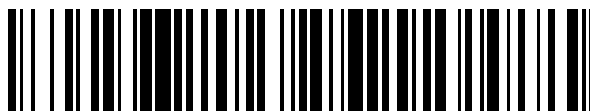


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 216**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/662	(2006.01)
A61K 31/665	(2006.01)
A61K 31/675	(2006.01)
C07F 9/572	(2006.01)
C07F 9/59	(2006.01)
C07F 9/655	(2006.01)
C07F 9/38	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2014 PCT/US2014/015980**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14126979**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2014 E 14707887 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2956464**

54 Título: **Derivados de ácido bisfenil-butanoico fosfónico sustituido como inhibidores de NEP (endopeptidasa neutra)**

30 Prioridad:

14.02.2013 US 201361764679 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BARNES, DAVID, WENINGER;
COHEN, SCOTT, LOUIS y
RIGEL, DEAN, FRANKLIN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 675 216 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido bisfenil-butanoico fosfónico sustituido como inhibidores de NEP (endopeptidasa neutra)

Campo de la invención

5 La invención proporciona compuestos inhibidores de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) (NEP), compuestos para uso en la inhibición de la la endopeptidasa neutra (NEP) periférica, y los métodos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inhibición de NEP.

Antecedentes

10 Los péptidos natriuréticos auriculares (ANP) endógenos, que también son denominados como factores natriuréticos auriculares (ANF), tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vaso-relajantes en los mamíferos. Los factores natriuréticos auriculares (ANF) naturales se inactivan metabólicamente, en particular por medio de una enzima degradante que se ha reconocido que corresponde a la enzima de endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11, que también es responsable, por ejemplo, de la inactivación metabólica de las encefalinas.

15 La endopeptidasa neutra (también conocida como NEP, endopeptidasa 24.11, EC 3.4.24.11; neprilisina, encefalinasa; auriculo-peptidasa; metaloelastasa de fibroblastos, peptidasa neutra del borde estriado del riñón, metalopeptidasa de membrana A, MME g.p. (*homo sapiens*), antígeno de leucemia linfocítica aguda común (CALLA) o antígeno CD (CD10)) es una metaloproteasa que contiene zinc encontrada en muchos órganos y tejidos, incluyendo cerebro, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón y vasculatura periférica. La endopeptidasa neutra (NEP) disocia una variedad de sustratos peptídicos sobre el lado de amino de los residuos hidrofóbicos [véase *Pharmacol Rev*, Volumen 45, página 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero no se limitan a, péptido natriurético auricular, péptido natriurético del cerebro (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina-1, angiotensinas, adrenomedulina, péptidos tipo glucagon, glucagon, cadena B de insulina, betas amiloides y sustancia P. Algunos de estos péptidos tienen potentes funciones vasodilatadoras y neurohormonales, una actividad diurética y natriurética, o median los efectos del comportamiento. El péptido natriurético auricular (ANP) es un potente agente vaso-relajante y natriurético [véase *J Hypertens*, Volumen 19, página 1923 (2001)]. La infusión del péptido natriurético auricular (ANP) en los sujetos normales daba como resultado una notoria mejora reproducible de la natriuresis y de la diuresis, incluyendo aumentos en la excreción fraccionaria de sodio, en la velocidad del flujo urinario, y en el índice de filtración glomerular [véase *J Clin Pharmacol*, Volumen 27, página 927 (1987)]. Sin embargo, el péptido natriurético auricular (ANP) tiene una corta vida media en la circulación, y se ha demostrado que la endopeptidasa neutra (NEP) en las membranas de la corteza renal es la principal enzima responsable de la degradación de este péptido [véase *Peptides*, Volumen 9, página 173 (1988)]. Por consiguiente, los inhibidores de la endopeptidasa neutra deben aumentar los niveles en plasma del péptido natriurético auricular (ANP) y, por consiguiente, se espera que induzcan los efectos natriuréticos y diuréticos.

Adicionalmente, la enzima de la endopeptidasa neutra (NEP) tiene una función importante en la homeostasia de la presión sanguínea y en la salud cardiovascular.

35 La neprilisina y otras proteasas, tales como la enzima degradante de insulina (IDE), la enzima convertidora de endotelina (ECE), y NEP-2 son importantes enzimas degradantes del péptido amiloide- β (A β) en el sistema nervioso central (CNS) (Bart De Strooper y colaboradores, 2010, *Physiol. Rev.* 90:465-494; Nobuhisa Iwata y colaboradores, 2001, *Science*, Volumen 292, 1550-1552, Julie A. Carson y colaboradores, 2002, *Journal of Neurochemistry*. 2002, 81, 1-8). Se ha sugerido que la disminución en la eliminación del péptido amiloide- β (A β) del sistema nervioso central (CNS) está vinculada con el desarrollo de neurodegeneración, tal como enfermedad de Alzheimer (Kwasi G. Mawuenyega y colaboradores, 2010, *Science*, Volumen 330, 1774). En consecuencia, los compuestos inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) que tienen acceso a las regiones críticas del sistema nervioso central (CNS) podrían inhibir la endopeptidasa neutra (NEP) del sistema nervioso central (CNS) y aumentar el nivel del péptido amiloide- β (A β) del sistema nervioso central (CNS).

45 Aunque se desconoce el impacto de la inhibición farmacológica de la endopeptidasa neutra (NEP) sobre el nivel del péptido amiloide- β (A β) del sistema nervioso central (CNS) y la cognición en los seres humanos, y no hay ninguna indicación clínica de que la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) esté asociada con el deterioro cognitivo, pueden ser convenientes los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) que exhiban un efecto inhibidor periférico benéfico con un efecto inhibidor minimizado en el sistema nervioso central (CNS) y pueden ofrecer potencialmente un nivel de seguridad adicional.

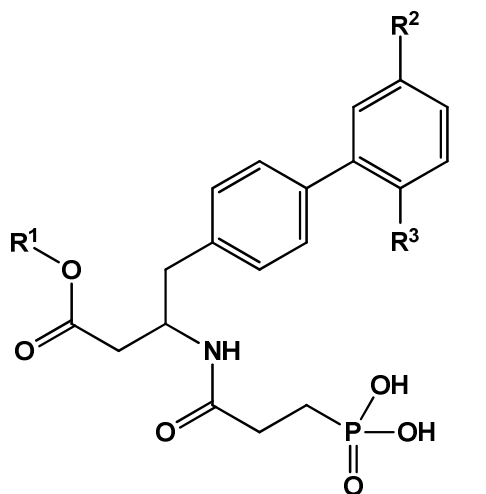
Resumen de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar novedosos compuestos inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) con un efecto inhibidor periférico benéfico y un efecto inhibidor minimizado en el sistema nervioso central

(CNS). Los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) de la presente invención tienen un acceso restringido al sistema nervioso central (CNS) y, por consiguiente, no provocan o provocan un pequeño aumento de la concentración del péptido amiloide- β ($A\beta$) en el sistema nervioso central (CNS) dentro de la dosis terapéutica o el rango de exposición periférico. Adicionalmente, los compuestos inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) de la invención no provocan ningún aumento, o provocan un aumento más pequeño de la concentración del péptido amiloide- β ($A\beta$) en el sistema nervioso central (CNS) comparándose con los compuestos de la Publicación Internacional Número WO2010/136493.

La invención pertenece a los compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de uso de los mismos, como se describen en la presente. Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los Ejemplos.

En la realización 1, la invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula (I):



I

15 en donde:

R¹ es H; -alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en -O-C(O)-O-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₂;

R² es Cl, CH₃ o F;

R³ es H, F, Cl, CH₃ u OCH₃, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos de la invención, por medio de la inhibición de la endopeptidasa neutra, son capaces de potenciar los efectos biológicos de los péptidos bioactivos. Por consiguiente, en particular, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hiper-calciuria y ascitas. En adición, debido a su capacidad para potenciar

los efectos del péptido natriurético auricular (ANP), los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de glaucoma. Como un resultado adicional de su capacidad para inhibir la endopeptidasa neutra EC 3.4.24.11, los compuestos de la invención pueden tener actividad en otras áreas terapéuticas, incluyendo, por ejemplo el tratamiento de los trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, implantación fallida). También, los compuestos de la invención deben tratar asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiper-reninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, y disfunción sexual masculina y femenina.

En una realización preferida, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

En otra realización, la invención pertenece a un método para el tratamiento de los trastornos o las enfermedades que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende: administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que se trate el trastorno o la enfermedad que responda a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) en el sujeto.

En todavía otra realización, la invención pertenece a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra realización, la invención pertenece a combinaciones que incluyen un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a combinaciones farmacéuticas de uno o más agentes terapéuticamente activos.

En otra realización, la invención pertenece a un método para inhibir la endopeptidasa neutra en un sujeto que lo necesite, el cual comprende: administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que se inhiba la endopeptidasa neutra.

Breve resumen de las figuras

La Figura 1 ilustra los patrones de difracción en polvo de rayos-X del Ejemplo 1.

La Figura 2 ilustra la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) del Ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique de otra manera y siempre que sea apropiado, los términos empleados en el singular también incluirán el plural y *viceversa*.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada (o de cadena recta o lineal) que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. De preferencia el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y de una manera muy preferible de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo normal, *iso*-propilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal. El término "alquilo C₁₋₇" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono. De una manera similar, el término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "arilo" se refiere a los grupos hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilo" también se refiere a un grupo en donde el anillo aromático se fusiona con un anillo de cicloalquilo, en donde el radical de la unión está sobre el anillo aromático o sobre el anillo de cicloalquilo fusionado. Los ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidro-indilo, indanilo o tetrahidro-naftilo. El término "arilo C₆₋₁₀" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término arilo se refiere a arilo sustituido e insustituido. Los ejemplos de

los sustituyentes son halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

5 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados pero no aromáticos de 3 a 12 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 8, o de 3 a 7 átomos de carbono. Para el sistema de cicloalquilo bicíclico y tricíclico, todos los anillos son no aromáticos. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. El término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono.

15 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. De preferencia, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 6, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono. El término "alcoxilo C₁₋₇" se refiere a un grupo alcoxilo que tiene de uno a siete átomos de carbono.

20 El término "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene de 5 a 10 miembros del anillo seleccionados a partir de átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos, y cada heteroátomo se selecciona independientemente a partir de O, N o S en donde S y N se pueden oxidar hasta diferentes estados de oxidación. Para el sistema de heteroarilo bicíclico, el sistema es completamente aromático (es decir, todos los anillos son aromáticos). El término heteroarilo se refiere a heteroarilo sustituido e insustituido. Los ejemplos de los sustituyentes son halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

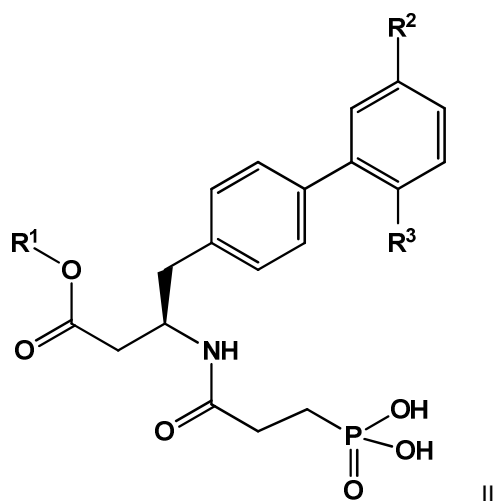
25 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo saturado o insaturado no aromático (parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, el cual es un monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, y contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. para el sistema de anillo de heterociclilo bicíclico y tricíclico, un sistema de anillo no aromático se define como un sistema de anillo no completamente o parcialmente insaturado. Por consiguiente, los sistemas de anillo de heterociclo bicíclico y tricíclico pueden incluir los sistemas de anillo de heterociclilo en donde uno de los anillos fusionados es aromático pero los otros son no aromáticos. En una realización, la fracción de heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5 a 7 átomos en el anillo y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado a partir de O, S o N. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen dihidro-furanilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditianilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidro-piranilo, oxatolanilo, ditiolano, oxatianilo, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, oxepanilo, azetidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxa-azepanilo, oxatianilo, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo, y diazepanilo. El término heterociclilo se refiere a heterociclilo tanto sustituido como insustituido. Los ejemplos de los sustituyentes sobre el heterociclilo son halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono u oxo.

40 El término "heteroátomo" incluye los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En otra realización, el heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre.

Compuesto de la invención:

45 En la presente, se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En la realización 2, ciertos compuestos de la fórmula I tienen la estereoquímica (R) y están representados por los compuestos de la fórmula II:



en donde:

- 5 R¹ es H; -alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en -O-C(O)-O-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₂;

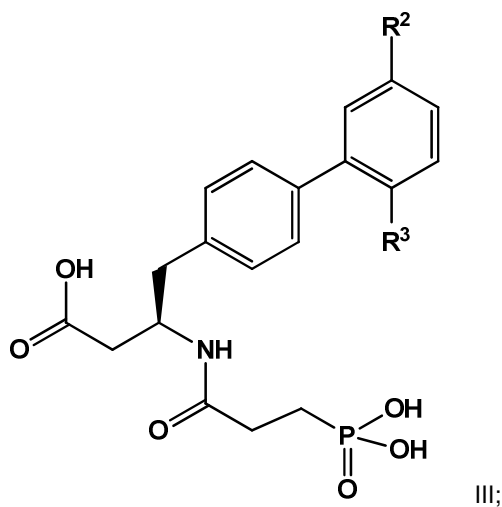
R² es Cl, CH₃ o F;

- 10 R³ es H, F, Cl, CH₃ u OCH₃, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la realización 3, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con la realización 1 o 2, en donde R² es Cl y R³ es F; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

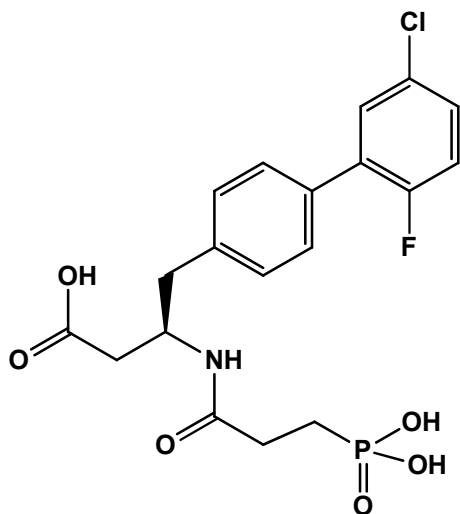
En la realización 4, la invención pertenece a los compuestos de la realización 1, 2 o 3, que tienen la Fórmula III:



15

o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la realización 5, la invención pertenece a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, que tienen la Fórmula IV:

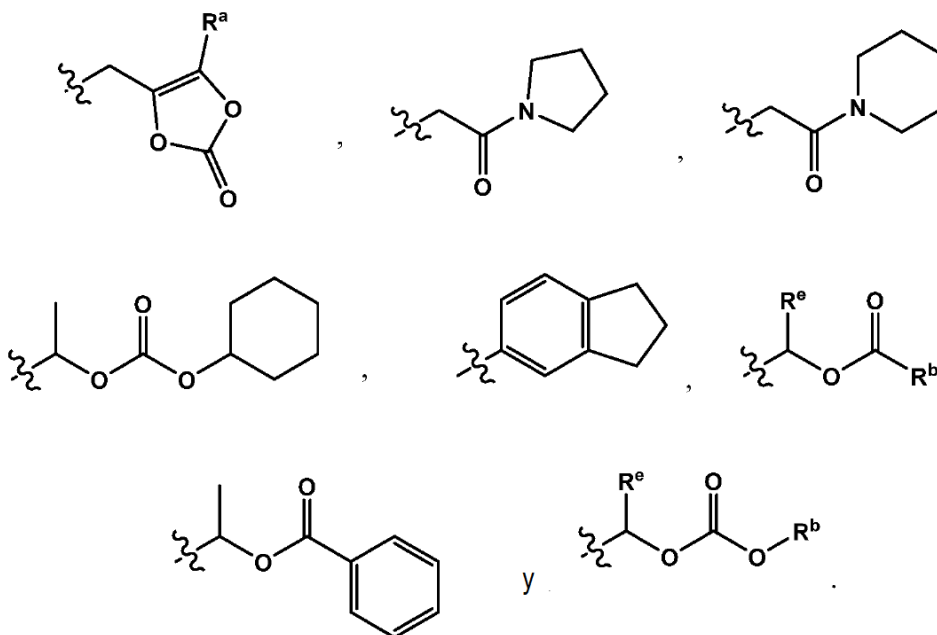


IV;

o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

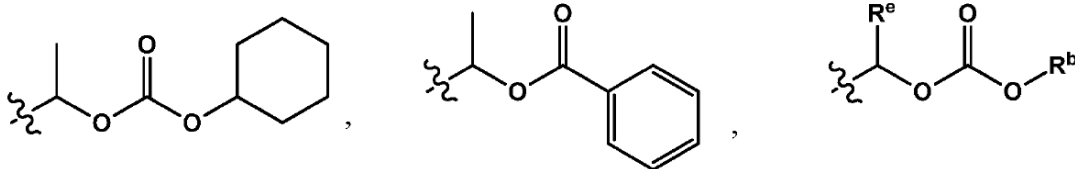
En la realización 6, la invención pertenece a un profármaco del compuesto de la fórmula III o IV, es decir, a los compuestos de la fórmula I o II de acuerdo con la realización 1, 2 o 3, en donde R¹ es -alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en -O-C(O)-O-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₂; o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la realización 7, la invención pertenece a un profármaco del compuesto de la fórmula III o IV, es decir, a los compuestos de la fórmula I o II de acuerdo con la realización 1, 2 o 3, en donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o se selecciona a partir de las siguientes fórmulas:

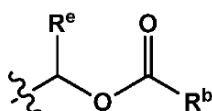


15 en donde R^a, y R^e se seleccionan independientemente a partir de H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la realización 8, la invención pertenece a un profármaco del compuesto de la fórmula III o IV, es decir, a los compuestos de la fórmula I o II de acuerdo con la realización 1, 2 o 3, en donde R¹ es Me, Et o se selecciona a partir de un grupo de las siguientes fórmulas:

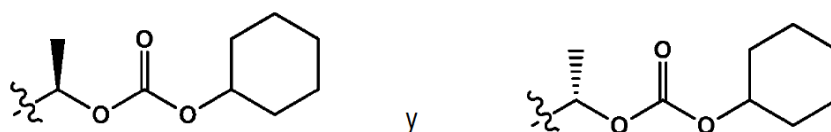


y



- 5 en donde R^e es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 9, la invención pertenece a un profármaco del compuesto de la fórmula III o IV, es decir, a los compuestos de la fórmula I o II de acuerdo con la realización 1, 2 o 3, en donde R¹ es Me, Et o se selecciona a partir de un grupo de las siguientes fórmulas:



y

10

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquéllos enlistados en la sección de Ejemplos más adelante o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la realización 10, la invención es la forma cristalina A del Ejemplo 1.

- 15 En la realización 11, la invención es una forma cristalina de ácido libre A del Ejemplo 1, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en $16.5\pm 0.2^\circ$, $17.5\pm 0.2^\circ$, $17.8\pm 0.2^\circ$, $18.7\pm 0.2^\circ$, $20.2\pm 0.2^\circ$, $20.7\pm 0.2^\circ$, $21.7\pm 0.2^\circ$, $21.9\pm 0.2^\circ$, $24.1\pm 0.2^\circ$, $24.6\pm 0.2^\circ$, $25.0\pm 0.2^\circ$, $25.5\pm 0.2^\circ$ y $27.4\pm 0.2^\circ$, medidos a una temperatura de aproximadamente 22°C y a una longitud de onda de rayos-X, λ , de 1.5418 Å.
- 20 En la realización 12, la invención es una forma cristalina de ácido libre A del Ejemplo 1, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en $16.5\pm 0.2^\circ$, $17.5\pm 0.2^\circ$, $17.8\pm 0.2^\circ$, $18.7\pm 0.2^\circ$, $20.2\pm 0.2^\circ$, $20.7\pm 0.2^\circ$, $21.7\pm 0.2^\circ$, $21.9\pm 0.2^\circ$, $24.1\pm 0.2^\circ$, $24.6\pm 0.2^\circ$, $25.0\pm 0.2^\circ$, $25.5\pm 0.2^\circ$ y $27.4\pm 0.2^\circ$, medidos a una temperatura de aproximadamente 22°C y a una longitud de onda de rayos-X, λ , de 1.5418 Å.
- 25 En la realización 13, la invención es una forma cristalina de ácido libre A del Ejemplo 1, que tiene un espectro de difracción de rayos-X sustancialmente igual al espectro de difracción en polvo de rayos-X mostrado en la Figura 1.

El término "sustancialmente iguales" con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos-X significa que se toman en cuenta la posición de pico típica y la variabilidad de intensidad. Por ejemplo, una persona experta en la materia apreciará que las posiciones de picos (2θ) mostrarán alguna variabilidad entre aparatos, típicamente tanto como de 0.2° . Ocasionalmente, la variabilidad podría ser más alta que 0.2° dependiendo de las diferencias de calibración de los aparatos. Además, una persona experta en la materia apreciará que las intensidades de picos

30

relativas mostrarán una variabilidad entre aparatos así como la variabilidad debida al grado de la cristalinidad, a la orientación preferida, a la superficie de la muestra preparada, y a otros factores conocidos por los expertos en este campo, y se deben tomar solamente como una medida cualitativa.

5 En la realización 14, la invención es una forma cristalina de ácido libre A del Ejemplo 1, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2.

En la realización 15, la invención es una forma cristalina de ácido libre A del Ejemplo 1, que tiene un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2.

10 Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. De acuerdo con lo mismo, se debe entender que los isómeros que se presenten a partir de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diaestereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otra manera. Estos isómeros se pueden obtener en una forma sustancialmente pura mediante las técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y fracciones discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

15 Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma forma molecular pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que puedan existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por
20 consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo uno del otro, que no se pueden sobreponer. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" y "diaestereómeros" se pueden usar de una manera intercambiable y son los estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son
25 imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar con *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca, se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que gire la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos, y por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y
30 otras formas estereoisoméricas que puedan definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el
35 compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración
40 (*R*), (*S*) o (*R,S*). En algunas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 %, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 % en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma
45 *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

50 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o con una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear una fracción básica de esta manera para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo mediante la
55

cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.
- 10 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato.
- 15

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

- 20 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

- 25 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

- 30 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato, de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- 40

- 45 Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas, así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas de la presente, pretende representar todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o ^3H); cualquier átomo de carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas de la presente, pretende representar todas las formas isotópicas de carbono (por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" pretende representar todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención incluyen los isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . En una realización, los átomos en las fórmulas de la presente están en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno pueden estar enriquecidos en ^2H ; y/o uno o más átomos de carbono pueden estar enriquecidos en ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C ; y/o uno o más átomos de nitrógeno pueden estar enriquecidos en ^{14}N .
- 50
- 55 Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón

(SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los profármacos de los mismos, se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de las fórmulas I a IV. La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), cuando menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), cuando menos 4500 (67.5 % de incorporación de deuterio), cuando menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), cuando menos 5500 (82.5 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6333.3 (95 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6466.7 (97 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o cuando menos 6633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

Los compuestos isotópicamente enriquecidos de las fórmulas I a IV, se pueden preparar en términos generales, mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente enriquecido apropiado en lugar del reactivo no enriquecido previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, son capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o la mitigación de un síntoma, el alivio de una condición, el alentamiento o la demora del progreso de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar una condición, o un trastorno o una enfermedad o un síntoma de los mismos (i) mitigados mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra, o (ii) asociados con la actividad de la endopeptidasa neutra, o (iii) caracterizados por una actividad anormal de la endopeptidasa neutra; o (2) reducir o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra; o (3) reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de la endopeptidasa neutra; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de la endopeptidasa neutra.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a los primates (por ejemplo, a los seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo", se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

10 Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o de cualquier trastorno, se refiere, en una realización, a disminuir la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que puedan no ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

15 Como se utiliza en la presente, un sujeto tiene "necesidad de" tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

20 Como se utilizan en la presente, los términos "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

25 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que sea indicado de otra manera en la presente, o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de lenguaje (de ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma libre, como una sal de los mismos, o bien como derivados de profármaco de los mismos.

30 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitterónicas. También se describen en la presente profármacos de los compuestos de la presente invención, que convierten *in vivo* a los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, el metabolismo, y similares, en un compuesto de esta invención, en seguida de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y en la utilización de los profármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o que tienen una baja actividad, comparándose con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores, y se convierten hasta la forma activa mediante el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Los profármacos portadores son los compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, por ejemplo que mejoran la absorción y/o el suministro localizado a los sitios de acción. Deseablemente, para este profármaco portador, el enlace entre la fracción de fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos en donde la fracción de transporte se pretenda para mejorar la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, es posible aumentar la lipofilicidad mediante la esterificación de: (a) los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga cuando menos una fracción lipofílica), o (b) los grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tenga cuando menos una fracción lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Los profármacos de ejemplo son, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos y los derivados S-acílicos de tioles y los derivados O-acílicos de los alcoholes o de los fenoles, en donde el acilo tiene el significado como se define en la presente. Los profármacos adecuados son con frecuencia los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas hasta el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo los ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de ω -(amino, mono- o di-alquilo inferior-amino, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonil)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, o di-alquilo inferior-amino-carbonil)-alquilo inferior, tales como el pivaloiloxi-metil-éster y similares, convencionalmente utilizados en la este campo. En adición, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por aril-carboniloxi-metilo que se disocian mediante las esterasas *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Número EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación, y su uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Esquema sintético general:

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar empleando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y utilizando las técnicas reconocidas en este campo. Todos los compuestos descritos en la presente se incluyen en la invención como compuestos. Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con cuando menos uno de los métodos descritos en los esquemas que se encuentran más adelante.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sales, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con los compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoníaco o con una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoelectrónico, por ejemplo con bases débiles, o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera acostumbrada hasta los compuestos libres; las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención, se pueden separar de una manera conocida por sí misma, en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización, y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice, o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con los reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos

convencionales, por ejemplo empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

- 5 Todos los pasos del proceso mencionados anteriormente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, incluyendo las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, los solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, de agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo de intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo
10 en la forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción, y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.
15

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo racematos, o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo los "Pasos adicionales del proceso".

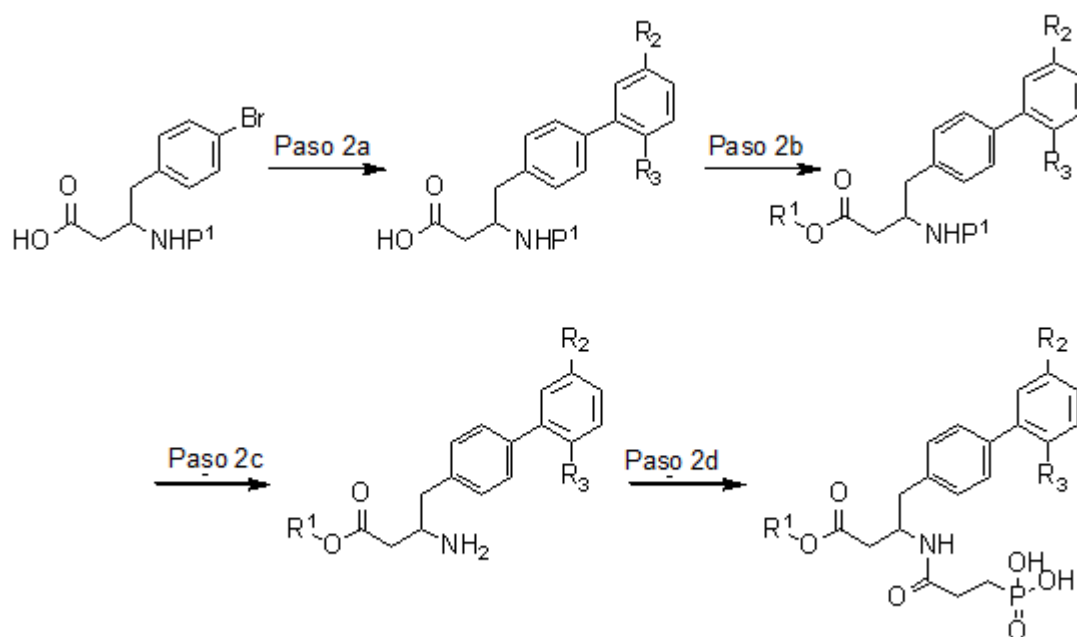
- 20 Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquéllos mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol, o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, metil-ciclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra
25 manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división.
30

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o, por ejemplo, sus cristales pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

- 35 La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, se utiliza como material de partida, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*.
40

- Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen
45 21).

Típicamente, los compuestos de acuerdo con la fórmula I, II, III o IV se pueden preparar de acuerdo con el esquema proporcionado a continuación.



en donde R¹, R², R³ son como se definen en la reivindicación 1 anteriormente, y P¹ es un grupo protector de amino (por ejemplo, terbutoxi-carbonilo).

5 En el paso (2a), se pueden aplicar los métodos convencionales para la reacción de acoplamiento de Suzuki, tal como utilizando una especie de paladio (o níquel) [por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂/una fosfina (por ejemplo, PPh₃, dppf, PCy₃, P(tBu)₃, XPhos), Pd/C, Pd₂(dba)₃/una fosfina (por ejemplo, PPh₃, dppf, PCy₃, P(tBu)₃, XPhos), Ni(COD)₂/una fosfina (o dppe, dppb, PCy₃), Ni(dppf)Cl₂], una base (por ejemplo, KF, CsF, K₃PO₄, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, NaO-*t*-Bu, KO-*t*-Bu), y (R²)_n-PhB(OH)₂ [o (R²)_n-PhBF₃K].

10 En el paso (2b), se pueden emplear los métodos convencionales para alquilar el ácido carboxílico, tal como utilizando R-LG/base (en donde LG es un grupo saliente seleccionado a partir de, pero no limitándose a, Cl, Br, I, OMs, OTs u OTf) (por ejemplo, K₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃ o K₃PO₄), cloruro de tionilo (o cloruro de oxalilo)/R¹-OH, DCC(o EDCI)/DMAP/R¹-OH, BOP/R¹OK (o R¹ONa), (R¹O)₂CHNMe₂, CDI/DBU/R¹-OH en donde R¹ es como se define anteriormente.

15 En el paso (2c), se pueden aplicar los métodos convencionales para remover los grupos protectores P¹, tal como disociación inducida por ácido utilizando ácido trifluoro-acético (TFA) o HCl.

En el paso (2d), se pueden emplear los métodos convencionales de acoplamiento de amida para unir el ácido 3-fosfona-propiónico, tales como, pero no limitándose a, HATU o EDC/HOBt, en la presencia de una base, tal como, pero no limitándose a, di-isopropil-etil-amina.

20 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde se utilizan los componentes de la reacción en la forma de sus sales o antipodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos generalmente conocidos por los expertos en este campo.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede formular para rutas de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos, o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones, o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener los diluyentes inertes, agentes de lubricación, o agentes reguladores del pH convencionales, así como adyuvantes, tales como

30

conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 5 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- 10 e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en este campo para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o bien se recubren mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y pueden contener de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para el suministro transdérmico incluyen los solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar a su paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, de una manera opcional una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones para aspersion, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para la aplicación dérmica. De esta manera, son particularmente adecuadas para utilizarse en las formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación

intranasal. De una manera conveniente, se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo como una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula del componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la endopeptidasa neutra, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hiper-calciuria, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, implantación fallida), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástricos, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, y disfunción sexual masculina y femenina. Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que está asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, diabetes tipo-2, y complicaciones diabéticas, y de una manera muy adecuada, trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema, e insuficiencia cardíaca congestiva.

Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de la actividad de la endopeptidasa neutra.

En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que esté asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente

5 aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, diabetes tipo-2, y complicaciones diabéticas, y de una manera muy adecuada, trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema, e insuficiencia cardíaca congestiva.

10 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

20 Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando, de una manera conveniente, mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos, y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre 25 aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* y/o mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* bien descritos en la materia. Véase Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U, (2009) "A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7", *Biomol Screen*, Enero; 14(1): 1-9.

30 En particular, la inhibición *in vitro* de la endopeptidasa neutra humana recombinante se puede determinar como sigue:

La endopeptidasa neutra humana recombinante (la cual se expresa en células de insecto y se purifica empleando los métodos convencionales, concentración final de 7 pM) se incuba previamente con los compuestos de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en un regulador de fosfato de sodio 10 mM a un pH de 7.4, el cual contiene NaCl 150 mM y CHAPS al 0.05 % (peso/volumen). La reacción enzimática se inicia mediante la adición del sustrato peptídico sintético de Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH hasta una concentración final de 0.7 μM. La hidrólisis del sustrato conduce a un aumento en el tiempo de vida de la fluorescencia (FLT) del PT14 medido por medio de un lector de FLT como es descrito por Doering y colaboradores (2009), como se hace referencia anteriormente. El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática se determinó después de una incubación durante 1 hora (t = 60 minutos) a temperatura ambiente. Los valores IC₅₀, correspondientes a la concentración del inhibidor que muestra una reducción del 50 % de los valores FLT medidos en ausencia del inhibidor, se calculan a partir de la gráfica de porcentaje de inhibición contra concentración de inhibidor, utilizando el software de análisis de regresión no lineal.

45 Empleando en ensayo de prueba (como se describe anteriormente), los compuestos de la invención exhibieron una potencia inhibidora de acuerdo con la Tabla 1 proporcionada en seguida.

Tabla 1 Actividad Inhibidora de los Compuestos

Compuestos: Ejemplo #	NEP Humana, IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 2	0.11

Se evaluaron las actividades terapéuticas relativas en el sistema nervioso central (CNS) y periféricas de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) en dos modelos animales no clínicos. Los compuestos o su vehículo

se administraron oralmente a ratas conscientes, y se determinó ya sea el aumento en las concentraciones del péptido A β (1-40) en el fluido cerebroespinal (CSF; "modelo A β "), o bien el aumento de los niveles en plasma del sustrato de endopeptidasa neutra (NEP), el péptido natriurético auricular (ANP; "modelo de potenciación de ANP"). Por consiguiente, los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) que no provocan o que provocan pequeños aumentos del péptido A β en el fluido cerebroespinal (CSF) con un aumento dado en el péptido natriurético auricular (ANP) en plasma, pueden tener una ventaja sobre aquéllos que desencadenan grandes elevaciones en el péptido A β .

Se evaluó la eficacia y los efectos periféricos de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) utilizando un modelo de potenciación del péptido natriurético auricular (ANP), como se describe a continuación

10 Modelo de potenciación de ANP

Los péptidos natriuréticos se eliminan del cuerpo por medio de dos trayectorias primarias: 1) enlace a los receptores de eliminación del péptido natriurético, seguido por endocitosis e hidrólisis lisosomal, y 2) hidrólisis mediante la endopeptidasa neutra (NEP) de metaloproteasa de zinc enlazada a membrana, la cual se ha identificado en diferentes tejidos, tales como riñón, pulmón, intestino, cerebro, y neutrófilos (Maack T (2006) The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 50: 198-207; Okolicany J, McEnroe GA, Koh GY y colaboradores (1992) Clearance receptor and neutral endopeptidase-mediated metabolism of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol*; 263: F546-53). En los animales normales, predomina el receptor de eliminación en los péptidos natriuréticos degradantes (Maack 2006, referenciado anteriormente). En contraste, bajo condiciones en donde se saturan los receptores de eliminación por los altos niveles circulantes de péptidos natriuréticos (por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva), la función de la endopeptidasa neutra (NEP) en la inactivación de los péptidos natriuréticos llega a ser significativa (Maack 2006 referenciado anteriormente, Okolicany y colaboradores 1992 referenciado anteriormente).

Esta última observación se explotó para evaluar los efectos periféricos de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP). Mediante la infusión del péptido natriurético auricular (ANP) exógeno para saturar el receptor de eliminación, se desenmascararon los efectos metabolizantes del péptido natriurético auricular (ANP) de la endopeptidasa neutra (NEP) en ratas conscientes normales (Gu, Jessie y colaboradores, (2010), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (RNAi)", *Journal of Clinical Pharmacology*, 50(4), 401-414; Okolicany y colaboradores 1992 referenciado anteriormente, Trapani AJ, Beil ME, Bruseo CW y colaboradores (2004) CGS 35601 and its orally active prodrug CGS 37808 as triple inhibitors of endothelin-converting enzyme-1, neutral endopeptidase 24.11, and angiotensin-converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol*; 44 (Suplemento 1): S211-5.). Por consiguiente, se utilizó la potenciación del péptido natriurético auricular (ANP) en plasma ANP como un índice de la extensión y duración de la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) periférica mediante los compuestos oralmente administrados.

Las ratas Wistar Han (WH) adultas machos (pesos corporales: 483 \pm 58 gramos, promedio \pm SD; edad: de 9 a 10.5 meses) se adquirieron en Charles River Labs. Se alojaron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luz: de 6 am a 6 pm) en los puntos establecidos de temperatura y humedad relativa de 72°F (22.22°C) y 55 %, respectivamente. A las ratas se les proporcionó alimento normal (Harlan Teklad 8604), y agua al gusto, excepto por un ayuno parcial antes y durante un experimento. En este caso, la tarde anterior al experimento (aproximadamente a las 5 pm) se removieron todas salvo dos de las croquetas para rata. En la mañana del experimento, se removió cualquier alimento restante. En la mayoría de los casos, sin embargo, ambas croquetas se consumieron durante la noche. Se regresó el alimento al término del experimento.

Las ratas se instrumentaron quirúrgicamente con catéteres para permitir la recolección de muestras de sangre arterial y para la administración intravenosa (i.v.) del péptido natriurético auricular (ANP). Las ratas se anestesiaron y se mantuvieron en un plano de anestesia quirúrgica con isoflurano (al 2 % en el 100 % oxígeno). Se aplicó lubricante oftálmico a cada ojo para prevenir la irritación de la córnea. Se administró meloxicam (0.2 miligramos/kilogramo subcutáneamente (s.c.)) para la analgesia. Si fuera necesario para el manejo del dolor, se administró una segunda inyección de meloxicam el primero día después de la operación. También, se administró una dosis de penicilina G (50,000 Unidades/ kilogramo intramuscularmente (i.m.)) antes de la operación para prevenir la infección.

Bajo condiciones quirúrgicas asépticas, se aislaron la arteria y la vena femorales, y se insertaron los catéteres. Los catéteres consistieron en un tramo de aproximadamente 55 centímetros de tubo Tygon (PVC) Microbore (diámetro interno (I.D.) de 0.020 pulgadas y diámetro externo (O.D.) de 0.060 pulgadas (0.0508 centímetros y 0.1524 centímetros)) enlazado con ciclohexanona a un tramo de 4.5 centímetros de poliuretano ((diámetro interno (I.D.) de 0.012 pulgadas y diámetro externo (O.D.) de 0.025 pulgadas (0.03048 centímetros y 0.0635 centímetros) de tubo Micro-Renathane tipo MRE-025, Braintree Scientific, Inc., Braintree, MA). Los catéteres se tunelizaron subcutáneamente y se exteriorizaron en la región torácica media dorsal/abdominal. Los catéteres se sacaron a través de un sistema de atadura/pivote subcutáneamente anclado que permitía que el animal se moviera sin restricciones en una jaula de Plexiglas especializada con el piso sólido perforado. Los catéteres se inundaron con solución salina al 0.9 % estéril, y se aseguraron con 200 Unidades/mililitro de heparina en solución salina al 0.9 %

estéril después de terminarse la cirugía.

5 Las ratas se dejaron recuperarse durante cuando menos una semana antes estudiarse mientras estaban conscientes y sin restricciones. Las ratas se infundieron (450 nanogramos/kilogramo/ minuto) con péptido natriurético auricular (ANP) de rata (ANP (1-28), producto #14-5-41, American Peptide Company, Inc., Sunnyvale, CA). Después de 1 hora de infusión del péptido natriurético auricular (ANP), las ratas se trataron mediante intubación oral forzada con 1 mililitro/kilogramo de vehículo (metil-celulosa al 0.5 % + Tween 80 al 0.1 %) o un a
10 dosis seleccionada del inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP). La infusión del péptido natriurético auricular (ANP) se continuó durante 8 horas adicionales. Se extrajeron muestras de sangre arterial (0.20 mililitros) a partir de las cánulas arteriales femorales en diversos tiempos (línea base o el tiempo de 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, y 8 horas) en un tubo de recolección que contenía 0.004 mililitros de un cóctel de EDTA/inhibidor de proteasa (PI). Las muestras de sangre se centrifugaron a 4°C y a 20 K g para separar el plasma. Las muestras de plasma se distribuyeron en alícuotas y se congelaron (-70°C) para el análisis posterior de los niveles del péptido natriurético auricular (ANP) en plasma y del compuesto.

15 El cóctel de recolección de sangre consistió en los inhibidores de proteasa (PIs) de serina y cisteína de amplio espectro y EDTA. Esta combinación se determinó (en experimentos de adición *in vitro* de péptido natriurético auricular (ANP) en sangre entera) para prevenir la pérdida del péptido natriurético auricular (ANP) en el plasma resultante cuando se incubó a 37°C. También se anticoaguló la sangre.

Se utilizaron los siguientes ingredientes para la preparación del cóctel de EDTA/PI:

1. Tabletas de cóctel de PI Complete sin EDTA (Roche, Catálogo #11 873 580 001).
- 20 2. K3EDTA de tubos de recolección de sangre Vacutainer (Producto #366450; envase convencional Lavender; Volumen aproximado de extracción: 7 mililitros; Aditivo líquido: K3EDTA solución al 15 %, 0.081 mililitros, 12.15 miligramos).

El cóctel se preparó como sigue:

- 25 1. Se disuelven 2 tabletas de PI de tamaño completo en 0.94 mililitros de agua Millipore (el volumen final es de 1.0 mililitro = solución concentrada 100X). Las tabletas se disolverán en aproximadamente 1 minuto con vórtex.
2. Se agrega 1.0 mililitro de EDTA a la solución de PI anterior. Se pone en vórtex hasta mezclar bien. La solución debe quedar transparente.
3. Se divide la mezcla en alícuotas y se congela a -70°C (es estable durante cuando menos 12 semanas cuando está congelada).
- 30 En el día de un experimento, se descongeló un tubo de cóctel de EDTA/PI y se guardó sobre hielo para usarse durante el experimento. De la misma manera, los tubos de recolección de sangre que contenían este cóctel se guardaron sobre hielo hasta el momento de la recolección de sangre para minimizar la descomposición del PI.

35 Las concentraciones de péptido natriurético auricular (ANP) en plasma se midieron con un kit de inmunoensayo enzimático comercial (kit de factor natriurético auricular (1-28) (humano) EIA, S-1131; Peninsula Laboratories, Inc., San Carlos, CA). La muestra de plasma congelada se descongeló sobre hielo, y se diluyeron 10 microlitros de plasma a 1:10 en regulador de ensayo 1x suministrado con el kit. Entonces se ensayaron diez microlitros de la muestra diluida. Se siguieron las instrucciones del fabricante para el protocolo del ensayo (el volumen total por pozo se expandió hasta 50 microlitros con regulador de ensayo 1x). El rango lineal de las curvas estándares utilizado para la extrapolación de la concentración del péptido natriurético auricular (ANP) de las muestras fue de entre
40 aproximadamente 8 y 500 picogramos/pozo. Los valores IC₅₀ para las curvas estándares fueron de 24.5 ± 3.6 picogramos/pozo (promedio ± SD).

45 Los efectos de inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) en el sistema nervioso central (CNS) se evaluaron en un modelo de rata diferente ("modelo Aβ"). En este estudio, medimos los niveles de fluido cerebroespinal (CSF) del Aβ como un indicador adecuado de las concentraciones de Aβ en el sistema nervioso central (CNS) (Kwasi G. Mawuenyega, 2010, Science, Volumen 330, 1774)).

Modelo Aβ:

50 Se condujeron experimentos en ratas WH adultas machos sin tratamiento adquiridas en Charles River Labs (pesos corporales: 495 ± 53 gramos, promedio ± SD; edades: de 8.5 a 12 meses) que se alojaron y se alimentaron como se describe anteriormente. Las ratas se trataron mediante intubación oral forzada con 1 mililitro/kilogramo de vehículo (metil-celulosa al 0.5 % + Tween 80 al 0.1 %), o con una dosis seleccionada del inhibidor de la endopeptidasa neutra

(NEP) entre las 7:30 y las 10:00 am. Cinco horas después, las ratas se anestesiaron con isoflurano, se llevó a cabo una laparotomía, y se obtuvo una muestra de sangre aórtica abdominal en EDTA. Las muestras de sangre se centrifugaron a 4°C y a 20 K g para separar el plasma. Las muestras de plasma se distribuyeron en alícuotas y se congelaron (-70°C) para el análisis posterior de los niveles del compuesto en plasma. Después de la exsanguinación de la rata, se retrajeron la piel y el músculo sobrepuestos en la cisterna magna. Se recolectó una muestra de CSF mediante punción directa con una aguja a través de la dura expuesta y dentro de la cisterna magna. El CSF se transfirió a tubos de bajo enlace previamente enfriados (sobre hielo) (tubos Protein LoBind, 1.5 mililitros, Orden No. 022431081, Eppendorf), utilizando puntas de pipeta de bajo enlace (VWR Catálogo #37001-164) tan rápidamente como fuera posible para minimizar la aglomeración y adherencia del A β a los dispositivos. Las muestras de CSF se congelaron (-70°C) para el análisis posterior de los niveles de A β .

Se cuantificó el A β 40 En CSF utilizando el kit ultra-sensible de A β 40 humano/de roedor (4G8) de múltiples arreglos de 96 pozos MesoScale Discovery (MSD, Gaithersburg, MD) (K110FTE-2).

El ensayo se hizo de acuerdo con las instrucciones del fabricante excepto por la curva estándar y la preparación de muestras. Se mezcló una alícuota de 10 microlitros de cada muestra de CSF con 190 microlitros de albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %/solución Tris 1X ("Bloqueador A" del kit) para una dilución de CSF de 1:20. Se diluyó en serie el péptido A β 1-40 sintético (del kit) en albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %/solución Tris 1X para obtener los estándares de 10,000 a 10 picogramos/mililitro para una curva estándar de 8 puntos.

Las placas de péptido A β 40 MSD MULTI-SPOT del kit se incubaron durante 1 hora después de pasar por pipeta 150 microlitros/pozo de albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %/solución Tris 1X. Las placas se lavaron 3 veces con 400 microlitros de regulador de lavado Tris 1X (del kit), utilizando una lavadora de placas automatizada BioTek EL406 (Winooski, VT). Para las muestras de CSF y los estándares, se pasaron por pipeta a la placa 25 microlitros de un anticuerpo de detección AG8 SULFO-TAG 1X/"Bloqueador G" 1X/albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %/solución Tris 1X ("solución de anticuerpo de detección" del kit). Las muestras de CSF y los estándares se pasaron por pipeta a 25 microlitros/pozo a las placas inmediatamente en seguida de las adiciones de solución de anticuerpo de detección. Las placas se incubaron durante 2 horas, y se lavaron 3 veces con 400 microlitros de regulador de lavado Tris 1X utilizando la lavadora de placas automatizada EL406. Se pasó por pipeta a las placas el "regulador de lectura T" (del kit), a 150 microlitros/pozo 1X. Las placas de MSD se leyeron inmediatamente en el lector MSD SECTOR Imager 6000.

Los estándares se ensayaron por triplicado. Las muestras de CSF se ensayaron por duplicado. El ajuste de la curva, el retro-cálculo, el porcentaje de recuperación, y la interpolación de las concentraciones de las muestras se llevaron a cabo utilizando el software MSD DISCOVERY WORKBENCH Data Analysis Tools 3.0. La señal generada por los estándares se graficó y se ajustó utilizando la opción de ajuste de curva logística de 4 parámetros con una función de ponderación $1/y^2$. Las concentraciones en picogramos/mililitro de las muestras se interpolaron a partir de la curva ajustada. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo fue de 10 picogramos/mililitro, y el límite superior de cuantificación (ULOQ) fue de 10,000 picogramos/mililitro. La definición de LLOQ y ULOQ es el porcentaje de recuperación ± 20 % y CV < 20 %. Las concentraciones en picogramos/mililitro de las muestras se convirtieron hasta picomoles/mililitro basándose en un peso molecular de 4329.8 gramos/mol.

Concentraciones de compuestos en plasma

Se utilizó un método de LC-MS/MS para detectar los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) (profármaco del Ejemplo 1 de la presente invención y su fármaco activo: Ejemplo 2 de la presente invención, Ejemplo 1-2 (Publicación Internacional Número WO2010/136493), y su fármaco activo: Ejemplo 11-1 (Publicación Internacional Número WO2010/136493), Ejemplo 1-17 (Publicación Internacional Número WO2010/136493), y su fármaco activo: Ejemplo 11-39 (Publicación Internacional Número WO2010/136493) en plasma. Una alícuota (25 microlitros) de plasma de rata tratado con el Ejemplo 1 de la presente invención, Ejemplo 1-2 (Publicación Internacional Número WO2010/136493), o Ejemplo 1-17 (Publicación Internacional Número WO2010/136493), se sometió a la precipitación de la proteína utilizando 150 microlitros de acetonitrilo que contenía 100 nanogramos/mililitro del estándar interno (gliburida). Las muestras se mezclaron brevemente en vórtex y se centrifugaron a 40,000 revoluciones por minuto (rpm) durante hasta 10 minutos. El sobrenadante (125 microlitros) entonces se transfirió a una placa de 96 pozos de 1 mililitro, seguido por la adición de 50 microlitros de agua. El análisis se condujo utilizando HPLC separación acoplada con detección espectrométrica de masas.

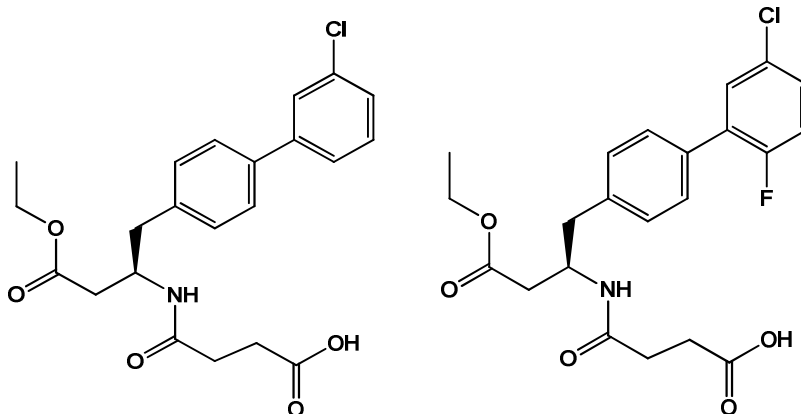
Se utilizó una bomba de HPLC binaria Shimadzu LC-20AC con un automuestreador SIL-20AC (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) para todas las separaciones mediante LC. La separación cromatográfica de los analitos se realizó en una columna C18 ACE® (MacMod, Chadds Ford, PA) (3 micras, 2.1 x 30 milímetros) de MAC-MOD Analytical, Inc. (Chadds Ford, PA), en conjunto con condiciones de gradiente rápido y fases móviles A (agua que contiene ácido fórmico al 0.1 %), y B (acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0.1 %). Para la detección se utilizó un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (MS/MS) equipado con una interfase de aspersión de iones Turbo (Sciex API4000; Applied Biosystems, Framingham, MA). El instrumento se operó en el modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM) de ion positivo (Pos) o de ion negativo (Neg), empleando nitrógeno como un gas de

colisión. Se monitorearon las siguientes transiciones de MRM tanto para los profármacos como para los fármacos activos: m/z 613.28 → 425.12, para el Ejemplo 1 de la presente invención (Neg); m/z 442.33 → 133.89, para el Ejemplo 2 de la presente invención (Neg); m/z 418.42 → 231.12, para el Ejemplo 1-2 (Publicación Internacional Número WO2010/136493) (Pos); m/z 390.75 → 256.14, para el Ejemplo 11-1 (Publicación Internacional Número WO2010/136493) (Pos); m/z 436.4 → 248.0, para el Ejemplo 1-17 (Publicación Internacional Número WO2010/136493) (Pos); m/z 408.10 → 248.03, para el Ejemplo 11.39 (Publicación Internacional Número WO2010/136493) (Pos); y m/z 494.2 → 169.2 (Pos) o 492.13 → 169.84 (Neg) para gliburida (ISTD). Los datos se adquirieron y se procesaron mediante el software Sciex Analyst 1.4.2.

La regresión estándar y el retro-cálculo de las concentraciones desconocidas se llevaron a cabo utilizando el software Thermo Watson 7.3 adquirido en Thermo Fisher Scientific, Inc. (Filadelfia, PA). La cuantificación del compuesto progenitor se basó en una curva de calibración consistente en cuando menos 5 puntos. El rango de la curva estándar de calibración se estableció desde 1 nanogramo/mililitro (LLOQ) hasta 10,000 nanogramos/mililitro (ULOQ), para el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 de la presente invención, y para el Ejemplo 1-2 y el Ejemplo 11-1 de la Publicación Internacional Número WO2010/136493; de 0.1 nanogramos/mililitro (LLOQ) a 5,000 nanogramos/mililitro (ULOQ) para el Ejemplo 1-17 de la Publicación Internacional Número WO2010/136493, y a 10,000 nanogramos/mililitro (ULOQ) para el Ejemplo 11-39 de la Publicación Internacional Número WO2010/136493. La desviación de todos los estándares de calibración y muestras de control de calidad estuvo dentro de los criterios de aceptación del ± 30 %.

La conversión de los profármacos hasta los fármacos activos fue del >97 % para todos los ejemplos y experimentos de la presente.

Se determinaron los efectos inhibitorios relativos periféricos y en el sistema nervioso central (CNS) del inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) de la presente invención, y comparamos estos efectos inhibitorios con los compuestos de los Ejemplos 1-17 y 1-2 que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 2010/136493.



25 Ejemplo 1-2

Ejemplo 1-17

WO 2010/136493

Resultados:

Las concentraciones del péptido natriurético auricular (ANP) en plasma fueron de 10.7 ± 2.8 nanogramos/mililitro (promedio \pm SD), en la línea base (después del péptido natriurético auricular (ANP), antes del tratamiento). El tratamiento con el compuesto (Ejemplo 1-2 de la Publicación Internacional Número WO2010/136493: de 0.03 a 3 miligramos/kilogramo oralmente (p.o.); Ejemplo 1-17 de la Publicación Internacional Número WO2010/136493: de 0.01 a 3 miligramos/kilogramo oralmente (p.o.); Ejemplo 1 de la presente invención: de 0.3 a 3 miligramos/kilogramo oralmente (p.o.), aumentó rápidamente (de 0.5 a 1 hora) y de una manera dependiente de la dosis, las concentraciones en plasma del péptido natriurético auricular (ANP) hasta un nivel de estado continuo, el cual permaneció elevado por la duración del experimento. Se utilizaron las concentraciones en plasma promedio del compuesto y del péptido natriurético auricular (ANP) entre 4 y 6 horas después de la dosificación para generar las relaciones de exposición-respuesta.

Después de la dosificación del vehículo, las concentraciones de CSF A β fueron de aproximadamente 0.6 picomoles/mililitro. Los compuestos se administraron en las siguientes dosis: Ejemplo 1-2 de la Publicación

5 Internacional Número WO2010/136493 (de 0.1 a 30 miligramos/kilogramo oralmente (p.o.)), Ejemplo 1-17 de la Publicación Internacional Número WO2010/136493 (de 1 a 30 miligramos/kilogramo oralmente (p.o.)), y Ejemplo 1 de la presente invención (de 3 a 30 miligramos/kilogramo oralmente (p.o.)). Se utilizaron las concentraciones en plasma del compuesto y del CSF A β a las 5 horas después de la dosificación para generar las relaciones de exposición-respuesta.

10 Se aplicó la regresión lineal a las relaciones de exposición del compuesto en plasma contra la respuesta de ANP (del ANP de la línea base) o CSF A β (porcentaje de controles de vehículo de A β) en plasma. Se derivaron para cada compuesto las concentraciones del compuesto en plasma correspondientes a incrementos del péptido natriurético auricular (ANP) en plasma cerca de la parte superior de las relaciones de exposición-respuesta (del 200 al 240 % de la línea base). Estas concentraciones de compuestos se aplicaron entonces a las relaciones de regresión lineal de exposición-A β con el fin de estimar los valores de A β (porcentaje de control de vehículo) correspondientes a los péptidos natriuréticos auriculares (ANPs) respectivos (porcentaje de la línea base). Como se muestra en la tabla, el Ejemplo 1 exhibió incrementos mínimos en el A β con todos los aumentos del péptido natriurético auricular (ANP) en plasma. En contraste, se observaron incrementos de porcentaje de 4 veces y de 5 a 9 veces más altos en el CSF A β para los compuestos de los Ejemplos 1-17 y 1-2 de la Publicación Internacional Número WO 2010/136493, respectivamente.

15 Tabla 2: CSF A β (% del control de vehículo) correspondiente a diversos incrementos en la concentración del péptido natriurético auricular (ANP) en plasma mediante el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención comparándose con los compuestos de los Ejemplos 1-2 y 1-17 de la Publicación Internacional Número WO 2010/136493.

Compuesto	ANP en Plasma (% Línea base)				
	200	210	220	230	240
Ejemplo 1	114	120	126	132	139
Ejemplo 1-17 (WO2010/136493)	156	179	202	225	248
Ejemplo 1-2 (WO2010/136493)	225	242	260	277	295

20 En una realización, los compuestos de la presente invención provocan un incremento de CSF A β menor del 25 %, o menor del 20 % o menor del 15 % con exposiciones que inducen una potenciación del péptido natriurético auricular (ANP) del 200 %.

25 El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes, o después, de uno o más agentes terapéuticos adicionales. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

30 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra.

35 Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes terapéuticos en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

5 En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de conformidad con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o bien para titular las composiciones separadas una contra la otra. Con el objeto de ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

15 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de expedir el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de su administración; (iii) por los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el medicamento se administra con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición que esté asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona un compuesto de conformidad con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el compuesto de conformidad con cualquiera de las fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de: un inhibidor de HMG-Co-A-reductasa, un bloqueador de los receptores de angiotensina (ARBs, antagonista de los receptores de angiotensina II), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimético de ApoA-I, un agente anti-diabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador de los receptores de aldosterona, un bloqueador de los receptores de endotelina, un inhibidor de sintasa de aldosterona (ASI), un inhibidor de CETP, y un inhibidor de fosfodiesterasa 5 (PDE5).

El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I a IV, o un compuesto descrito de

otra manera en la presente) con el segundo agente o tratamiento, la administración del compuesto de la invención primero, seguido por el segundo agente o tratamiento, y la administración del segundo agente o tratamiento primero, seguido por el compuesto de la invención.

5 El término "segundo agente" incluye cualquier agente que se conozca en la materia para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o un trastorno descrito en la presente, por ejemplo, un trastorno o una enfermedad que responda a la inhibición de la endopeptidasa neutra, tal como, por ejemplo, hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiper-aldosteronismo (primario y secundario) e hiper-calciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, implantación fallida), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas y llagas por presión), choque séptico, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de hiper-reninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, y disfunción sexual masculina y femenina.

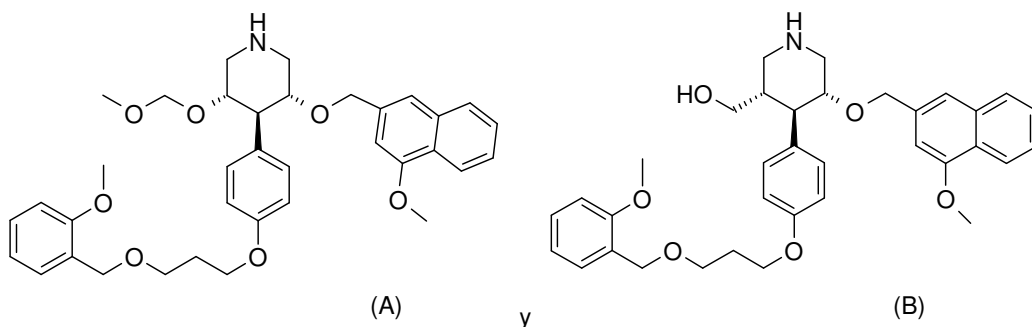
25 Los ejemplos de los segundos agentes incluyen inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores del canal de calcio (CCB), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, miméticos de ApoA-I, agentes anti-diabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de los receptores de aldosterona, bloqueadores de los receptores de endotelina, inhibidores de sintasa de aldosterona (ASI), inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), e inhibidores de CETP.

30 El término "inhibidor de HMG-Co-A-reductasa" (también denominados como inhibidor de β -hidroxi- β -metil-glutaril-coenzima-A-reductasa) incluye los agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípido, incluyendo el colesterol en sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fludostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

35 El término "inhibidor de ACE" (también denominado como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) incluye las moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I hasta la angiotensina II. Estos compuestos se pueden utilizar para la regulación de la presión arterial, y para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva. Los ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "antagonista de endotelina" incluye bosentan (véase la Patente Europea Número EP 526708 A), tezosentan (véase la Publicación Internacional Número WO 96/19459), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 El término "inhibidor de renina" incluye ditequireno (nombre químico: [1S-[1*R**,2*R**,4*R**(1*R**,2*R**)]]-1-[(1,1-dimetil-etoxi)-carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metil-propil)-4-[[[2-metil-1-[[2-piridinil-metil]-amino]-carbonil]-butil]-amino]-carbonil]-hexil]-*N*-alfa-metil-L-histidinamida); terlaquireno (nombre químico: [*R*-(*R**,*S**)]-N-(4-morfolinil-carbonil)-1-fenilalanil-N-[1-(ciclohexil-metil)-2-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxopropil]-*S*-metil-L-cisteinamida); Alisquireno (nombre químico: (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-*N*-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-metil]-8-metil-2-(propan-2-il)-nonanamida), y zanquireno (nombre químico: [1*S*-[1*R**(*R**),2*S**,3*R**]]-*N*-[1-(ciclohexil-metil)-2,3-di-hidroxi-5-metil-hexil]-alfa-[[2-[[4-metil-1-piperazinil]-sulfonil]-metil]-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-4-tiazol-propanamida), o las sales de clorhidrato de los mismos, o SPP630, SPP635 y SPP800 como son desarrollados por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de las fórmulas (A) y (B):

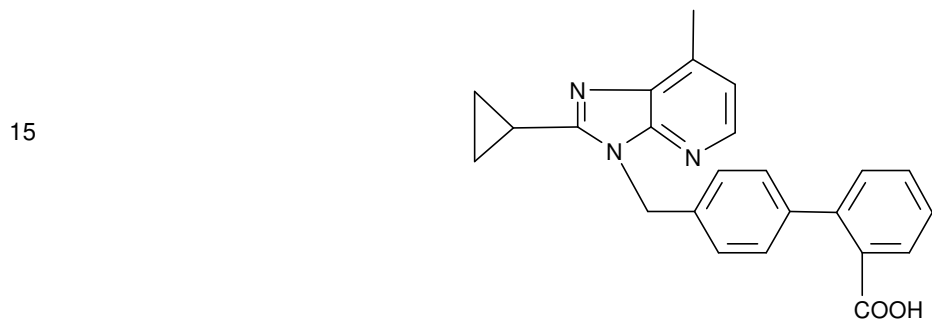


o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

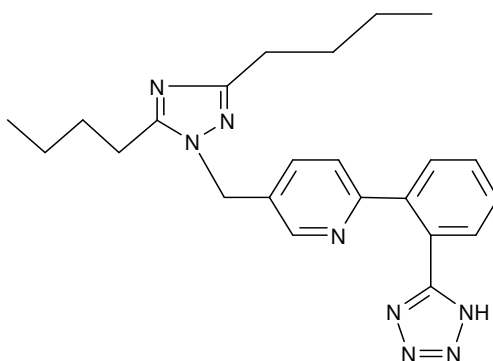
5 El término “alisquireno”, si no se define de una manera específica, se debe entender como la base libre así como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente una sal de hemi-fumarato del mismo.

Se entiende que un antagonista de los receptores de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un ingrediente activo que se enlaza al subtipo del receptor AT₁ de los receptores de angiotensina II, pero no dan como resultado la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas, por ejemplo, se pueden emplear como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

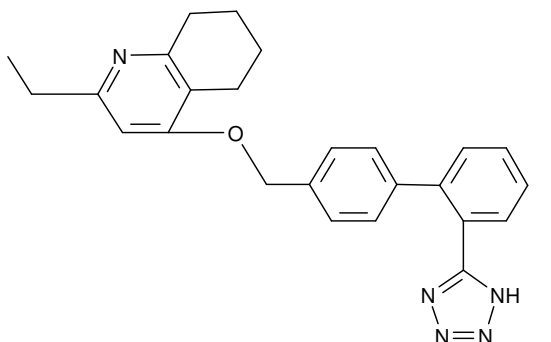
La clase de antagonistas del receptor AT₁ comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales, y se prefieren esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula:



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula:



y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula:



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

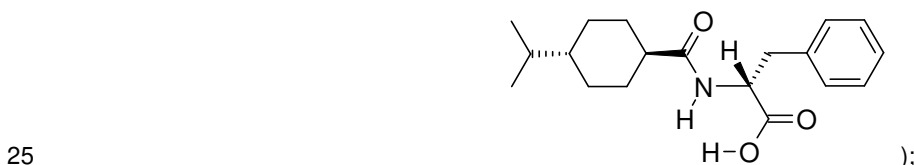
Los antagonistas de los receptores AT₁ preferidos son los agentes que se han comercializado, más preferiblemente valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 El término “bloqueador del canal de calcio (CCB)” incluye las dihidro-piridinas (DHPs), y ls no dihidro-piridinas (no DHPs) (por ejemplo, los bloqueadores del canal de calcio (CCBs) del tipo diltiazem y del tipo verapamil). Los ejemplos incluyen amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es de preferencia un representante de las no dihidro-piridinas (no DHPs) que se selecciona a partir del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, dil-tiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los bloqueadores del canal de calcio (CCBs) se pueden utilizar como fármacos contra la hipertensión, contra la angina de pecho, o anti-arritmicos.

El término “diurético” incluye los derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y cloro-talidona).

- 15 El término “mimético de ApoA-I” incluye los péptidos D4F (por ejemplo, de la fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F).

- 20 El término “agente anti-diabético” incluye los potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina a partir de las células-β pancreáticas. Los ejemplos incluyen los derivados de biguanida (por ejemplo, metformina), sulfonil-ureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirrolidinil-amino)-carbonil]-bencen-sulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanilil-urea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y tolil-ciclamida), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otros ejemplos incluyen los derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [*N*-(*trans*-4-isopropil-ciclohexil-carbonil)-*D*-fenilalanina] (véanse las Patentes Europeas Números EP 196222 y EP 526171) de la fórmula:



- 30 repaglinida [ácido (*S*)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)-fenil]-butil]-amino]-2-oxo-etil}-benzoico] (véanse las Patentes Europeas Números EP 589874, EP 147850 A2, en particular el Ejemplo 11 de la página 61, y la Patente Europea Número EP 207331 A1); dihidrato de (2*S*)-2-bencil-3-(*cis*-hexahidro-2-isoindolinil-carbonil)-propionato de calcio (por ejemplo, metiglinida (véase la Patente Europea Número EP 507534)); y glimepirida (véase la Patente Europea Número EP 31058). Otros ejemplos incluyen los inhibidores de DPP-IV, GLP-1 y agonistas de GLP-1.

La DPP-IV es responsable de la inactivación de GLP-1. De una manera más particular, la DPP-IV genera un antagonista de los receptores de GLP-1, y de esta manera, reduce la respuesta fisiológica al GLP-1. El GLP-1 es un estimulante mayor de la secreción de la insulina pancreática, y tiene efectos benéficos directos sobre la eliminación de la glucosa.

- 35 El inhibidor de la DPP-IV puede ser peptídico o, de preferencia, no peptídico. Los inhibidores de la DPP-IV se dan a conocer en cada caso de una manera genérica y específica, por ejemplo, en las Patentes Números WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular en las reivindicaciones de

compuestos, y los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones, se incorporan a la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. Se prefieren los compuestos que se dan a conocer específicamente en el Ejemplo 3 de la Publicación Internacional Número WO 98/19998, y en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional Número WO 00/34241, respectivamente. Otros ejemplos de inhibidores de DPP-IV que se encuentran actualmente en el mercado son saxagliptina, sitagliptina, vidagliptina, y linagliptina.

GLP-1 es una proteína insulínica que es descrita, por ejemplo, por W. E. Schmidt y colaboradores, en *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,705,483.

El término "agonistas de GLP-1" incluye las variantes y los análogos de GLP-1(7-36)NH₂ los cuales se dan a conocer en particular en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 5,120,712, US 5,118,666, y US 5,512,549, en la Publicación Internacional Número WO 91/11457, y por C. Orskov y colaboradores, en *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826. Otros ejemplos incluyen GLP-1(7-37), en cuyo compuesto, la funcionalidad de amida carboxi-terminal de Arg³⁶ es desplazada con Gly en la posición 37 de la molécula de GLP-1(7-36)NH₂ y las variantes y los análogos de la misma, incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil-LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37), y 4-imidazo-propionil-GLP-1. También se da una preferencia especial al análogo del agonista de GLP exendina-4, descrita por Greig y colaboradores en *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

En la definición de "agente anti-diabético" también se incluyen los potenciadores de la sensibilidad a la insulina que restablecen la función deteriorada del receptor de insulina para reducir la resistencia a la insulina y, en consecuencia, para potenciar la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen los derivados de la tiazolidinadiona hipoglucémica (por ejemplo, glitazona), (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirano-6-il)-metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclo-hexil)-metoxi]-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)-etoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftil-sulfonyl)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis-{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]-fenil}-metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxi-etoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropan-carbonil-amino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-fenil-sulfonyl]-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonyl)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)-etoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirano-2-il)-metoxi)-fenil]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-2-il-metil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]-tiazolidina-2,4-diona (T-174), y 5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il-metil)-2-metoxi-N-(4-trifluoro-metil-bencil)-benzamida (KRP297)).

Otros agentes anti-diabéticos incluyen a los moduladores de la senda de señalización de insulina, como los inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina (PTPasas), los compuestos miméticos de moléculas no pequeñas anti-diabéticos, y los inhibidores de amido-transferasa de glutamina-fructosa-6-fosfato (GFAT); los compuestos que tienen influencia sobre la producción desregulada de la glucosa hepática, como los inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), los inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-Bpasa), los inhibidores de fosforilasa de glicógeno (GP), los antagonistas de los receptores de glucagón, y los inhibidores de carboxicinas de piruvato de fosfoenol (PEPCK); los inhibidores de cinasa de deshidrogenasa de piruvato (PDHK); los inhibidores del vaciado gástrico; insulina; los inhibidores de GSK-3; los agonistas del receptor retinoide X (RXR); los agonistas de Beta-3 AR; los agonistas de las proteínas de desacoplamiento (UCPs); los agonistas de PPAR α no de tipo glitazona; los agonistas dobles de PPAR α /PPAR γ ; los compuestos anti-diabéticos que contienen vanadio; las hormonas de incretina, como el péptido tipo glucagón-1 (GLP-1), y los agonistas de GLP-1; los antagonistas de los receptores de imidazolina de las células-beta; miglitol; los antagonistas α_2 -adrenérgicos; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "agente reductor de la obesidad" incluye los inhibidores de lipasa (por ejemplo, orlistato), y los supresores del apetito (por ejemplo, sibutramina y fentermina).

Se entiende que un inhibidor de la sintasa de aldosterona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un ingrediente activo que tiene la propiedad para inhibir la producción de aldosterona. La sintasa de aldosterona (CYP11B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza el último paso de la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal, es decir, la conversión de la 11-desoxi-corticosterona hasta aldosterona. Se sabe que la inhibición de la producción de aldosterona con los denominados como inhibidores de sintasa de aldosterona es una variante de éxito para el tratamiento de hipocalcemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, o insuficiencia renal. Esta actividad de inhibición de la sintasa de aldosterona es fácilmente determinada por los expertos en la materia de acuerdo con los ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2007/0049616).

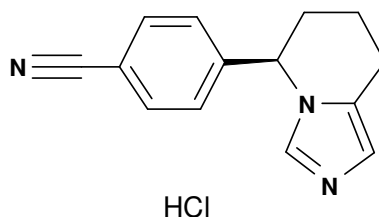
La clase de inhibidores de sintasa de aldosterona comprende los inhibidores de sintasa de aldosterona tanto

esteroideos como no esteroideos, prefiriéndose más los últimos.

Se da preferencia a los inhibidores de sintasa de aldosterona comercialmente disponibles, o a los inhibidores de sintasa de aldosterona que han sido aprobados por las autoridades de salud.

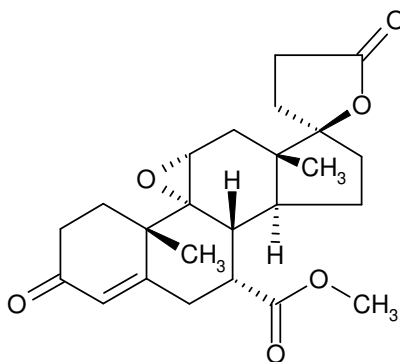
5 La clase de inhibidores de sintasa de aldosterona comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en los inhibidores de aromatasa no esteroideos anastrozol, fadrozol (incluyendo el enantiómero (+) de los mismos), así como el inhibidor de aromatasa esteroideo exemestano, o, en cada caso cuando sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El inhibidor de sintasa de aldosterona no esteroideo más preferido es el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol (Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4617307 y 4889861) de la fórmula:



o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un antagonista de aldosterona esteroideo preferido es la eplerenona (véase la Patente Europea Número EP 122232 A) de la fórmula:



15

o espironolactona; o, en cada caso, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los inhibidores de sintasa de aldosterona útiles en esta combinación son los compuestos y análogos que se dan a conocer genérica y específicamente, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2007/0049616, en particular en las reivindicaciones de los compuestos; y se incorporan los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones a la presente solicitud por referencia a esta publicación. Los inhibidores de sintasa de aldosterona preferidos adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, sin limitación, 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-il)-3-metil-benzonitrilo; (4-metoxi-bencil)-metil-amida del ácido 5-(2-cloro-4-ciano-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]-azepin-5-il)-bifenil-3-carbonitrilo; butil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-di-hidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-il)-2-metoxi-benzonitrilo; 4-fluoro-bencil-éster del ácido 5-(2-cloro-4-ciano-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; metil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-trifluoro-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 2-isopropoxi-etil-éster del ácido 5-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-di-hidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-il)-2-metil-benzonitrilo; 4-(6,7-di-hidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo; 4-(6,7-di-hidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-il)-2-metoxi-benzonitrilo; 3-fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]-imidazol-5-il)-benzonitrilo; *cis*-3-fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]-piridin-5-il]-benzonitrilo; 4'-fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]-azepin-5-il)-bifenil-3-carbonitrilo; 4'-fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]-azepin-5-il)-bifenil-3-carbonitrilo, o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20
25
30
35

El término "inhibidores de sintasa de aldosterona" también incluye los compuestos y análogos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/07686 WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, y WO2001/076574.

Adicionalmente, los inhibidores de sintasa de aldosterona también incluyen los compuestos y análogos que se dan a conocer en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en las Solicitudes del TCP Números WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006/128851, WO2006/128852, WO2007/065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744, y en la Solicitud de Patente Europea Número EP 1886695. Los inhibidores de sintasa de aldosterona preferidos adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, sin limitación, 8-(4-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazina; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-2-fluoro-benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-2,6-difluoro-benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-2-metoxi-benzonitrilo; 3-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-benzonitrilo; 4-(5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-ftalonitrilo; 4-(8-(4-ciano-fenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-benzonitrilo; 4-(5,6-di-hidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-benzonitrilo; 4-(8-(4-ciano-fenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-naftalen-1-carbonitrilo; 8-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo-[5,1-c][1,4]-oxazina, como es desarrollado por Speedel, o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de sintasa de aldosterona útiles en esta combinación son los compuestos y análogos genérica y específicamente dados a conocer por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales Números WO 2009/156462 y WO 2010/130796, en particular en las reivindicaciones de los compuestos, y los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones.

Los inhibidores de sintasa de aldosterona preferidos adecuados para la combinación de la presente invención incluyen: clorhidrato de 3-(6-fluoro-3-metil-2-piridin-3-il-1H-indol-1-il-metil)-benzonitrilo, 1-(4-metansulfonyl-bencil)-3-metil-2-piridin-3-il-1H-indol, etil-éster del ácido 2-(5-benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol, 5-(3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-nicotínico, N-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-etan-sulfonamida, 5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il-éster del ácido pirrolidin-1-sulfónico, N-metil-N-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-metan-sulfonamida, 6-cloro-1-metil-2-[5-[(2-pirrolidin-1-il-etil-amino)-metil]-piridin-3-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, 6-cloro-2-[5-(4-metan-sulfonyl-piperazin-1-il-metil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo, 6-cloro-1-metil-2-[5-[(1-metil-piperidin-4-il-amino)-metil]-piridin-3-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico, N-[5-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-etan-sulfonamida, C,C,C-trifluoro-N-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-metan-sulfonamida, N-[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-4-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida, N-[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-1-fenil-metan-sulfonamida, N-(5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il)-butan-1-sulfonamida, N-(1-(5-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-piridin-3-il)-etil)-etan-sulfonamida, N-(5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il)-(ciclopropil)-metil)-etan-sulfonamida, N-(ciclopropil-(5-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il)-metil)-etan-sulfonamida, N-(ciclopropil-(5-naftalen-1-il-piridin-3-il)-metil)-etan-sulfonamida, [5-(6-cloro-1-metil-1H-pirrol-2,3-b)-piridin-2-il]-piridin-3-il-metil]-amida del ácido etan-sulfónico y {[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-etil-amida del ácido etan-sulfónico.

El término "bloqueador de los receptores de endotelina" incluye bosentan.

El término "inhibidor de CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de colesteril-éster (CETP), de diferentes colesteril-ésteres y triglicéridos desde HDL (lipoproteínas de alta densidad) hasta LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Esta actividad de inhibición de la proteína de transferencia de colesteril-éster es fácilmente determinada por los expertos en este campo, de acuerdo con los ensayos convencionales (por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,140,343). Los ejemplos incluyen los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,140,343 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,197,786. (por ejemplo, etil-éster del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-2-etil-6-trifluoro-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (torcetrapib); los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,723,752, (por ejemplo, (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-tri-fluoro-2-propanol); los compuestos que se dan a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 10/807,838; los derivados de polipéptido que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,512,548; los derivados de rosenonolactona y los análogos de colesteril-éster que contienen fosfato que se dan a conocer en *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), y en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6: 1951-1954 (1996), respectivamente. Adicionalmente, los inhibidores de la proteína de transferencia de colesteril-éster (CETP) también incluyen aquéllos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Los inhibidores de CETP útiles en esta combinación son los compuestos y análogos genérica y específicamente dados a conocer, por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales Números WO 2008/009435, WO 2009/059943 y WO 2009/071509, en particular en las reivindicaciones de los compuestos y en los productos finales de los ejemplos

de procesamiento, en el asunto objeto de los productos finales, en las preparaciones farmacéuticas, y en las reivindicaciones.

Los ejemplos de los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) son sildenafil, avanafil, iodenafil, mirodenafil, tadalafil, vardenafil y udenafil.

- 5 El segundo agente de interés particular incluye antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, agentes anti-diabéticos tales como inhibidores de DPPIV, e inhibidores de sintasa de aldosterona.

10 En una realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados a partir de inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores del canal de calcio (CCB), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, miméticos de ApoA-I, agentes anti-diabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de los receptores de aldosterona, bloqueadores de los receptores de endotelina, 15 inhibidores de la sintasa de aldosterona (ASI), inhibidores de proteína de transferencia de colesterol-éster, e inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

En una realización, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por 30 contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), 35 insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario), hipercalcemia, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, implantación fallida), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica, tal como demencia y confusión 40 geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas, y llagas por presión), choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiper-reninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, y disfunción sexual masculina y femenina. En todavía otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, asociada con la 45 actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, e hipertensión arterial pulmonar.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento.

- 50 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra.

55 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por una actividad de la endopeptidasa neutra, en donde este trastorno o enfermedad se selecciona en

particular a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario), hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, implantación fallida), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiper-reninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, y disfunción sexual masculina y femenina. En todavía otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por una actividad de la endopeptidasa neutra, en donde dicho trastorno o enfermedad se selecciona en particular a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión arterial pulmonar.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula I, II, III o IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por una actividad de la endopeptidasa neutra, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), insuficiencia renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario), hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, trastornos reproductivos (en especial infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, implantación fallida), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, tales como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (en especial diarrea y síndrome de intestino irritable), sanado de heridas (en especial úlceras diabéticas y venosas y llagas por presión), choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiper-reninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, y disfunción sexual masculina y femenina, y más particularmente, la enfermedad o el trastorno se selecciona a partir de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión arterial pulmonar.

Ejemplificación de la Invención:

Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente de entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son las convencionales en este campo.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en la materia (Houben-Weyl, 4^a Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes Ejemplos.

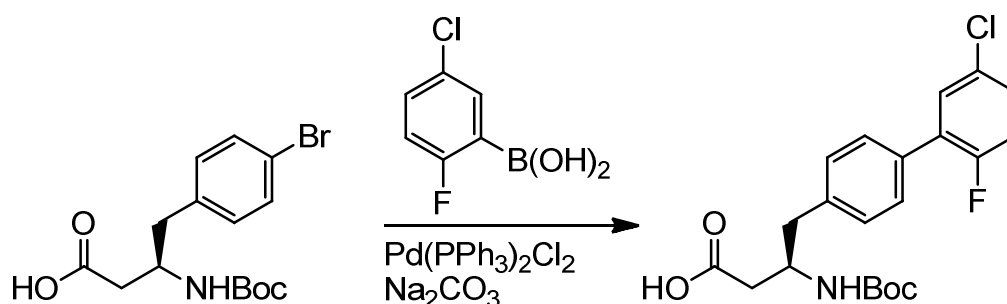
Ejemplificación de la Invención:

Abreviaturas:

br: amplia	bs: singulete amplio
ACN: acetonitrilo	d: doblete
dd: doblete de dobletes	m: multiplete
DMF: N,N-dimetil-formamida	HATU: Hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
ES: electroaspersión	HOBT: 1-hidroxi-benzotriazol
DIPEA: N,N-di-isopropil-etil-amina	ee: exceso enantiomérico
EDTA: ácido etilen-diamina-tetra-acético	EDC: clorhidrato de etil-(dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
EIA: inmunoensayo enzimático	ISTD: estándar interno
HPLC: cromatografía de líquidos a alta presión HPLC-RT (tiempo de retención)	LC y LCMS: cromatografía de líquidos y cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
H: hora(s)	hrs: horas
LLOQ: límite inferior de cuantificación	mg: miligramos
MS: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: proporción de la masa a la carga
M y mM: molar y milimolar	PI: inhibidores de proteasa
PVC: poli-cloruro de vinilo	RMN: resonancia magnética nuclear
RT: temperatura ambiente	TBME: metil-terbutil-éter

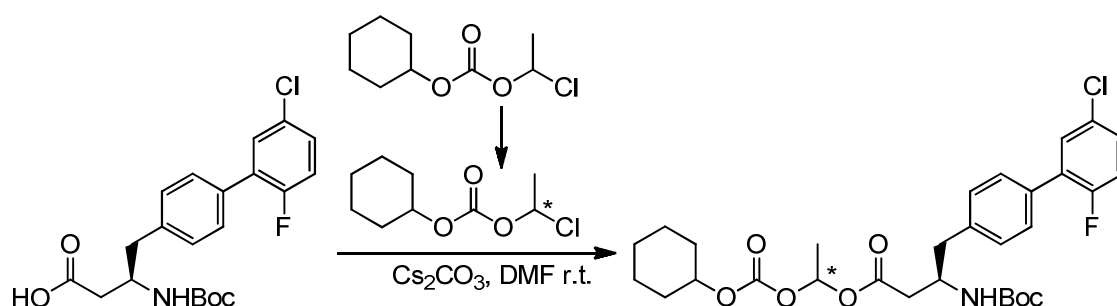
q: cuarteto	t: triplete
s: singulete	DMSO: sulfóxido de dimetilo
TFA: ácido trifluoro-acético	THF: tetrahidrofurano
μL, mL y L: microlitros, mililitros y litros	UV: ultravioleta
ULOQ: límite superior de cuantificación	

Ejemplo 1: Síntesis de ácido (3-(((2R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico



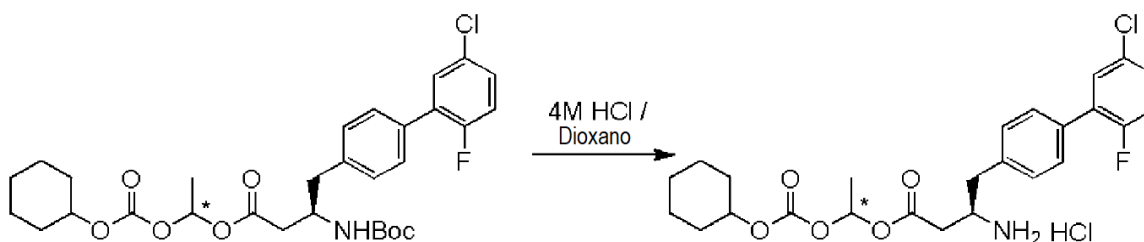
5 A: (R)-ácido 3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoico

A una solución del (R)-ácido 4-(4-bromo-fenil)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-butanoico (HBC2251, 14 gramos, 39 milimoles), y ácido 5-cloro-2-fluoro-fenil-borónico (8.5 gramos, 49 milimoles) en 300 mililitros de H₂O, se le agregó Na₂CO₃ (12.5 gramos, 118 milimoles). Esta solución se calentó a 40°C, y se agregaron 9 mililitros de tetrahidrofurano (THF), seguido por Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.6 gramos, 0.86 milimoles). La mezcla de reacción entonces se agitó a 60°C durante aproximadamente 1 día. La mezcla de reacción se enfrió hasta 23°C, y el tetrahidrofurano (THF) se removió al vacío. La suspensión acuosa resultante se filtró a través de Celite, y los sólidos se lavaron con H₂O. El filtrado combinado y el lavado de H₂O se extrajeron entonces con aproximadamente 3:1 de acetato de isopropilo/acetona (400 mililitros). Después de la separación, la capa orgánica se desechó. Se agregó terbutil-metil-éter (TBME) (300 mililitros) a la capa acuosa, seguido por la adición lenta de HCl 6 N (32 mililitros). La capa orgánica entonces se separó y se filtró a través de Celite. Los sólidos se lavaron con terbutil-metil-éter (TBME). El filtrado combinado y los lavados se concentraron hasta obtener un sólido grisáceo (14.96 gramos, 36.7 milimoles, 94 % de rendimiento, aproximadamente el 96 % de pureza en UV mediante LCMS). LCMS (ES-) C₂₁H₂₃ClFNO₄: Calculada: 407.1; Encontrada: 406.4[M-H]⁺.



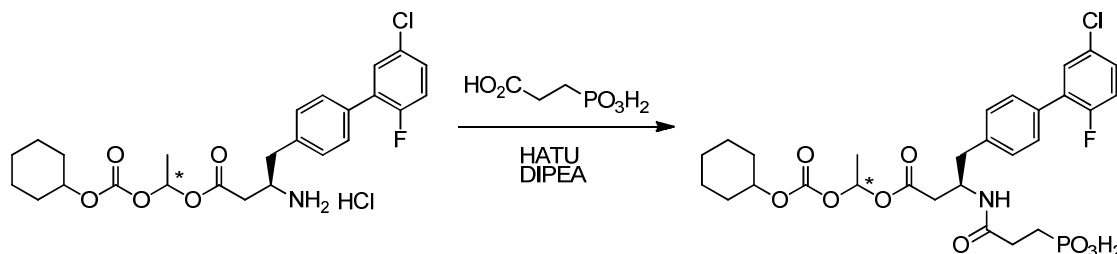
B: (3R)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de 1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etilo

El ciclohexil-carbonato de 1-cloro-etilo se resolvió mediante HPLC sobre una columna Chiralpak ID de preparación utilizando Heptano/terbutil-metil-éter (TBME), 98:2, y un detector polarimétrico. A partir de esta resolución, se determinó el Pico 2 para tener un 98 % de exceso enantiomérico (ee) sobre una columna Chiralpak ID, y se utilizó en el siguiente paso. A una solución de ciclohexil-carbonato de 1-cloro-etilo (segundo isómero de la elución a partir de una columna Chiralpak ID heptano/terbutil-metil-éter (TBME), 98:2) (1.75 gramos, 8.47 milimoles), y (R)-ácido 3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoico (1.5 gramos, 3.68 milimoles) en 35 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra a 0°C, se le agregó carbonato de cesio (1.2 gramos, 3.68 milimoles). Después de que la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se removió el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 4.5 horas. La LCMS mostró que la reacción estaba aproximadamente el 40 % completa. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 18 horas, en cuyo punto, la LCMS mostró que la reacción estaba aproximadamente el 95 % completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (pH de la capa acuosa de aproximadamente 6 a 7). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, una vez con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice en un cartucho de 120 gramos de sílice Isco RediSep (del 0 al 20 % de acetato de etilo-heptano), para proporcionar el (3R)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de 1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etilo (2.07 gramos, 97 % de rendimiento, 95.8 % de exceso enantiomérico (ee) como se determinó en la HPLC analítica de fluidos súper-críticos utilizando una Chiralpak AD-H, del 5 al 55 % de metanol (MeOH) con NH₄OH 20 mM en CO₂. LCMS (ES⁺) C₃₀H₃₇ClFNO₇: Calculada: 577.2; Encontrada: 578.3[M+H]⁺.



C: (3R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de 1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etilo

Al (3R)-3-((terbutoxi-carbonil)-amino)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de 1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etilo (2.02 gramos, 3.49 milimoles), se le agregaron 9 mililitros de HCl 4M en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó aproximadamente a sequedad, para proporcionar el (3R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de 1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etilo (aproximadamente 1.73 gramos, 104 %), y se llevó directamente al siguiente paso. LCMS (ES⁺) C₂₅H₂₉ClFNO₅: Calculada: 477.2; Encontrada: 478.2[M+H]⁺.



D: Ácido (3-(((R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-((S)-1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico

A una solución de ácido 3-fosfona-propiónico (1.62 gramos, 10.5 milimoles) en 15 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra, se le agregó HATU (4 gramos, 10.5 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregó lentamente di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (9 mililitros, 51.5 milimoles) convirtiendo la mezcla de reacción hasta un color amarillo brillante. Al completarse la adición, se removió el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante aproximadamente 20 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó entonces una solución de

(3R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de 1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etilo (1.73 gramos, 3.36 milimoles) en 15 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra, la cual entonces se agitó a 23°C durante aproximadamente 2.5 días. La LCMS de la mezcla de reacción mostró una mezcla de aproximadamente 2:1 del producto: material de partida de acuerdo con el UV. Se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) adicional (2.4 mililitros, 13.7 milimoles) a la mezcla de reacción, seguida por ácido 3-fosfono-propiónico (0.54 gramos, 3.5 milimoles), y HATU (1.3 gramos, 3.5 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante aproximadamente 4 horas. La LCMS mostró una proporción de aproximadamente 10:1 del producto: material de partida de acuerdo con el UV. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con HCl 3N (acuoso) hasta que ya no se observaron impurezas polares derivadas del HATU mediante la LCMS (por ejemplo, $\geq 4x$ lavados). La capa orgánica se lavó con agua, entonces con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El sólido blanco resultante se agitó en tolueno durante aproximadamente 3 días, entonces se filtró y se secó en un alto vacío, para proporcionar 1.3 gramos del ácido (3-(((R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-((S)-1-(((ciclo-hexiloxi)-carbonil)-oxi)-etoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico (2.1 milimoles, 62 % de rendimiento). La estereoquímica absoluta se determinó mediante cristalografía de rayos-X. El producto se aisló como una forma cristalina A. HRMS (ES⁺) C₂₈H₃₄ClFNO₉P: Calculada: 613.2; Encontrada: 614.2[M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 10.45 (br s, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.46 (ddd, J = 6.6, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 4.21-4.34 (m, 1H), 2.71-2.86 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.10 a 2.27 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.14-1.51 (m, 9H).

La siguiente difracción en polvo de rayos-X (XPRD), la calorimetría de exploración diferencial (DSC), y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina A, se obtuvieron a partir de un lote más grande de ácido (3-(((R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-((S)-1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico, el cual se preparó de una manera similar al procedimiento descrito anteriormente.

25 Forma A

a) Difracción en polvo de rayos-X

Se registró un patrón de difracción en polvo de rayos-X en un difractómetro Bruker^{MR} D8 GADDS Discover con un ánodo de CuK α (radiación de CuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)).

30 El patrón de difracción de rayos-X determinado de esta manera se muestra en la Figura 1 y se representa en la siguiente Tabla 2, por las líneas de reflexión de las líneas más importantes.

Tabla 2

Ángulo	% Intensidad
2-Theta °	%
3.331	48.3
5.729	47
8.734	23.7
11.423	33.2
14.4	44.8

ES 2 675 216 T3

Ángulo	% Intensidad
15.861	28.4
16.545	59.6
17.525	90.7
17.817	81.5
18.732	99.8
19.611	49.1
20.153	74.4
20.68	83.4
21.169	38.1
21.696	100
21.94	66.2
23.174	31.5
23.937	48.3
24.117	57.7
24.571	61.1
25.024	62.1
25.47	50.5
27.365	51.3

ES 2 675 216 T3

Ángulo	% Intensidad
27.362	40.4
27.985	31.1
28.386	36.4
29.167	39.6
29.606	48.2
30.692	45
31.789	40
32.487	34.2

b) Análisis elemental:

Contenido de agua (titulación Karl Fischer): 0.77 % m/m* (masa/masa)

Tabla 3

Elemento	Contenido teórico [% m/m]	Contenido medido [% m/m]
C	54.77	54.69*
H	5.58	6.231*
N	2.28	2.22*
F	3.09	No reportado*
Cl	5.77	No reportado*
P	5.04	No reportado*
O	23.45	No reportado*

Los datos experimentales corresponden a las expectativas de un ácido libre del ácido (3-(((R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-((S)-1-(((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico

c) Calorimetría de exploración diferencial (DSC):

5 El trazo de la calorimetría de exploración diferencial (DSC) y del análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma A se obtuvo utilizando un TA Instruments Q2000 (DSC), y Q5000 (TGA) con una bandeja de aluminio (TI20608); velocidad de calentamiento de 10°C/minuto, intervalo de temperatura: de 25°C a 250°C. Endotermia de fusión: $T_{\text{establecimiento}} = 146.09$, $\Delta H = 66.56$ J/g; pequeña pérdida de peso inicial del 0.38 % antes de establecerse la fundición.

DSC:

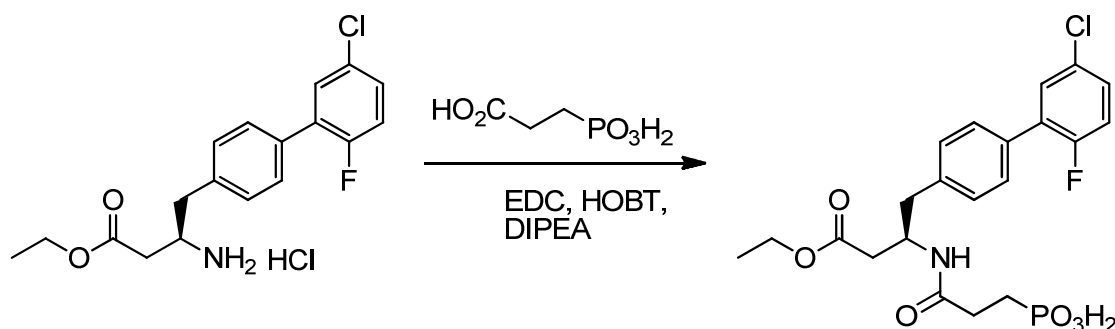
10 Se pesa precisamente de 0.5 a 1.0 miligramo de la sustancia de prueba en la bandeja de muestra cerrada. Se utiliza una bandeja de muestra vacía como referencia. El termograma de la calorimetría de exploración diferencial (DSC) se registra como sigue: La temperatura del aparato se ajusta a aproximadamente -40°C, y se calienta a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto, bajo un flujo de nitrógeno de 50 mililitros/minuto. El instrumento se calibra para la temperatura y entalpía con Indio, cuando menos el 99.9999 % puro. La precisión de la temperatura
15 medida de la muestra con este método está dentro de aproximadamente $\pm 1^\circ\text{C}$, y el calor de la fusión se puede medir dentro de un error relativo de aproximadamente el $\pm 5\%$.

TGA:

20 Se pesa precisamente de 0.5 a 1.0 miligramo de la sustancia de prueba en la bandeja de muestra abierta. El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) se registra como sigue: La muestra se carga en el horno, la temperatura se equilibra hasta 30°C, y se calienta a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto, bajo un flujo de nitrógeno a 25 mililitros/minuto.

El instrumento se calibra para la temperatura con níquel y aluminio, y se calibra para el peso con un estándar de 100 miligramos.

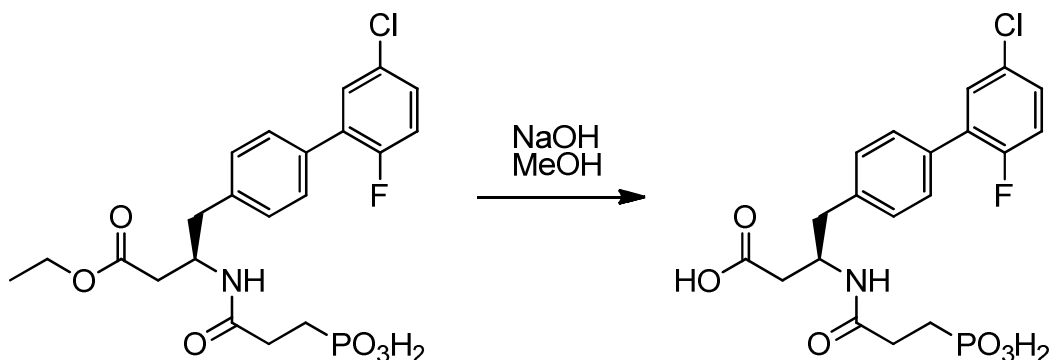
Ejemplo 2: Síntesis de (R)-ácido 4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fosfono-propanamido)-butanoico



25

A: (R)-ácido (3-(((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-etoxi-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico

30 El (R)-3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de etilo (114 miligramos, 0.306 milimoles), ácido 3-fosfono-propiónico (47.2 miligramos, 0.306 milimoles), EDC (58.7 miligramos, 0.306 milimoles), y HOBT (46.9 miligramos, 0.306 milimoles), se disolvieron en su mayor parte en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), y se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.321 mililitros, 1.837 milimoles). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 70°C durante aproximadamente 18 horas, entonces se filtró y se purificó mediante HPLC: del 30 al 80 % de ACN/H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %, 40 mililitros/minuto, durante 15 minutos, 30x100 Sunfire C18, el producto se eluye en aproximadamente 5.5 a 8 minutos. Una fracción mixta se volvió a purificar en un gradiente del
35 evaporaron a sequedad, para proporcionar el (R)-ácido (3-(((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-etoxi-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico (17 miligramos) LCMS (ES⁺) C₂₁H₂₄ClFNO₆P: Calculada: 471.1; Encontrada: 472.0[M+H]⁺.



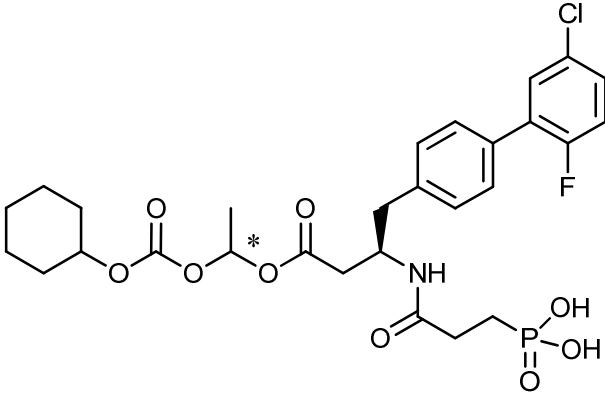
B: (R)-ácido 4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fosfono-propanamido)-butanoico

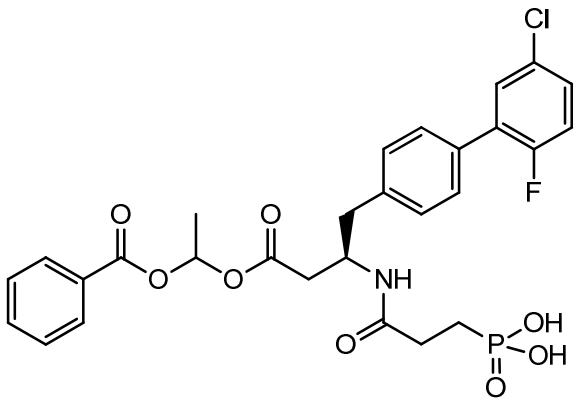
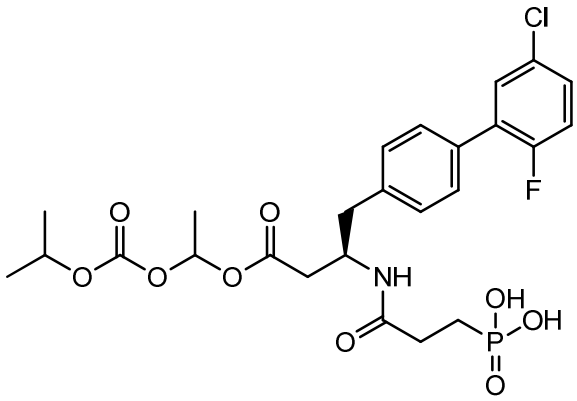
5 El (R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-etoxi-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico (17 miligramos, 0.036 milimoles) se agitó con 0.144 mililitros de NaOH 1N, 0.288 mililitros de agua, y luego con 0.5 mililitros de metanol. Se agregaron 0.2 mililitros adicionales de NaOH 1N, y la solución se calentó a 50°C durante 1 hora. El solvente se evaporó, se agregaron 0.4 mililitros de HCl 1N a 23°C, y la mezcla se concentró nuevamente a sequedad. Se agregó acetonitrilo, y la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC: del 20 al 55 % de ACN/H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en 8 minutos, 40 mililitros/minuto, 30x10 Sunfire C18, el producto se eluye a los 7 a 7.5 minutos. (R)-ácido 4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fosfono-propan-amido)-butanoico (3.3 miligramos). LCMS (ES⁺) C₁₉H₂₀ClFNO₆P: Calculada: 443.1; Encontrada: 444.1[M+H]⁺. ¹H RMN (MeOD) δ: 7.46-7.41 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.2, 8.8 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 21.3, 7.8 Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 2H).

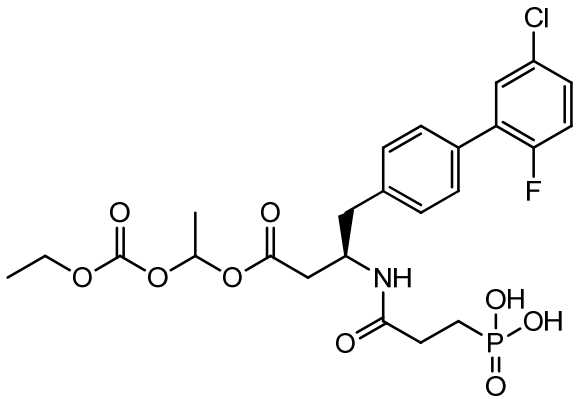
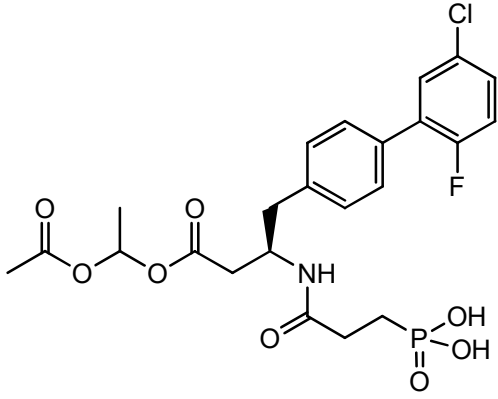
10

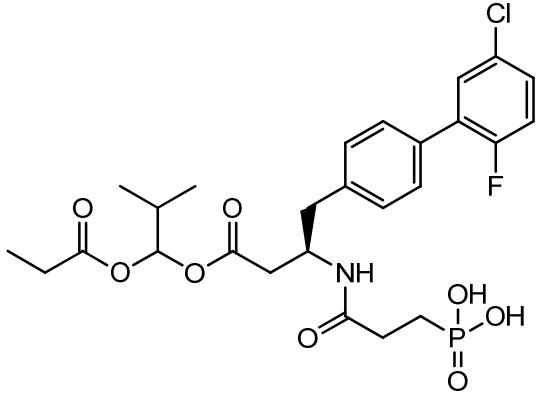
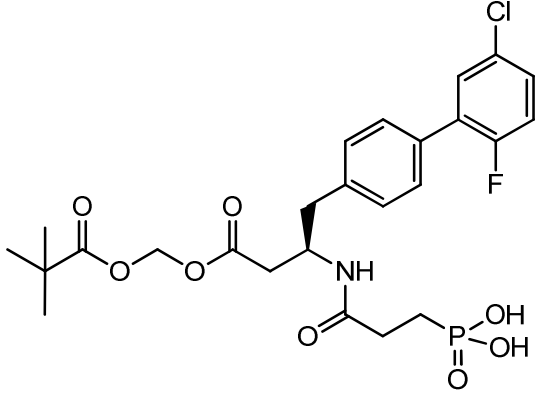
Los Ejemplos 3.1 a 3.15 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1. El Ejemplo 3.1 se preparó utilizando el isómero de la primera elución a partir de una columna Chiralpak ID con heptano/terbutil-metil-éter (TBME), 98:2.

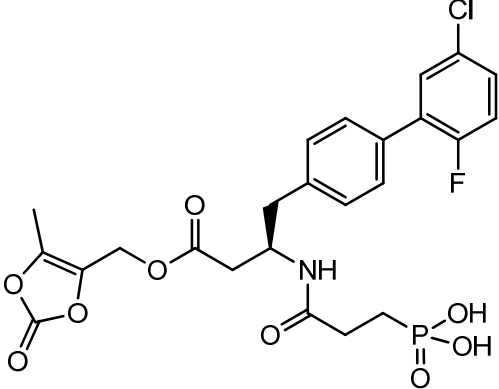
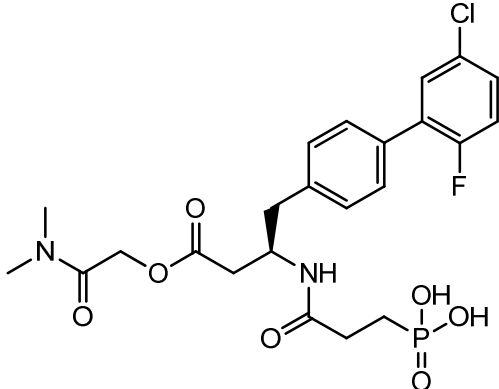
15

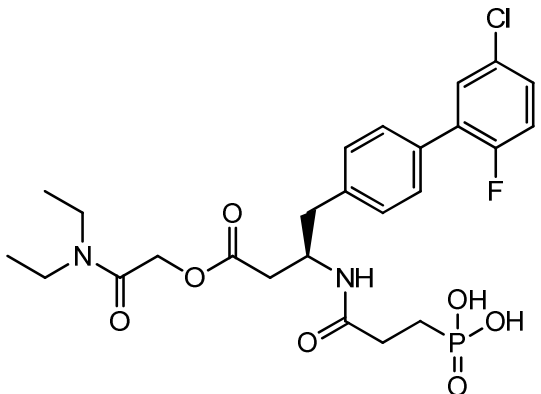
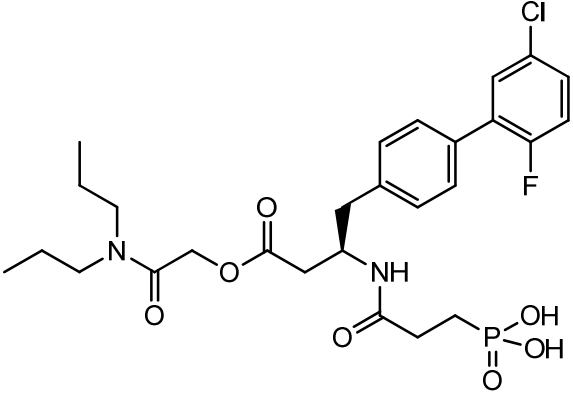
Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.1	 <p>Ácido (3-(((2R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(1-((ciclohexiloxi)-carbonil)-oxi)-etoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	614.3 (1.21)

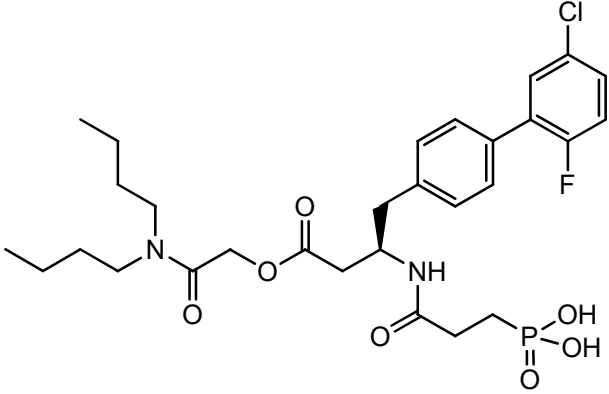
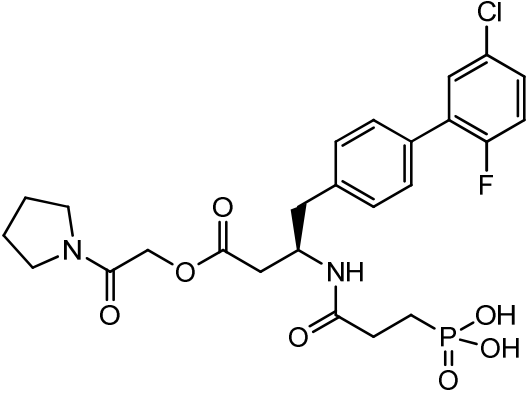
Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.2	 <p data-bbox="368 965 1129 1021">(3-ácido (((2R)-4-(1-(benzoiloxi)-etoxi)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	592.2 (1.24)
3.3	 <p data-bbox="376 1637 1121 1693">((10R)-ácido 10-((5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-metil)-2,6-dimetil-4,8,12-trioxo-3,5,7-trioxa-11-aza-tetradecan-14-il)-fosfónico</p>	574.2 (1.21 minutos)

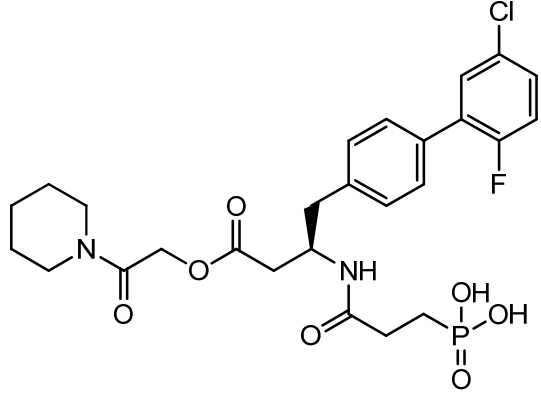
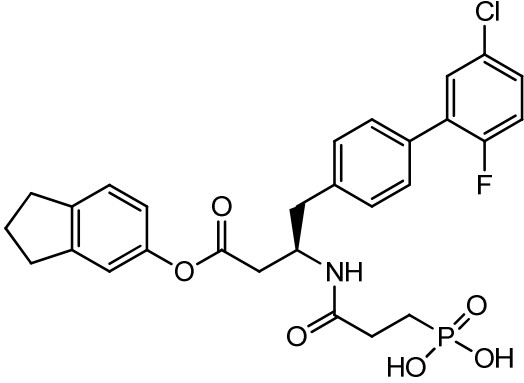
Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.4	 <p data-bbox="395 965 1102 1025">((10R)-ácido 10-((5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-metil)-6-metil-4,8,12-trioxa-3,5,7-trioxa-11-aza-tetradecan-14-il)-fosfónico</p>	560.2 (1.17 minutos)
3.5	 <p data-bbox="368 1682 1129 1742">ácido (3-(((2R)-4-(1-acetoxi-etoxi)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	530.0 (1.11 minutos)

Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.6	 <p data-bbox="379 965 1118 1021">((10R)-ácido 10-((5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-metil)-2,6-dimetil-4,8,12-trioxo-3,5,7-trioxa-11-aza-tetradecan-14-il)-fosfónico</p>	572.2 (1.25 minutos)
3.7	 <p data-bbox="416 1579 1082 1635">(R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxo-4-((pivaloiloxi)-metoxi)-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	558.2 (1.21 minutos)

Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.8	 <p>(R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	556.1 (1.11 minutos)
3.9	 <p>(R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-(dimetil-amino)-2-oxoetoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	529.1 (1.01 minutos)

Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.10	 <p data-bbox="375 918 1125 996">(R)-3-(3-(bis(2-(diethyl-amino)-2-oxoetoxi)-fosforil)-propanamido)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-butanoato de 2-(diethyl-amino)-2-oxo-etilo</p>	557.1 (1.09 minutos)
3.11	 <p data-bbox="391 1568 1109 1624">(R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-(dipropil-amino)-2-oxoetoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	585.2 (1.19 minutos)

Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.12	 <p data-bbox="371 920 1126 981">(R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-(dibutil-amino)-2-oxoetoxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	613.3 (1.28 minutos)
3.13	 <p data-bbox="384 1547 1114 1608">(R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxo-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etoxi)-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	555.1 (1.06 minutos)

Ej.	Estructura/Nombre	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.14	 <p>(R)-ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxo-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etoxi)-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	569.2 (1.11 minutos)
3.15	 <p>(R)ácido (3-((1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-oxi)-4-oxo-butan-2-il)-amino)-3-oxo-propil)-fosfónico</p>	560.1 (1.28 minutos)

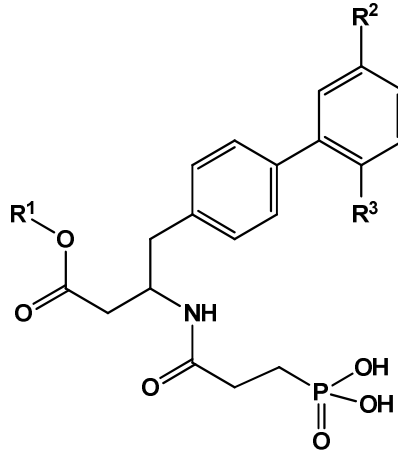
Se puede ver que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la actividad de la endopeptidasa neutra y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de las enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de la endopeptidasa neutra, tales como las enfermedades que se dan a conocer en la presente.

- 5 Adicionalmente, los compuestos de la invención no provocan o solamente provocan un pequeño aumento de la concentración del péptido Aβ en el sistema nervioso central (CNS), y pueden ofrecer un perfil de seguridad benéfico.

Se entenderá que la invención se ha descrito a manera de ejemplo solamente, y que se pueden hacer modificaciones mientras que permanezcan dentro del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



I

en donde:

- 5 R¹ es H; -alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que
 10 consiste en -O-C(O)-O-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₂;

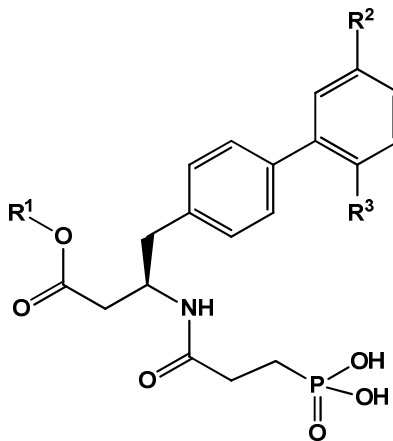
en donde el cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono es un grupo hidrocarburo de 3 a 7 átomos de carbono saturado o insaturado, pero no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico,

R² es Cl, CH₃ o F;

R³ es H, F, Cl, CH₃ u OCH₃, o

- 15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula II:



II

en donde:

- 5 R^1 es H; -alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en -O-C(O)-O-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₂;

en donde el cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono es un grupo hidrocarburo de 3 a 7 átomos de carbono saturado o insaturado, pero no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico,

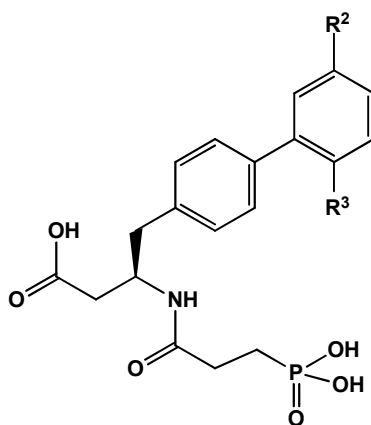
R^2 es Cl, CH₃ o F;

- 10 R^3 es H, F, Cl, CH₃ u OCH₃, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es Cl y R^3 es F; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, el cual tiene la Fórmula III:

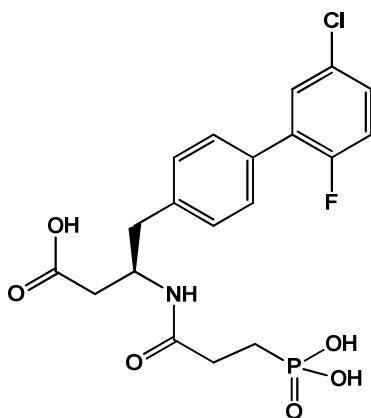


III;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el cual tiene la Fórmula IV:



IV;

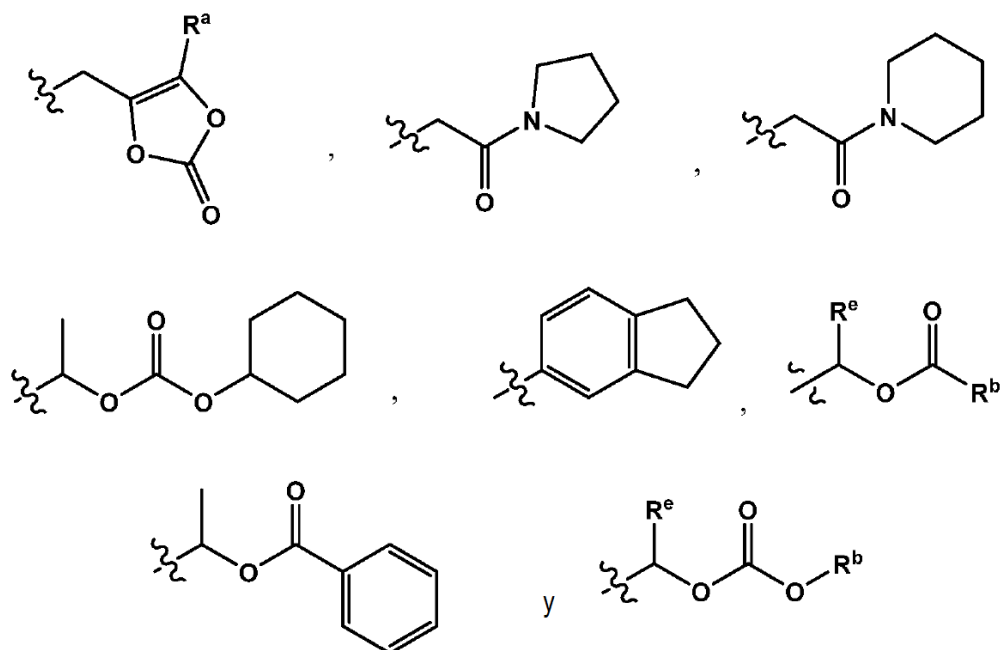
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R¹ es -alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en -O-C(O)-O-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -O-C(O)-O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -O-C(O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₂;

10 en donde el cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono es un grupo hidrocarburo de 3 a 7 átomos de carbono saturado o insaturado, pero no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R¹ es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R¹ se selecciona a partir de los siguientes grupos:

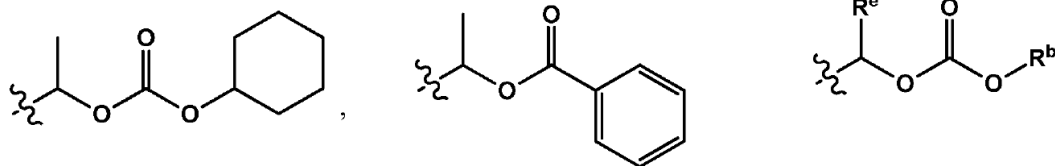


- 15 en donde R^a, y R^e se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

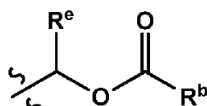
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -C(O)NH₂, -(O)NH-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y -C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R¹ es Me, Et, o se selecciona a partir de las siguientes fórmulas:

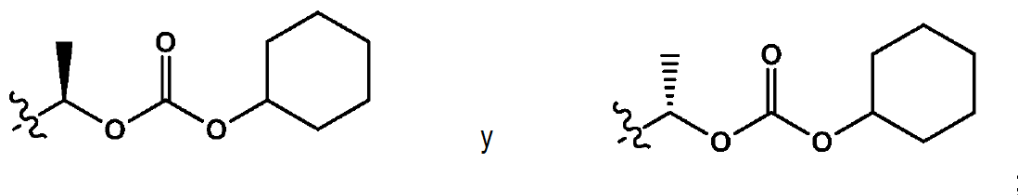


y



en donde R^e es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^b es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R¹ es Me, Et, o se selecciona a partir de un grupo de las siguientes fórmulas:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (R)-ácido 4-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fodfonopropanamido)butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (3-(((2R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)fosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (3-(((R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-((S)-1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)fosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 14. La forma cristalina de ácido libre A del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (3-(((R)-1-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-((S)-1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)-4-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)fosfónico caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores de 2θ (CuKα λ=1.5418 Å) seleccionados del grupo que consiste en 16.5±0.2°, 17.5±0.2°, 17.8±0.2°, 18.7±0.2°, 20.2±0.2°, 20.7±0.2°, 21.7±0.2°, 21.9±0.2°, 24.1±0.2°, 24.6±0.2°, 25.0±0.2°, 25.5±0.2° y 27.4±0.2° medidos a una temperatura de aproximadamente 22 ° C y una longitud de onda de rayos X, λ, de 1.5418 Å.
- 20 15. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 25 16. Una combinación que comprende: un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados a partir de inhibidor de HMG-Co-A-reductasa, un bloqueador de los receptores de angiotensina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un bloqueador del canal de calcio, un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimético de ApoA-I, un agente anti-diabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador de los receptores de aldosterona, un bloqueador de los receptores de endotelina, un inhibidor de sintasa de aldosterona, un inhibidor de CETP, y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).
- 30

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con actividad endopeptidasa neutra y seleccionado del grupo que consiste en hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal, falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, 10 retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, flúter auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), insuficiencia renal, edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo, hipercalciuria, ascitas, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, 15 endometriosis, y trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión, condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad, trastornos gastrointestinales, sanado de heridas, choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, híper-reninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo-2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, y disfunción sexual masculina y femenina, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.
- 20 19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el trastorno o enfermedad se selecciona de la hipertensión. hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión arterial pulmonar.

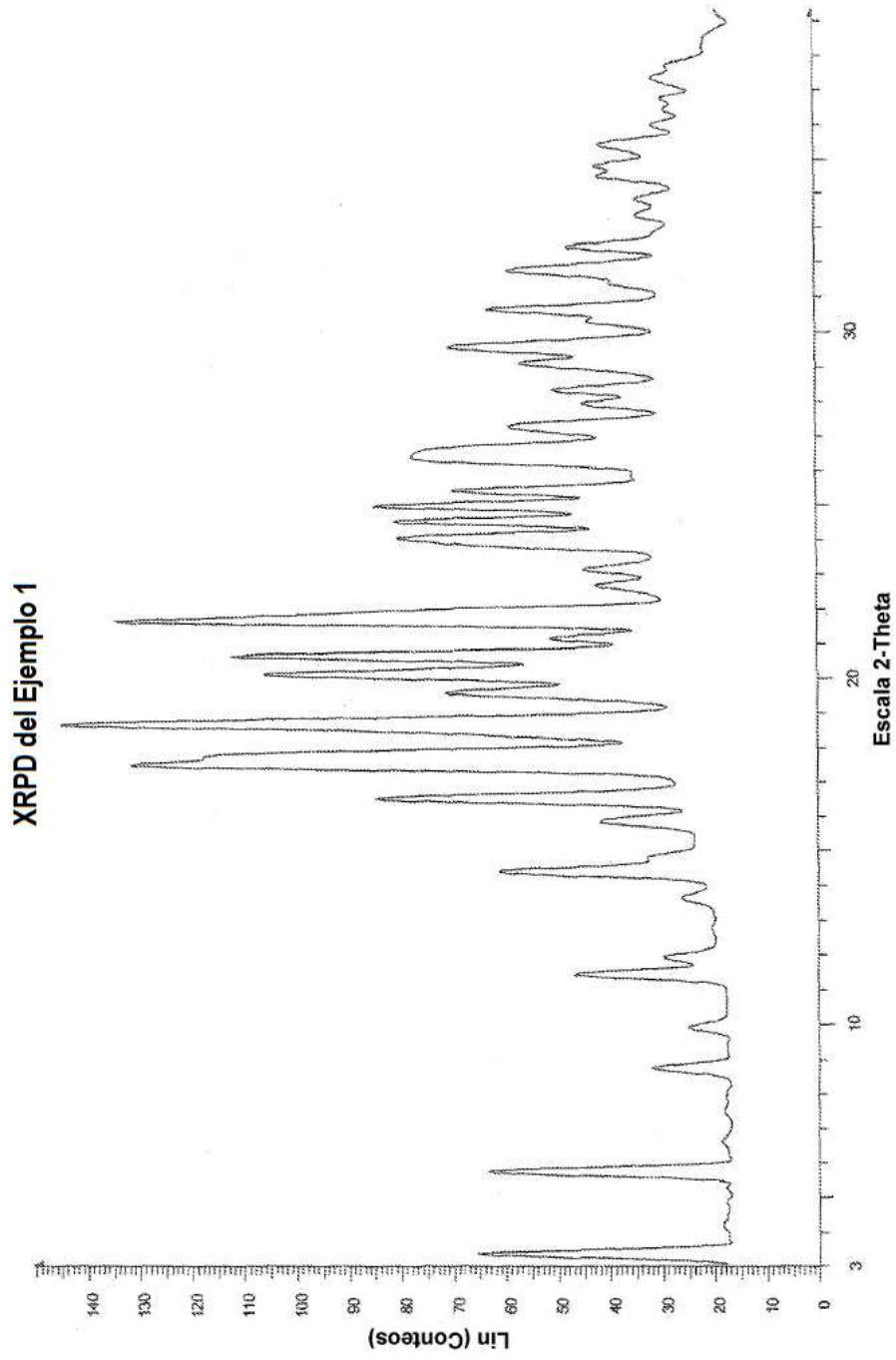


FIG. 1

DSC y TGA para el Ejemplo 1

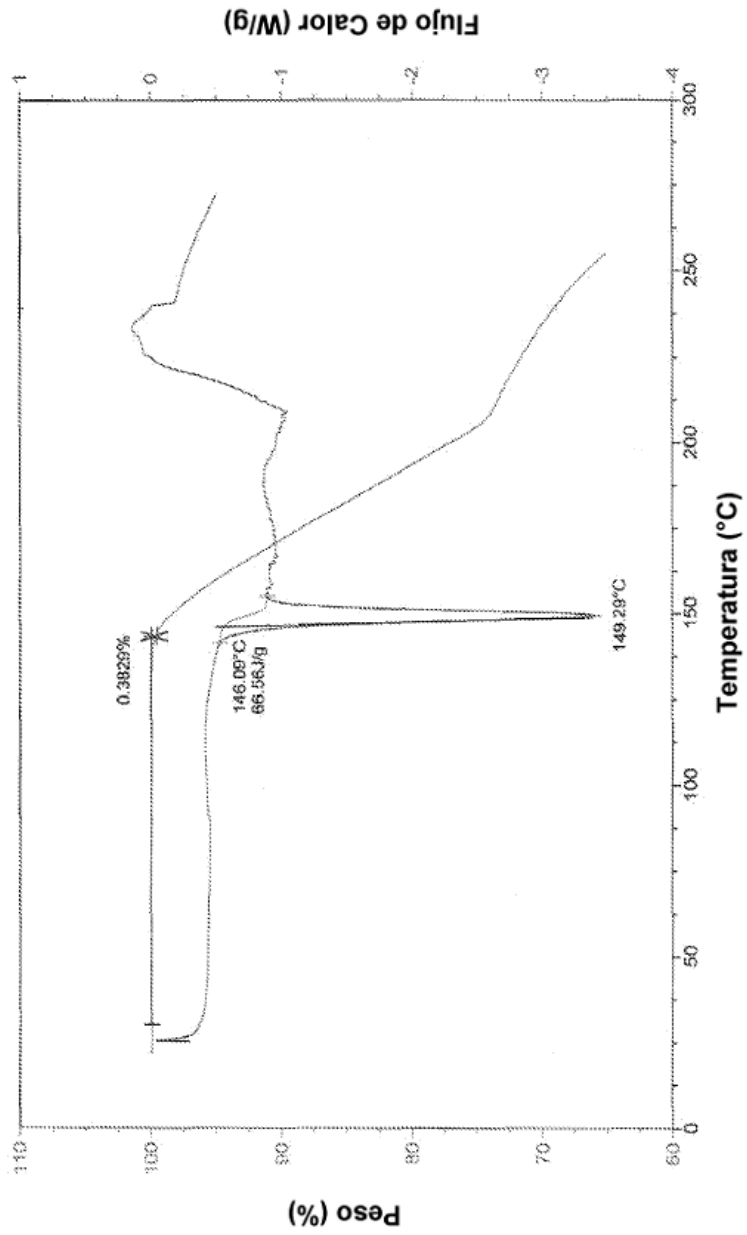


FIG. 2