

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 653 215**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 231/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/40</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4155</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4178</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/US2012/038511**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12166387**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12725202 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2714662**

---

(54) Título: **Inhibidores de neprilisina**

(30) Prioridad:

**31.05.2011 US 201161491750 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.02.2018**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**GENDRON, ROLAND y  
HUGHES, ADAM D.**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 653 215 T3

---

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de neprilisina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que presentan actividad de inhibición de la neprilisina. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a procedimientos e intermediarios para preparar dichos compuestos y encuentra utilidad en métodos de utilización de dichos compuestos para tratar enfermedades tales como la hipertensión, la insuficiencia pulmonar, la hipertensión pulmonar y la enfermedad renal.

15 ESTADO DE LA TÉCNICA

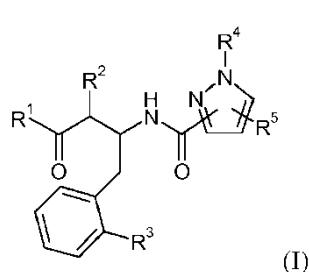
20 La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP) es una metalopeptidasa  $Zn^{2+}$  unida a la membrana endotelial presente en muchos órganos y tejidos, incluyendo el cerebro, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, corazón y vasculatura periférica. La NEP degrada e inactiva varios péptidos endógenos, tales como las encefalinas, la bradiquinina circulante, los péptidos angiotensina y los péptidos natriuréticos, presentando estos últimos varios efectos, entre ellos, por ejemplo, la vasodilatación y la natriuresis/diuresis, así como la inhibición de la hipertrofia cardíaca y la fibrosis ventricular. De esta manera, NEP desempeña un papel importante en la homeostasis de la presión arterial y la salud cardiovascular.

25 Los inhibidores de NEP, tales como el tiorfán, el candoxatril y el candoxatrilat, han sido estudiados como potenciales terapéuticos. También se conocen los compuestos que inhiben tanto la NEP como el enzima conversor de la angiotensina I (ACE) y entre ellos se incluyen el omapatrilat, el gempatrilat y el sampatrilat. Denominados inhibidores de vasopeptidasa, esta última clase de compuestos se ha descrito en Robl et al., Exp. Opin. Ther. Patents 9(12):1665-1677, 1999. El documento nº WO 2011/005674 describe compuestos con actividad antagonista de NEP y de receptor de AT1.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

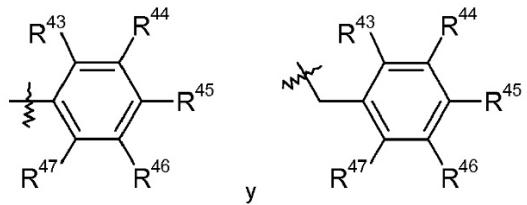
35 La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha encontrado que presentan actividad de inhibición del enzima neprilisina (NEP). De acuerdo con lo anterior, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para tratar condiciones tales como la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.

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



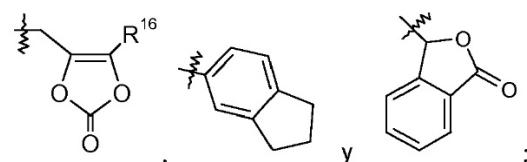
en la que:

45  $R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ,  
 $R^2$  es H o  $-OR^{20}$ ,  
 $R^3$  se selecciona de entre H, Cl, F,  $-CH_3$  y  $-CF_3$ ,  
 $R^4$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquíleno  $C_{2-3}$ -OH,  $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ , alquilén  $C_{1-3}$ -C(O)OR<sup>40</sup>,  $-CH_2-C(O)NR^{41}R^{42}$ ; alquilén  $C_{0-2}$ -piridina sustituida opcionalmente con halo, isoxazol  $CH_2$  sustituido opcionalmente con metilo,  $-CH_2$ -pirimidina sustituida opcionalmente con  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_2$ -fenilo,



5  $R^5$  se selecciona de entre H, halo, -alquilén C<sub>0-5</sub>-OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilén C<sub>0-2</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)R<sup>50</sup>, -alquilén C<sub>0-1</sub>-C(O)OR<sup>51</sup>-C(O)NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>, -NHC(O)R<sup>54</sup>, -NO<sub>2</sub>, furano, pirazina, naftaleno, piridina, pirazol sustituido opcionalmente con metilo, tiofeno sustituido opcionalmente con metilo y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub> y fenilo,

10  $R^10$ ,  $R^{40}$  y  $R^{51}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-8</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-11</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilén C<sub>0-6</sub>-morpholina, -alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,



15  $R^{13}$  se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, -O-fenilo, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  conjuntamente forman -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,  $R^{16}$  es alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquilén C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>,  $R^{17}$  se selecciona de entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-bencilo y -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,  $R^{20}$  es H o conjuntamente con  $R^{10}$  forma -CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>- o conjuntamente con  $R^{30}$  forma -C(O)-, en el que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o  $R^{21}$  y  $R^{22}$  conjuntamente forman =O,

20  $R^{42}$ ,  $R^{52}$  y  $R^{53}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol, o  $R^{41}$  y  $R^{42}$  oy  $R^{52}$  y  $R^{53}$  conjuntamente forman un heterociclo C<sub>3-5</sub> saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con -OH, -COOR<sup>40</sup> o -CONH<sub>2</sub> y que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo,

25  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$  y  $R^{47}$  se seleccionan independientemente de entre H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor,

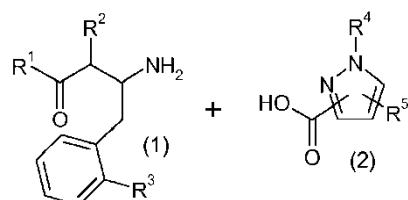
30  $R^{50}$  es H o alquilo-C<sub>1-6</sub> y  $R^{54}$  se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>0-1</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo sustituido opcionalmente con halo o -OCH<sub>3</sub> y heteroarilo C<sub>1-9</sub>,  $R^{60}$  se selecciona de entre H, -OH, -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, en el que  $R^{61}$  se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -OCH<sub>2</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -CH<sub>2</sub>O-arilo C<sub>6-10</sub> y -NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>,  $R^{62}$  y  $R^{63}$  son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>,  $R^{70}$  se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)R<sup>71</sup>, y  $R^{71}$  se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>1-9</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Dichas composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención como primer agente terapéutico, y uno o más agentes terapéuticos secundarios, y un portador farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos, que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico. El compuesto de la invención puede formularse junto con el agente o agentes adicionales, o separadamente de los mismos. Al formularlos separadamente, puede incluirse un portador farmacéuticamente aceptable con el agente o agentes adicionales. De esta manera, todavía otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo la combinación una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer portador farmacéuticamente aceptable y comprendiendo una segunda composición farmacéutica un segundo agente terapéutico y un segundo portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que contiene dichas composiciones farmacéuticas, por ejemplo en las que la primera y segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

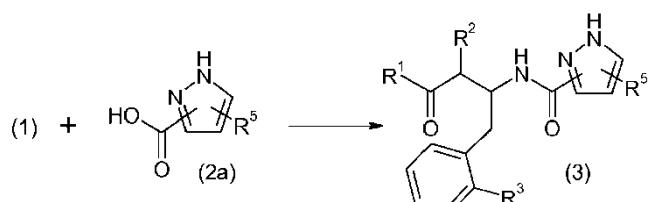
50 55 Los compuestos de la invención presentan actividad de inhibición del enzima NEP y, por lo tanto, se separa que resulten útiles como agentes terapéuticos para tratar pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que se

trata mediante la inhibición del enzima NEP o mediante el incremento de los niveles de sus sustratos peptídicos. De esta manera, la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento de pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición del enzima NEP, que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La invención también encuentra utilidad en un método de tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal, que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Además, la invención encuentra utilidad en un método para inhibir un enzima NEP en un mamífero, que comprende administrar en el mamífero una cantidad inhibidora del enzima NEP de un compuesto de la invención.

- 5 Debido a que los compuestos de la invención presentan actividad de inhibición de NEP, también resultan útiles como herramientas de investigación. De acuerdo con lo anterior, la invención encuentra utilidad en un método de utilización de un compuesto de la invención como herramienta de investigación, comprendiendo el método llevar a cabo un ensayo biológico utilizando un compuesto de la invención. También pueden utilizarse compuestos de la invención para evaluar nuevos compuestos químicos. De esta manera, la invención encuentra utilidad en un método de evaluación de un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo a fin de proporcionar un primer valor de ensayo, (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención a fin de proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o simultáneamente a la etapa (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Entre los ensayos biológicos ejemplares se incluye un ensayo de inhibición del enzima NEP. Además, la invención encuentra utilidad en un método de estudio de un sistema biológico o muestra que comprende un enzima NEP, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológico con un compuesto de la invención, y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema o muestra biológico.
- 10 20 25 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos e intermediarios útiles para preparar compuestos de la invención. De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I, que comprende las etapas de: (a) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 2,



- 30 o (b) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 2a para formar el compuesto 3,



- 35 y hacer reaccionar el compuesto 3 con R4-L, en el que L es un grupo saliente, y (c) desproteger opcionalmente el producto de la etapa (a) o (b) para producir un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R1, R2, R3, R4 y R5 son tal como se ha definido para la fórmula I. Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de ácido o base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a productos preparados mediante cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, así como nuevos intermediarios utilizados en dicho procedimiento. En un aspecto de la invención, los nuevos intermediarios presentan la fórmula V, tal como se define en la presente memoria.

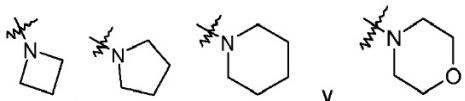
- 40 45 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓNDEFINICIONES

- 5 Al describir los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos de la invención, los términos siguientes presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario. Además, tal como se utiliza en la presente memoria, las formas singulares "un" o "una" y "el" o "la" incluyen las formas plurales correspondientes, a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario. Los términos "comprendiendo", "incluyendo" y "presentando" pretenden ser inclusivos y se refieren a que pueden existir elementos adicionales diferentes de los elementos listados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc., utilizados en la presente memoria deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. De acuerdo con lo anterior, los números indicados en la presente memoria son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener en la presente invención. Por lo menos, y sin pretensión de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance según las reivindicaciones, cada número debe interpretarse como mínimo a la luz de los dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.
- 10
- 15
- 20 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina lo contrario, dichos grupos alquilo típicamente contienen 1 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-5}$ , alquilo  $C_{2-5}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-10}$ . Entre los grupos alquilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.
- 25 En el caso de que se desee un número específico de átomos de carbono para un término particular utilizado en la presente memoria, se muestra el número de átomos de carbono antes del término en forma de subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo  $C_{1-6}$ " se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el término "cicloalquilo  $C_{3-7}$ " se refiere a un grupo cicloalquilo que presenta 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, en los que los átomos de carbono se encuentran en cualquier configuración aceptable.
- 30
- 35 El término "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos alquileno típicamente contienen 0 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, alquileno  $C_{0-1}$ , alquileno  $C_{0-6}$  y alquileno  $C_{1-3}$ . Entre los grupos alquileno representativos se incluyen, a título de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y similares. Se entiende que, en el caso de que el término alquileno incluya cero carbonos, tal como alquileno  $C_{0-1}$ , dichos términos pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir, que el grupo alquileno no se encuentra presente excepto por un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquileno.
- 40
- 45 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que presenta un único anillo (es decir, fenilo) o uno o más anillos fusionados. Entre los sistemas de anillos fusionados se incluyen los que se encuentran totalmente saturados (por ejemplo naftaleno), así como aquellos que se encuentran parcialmente insaturados (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se defina de otro modo, dichos grupos arilo típicamente contienen 6 a 10 átomos anulares de carbono, y entre ellos se incluyen, por ejemplo, arilo  $C_{6-10}$ . Entre los grupos arilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, fenilo y naftalén-1-ilo, naftalén-2-ilo y similares.
- 50 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos cicloalquilo típicamente contienen 3 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, cicloalquilo  $C_{3-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ . Entre los grupos cicloalquilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
- 55 El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 60 El término "heterociclo" pretende incluir heterociclos (aromáticos) insaturados monovalentes que presentan un único anillo o dos anillos fusionados, así como grupos monovalentes saturados y parcialmente insaturados con un único anillo o múltiples anillos condensados. El anillo heterociclo puede contener entre 3 y 15 átomos anulares en total, de los cuales 1 a 14 son átomos anulares de carbono y 1 a 4 son heteroátomos anulares seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Sin embargo, típicamente el anillo heterociclo contiene entre 3 y 10 átomos anulares en total, de los cuales 1 a 9 son átomos anulares de carbono y 1 a 4 son heteroátomos anulares. El punto de unión se encuentra en cualquier átomo anular de carbono o nitrógeno disponible. Entre los heterociclos ejemplares se incluyen, por ejemplo, heterociclo  $-C_{1-7}$ , heterociclo  $-C_{3-5}$ , heterociclo  $-C_{2-6}$ , heterociclo  $-C_{3-12}$ , heterociclo  $-C_{5-9}$ , heterociclo  $-C_{1-9}$ , heterociclo  $-C_{1-11}$  y heterociclo  $-C_{1-14}$ .
- 65 Los heterociclos insaturados monovalentes también se denominan comúnmente grupos "heteroarilo". A menos que se defina de otro modo, los grupos heteroarilo típicamente contiene 5 a 10 átomos anulares en total, de los cuales 1 a 9 son átomos anulares de carbono y 1 a 4 son heteroátomos anulares, y entre ellos se incluyen, por ejemplo,

heteroarilo -C<sub>1-9</sub> y heteroarilo -C<sub>5-9</sub>. Entre los grupos heteroarilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, pirrol (por ejemplo, 3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (por ejemplo, 2-imidazolilo), furano (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (por ejemplo, 2-tienilo), triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (por ejemplo, 2-oxazolilo), isoxazol (por ejemplo, 3-isoxazolilo), tiazol (por ejemplo, 2-tiazolilo y 4-tiazolilo) e isotiazol (por ejemplo, 3-isotiazolilo), piridina (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (por ejemplo, 3-piridazinilo), pirimidina (por ejemplo, 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), indolilo (por ejemplo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (por ejemplo, benzofurán-5-ilo), benzotifeno (por ejemplo, benzo[b]tién-2-ilo y benzo[b]tién-5-ilo), bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (por ejemplo, 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares.

Los heterociclos saturados monovalentes típicamente contienen 3 a 10 átomos anulares en total, de los cuales 2 a 9 son átomos anulares de carbono y 1 a 4 son heteroátomos anulares, y entre ellos se incluyen, por ejemplo, heterociclo -C<sub>3-5</sub>. Entre los heterociclos saturados monovalentes representativos se incluyen, a título de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y similares. En algunos casos, las fracciones pueden describirse como formando conjuntamente un heterociclo -C<sub>3-5</sub> saturado que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Entre dichos grupos se incluyen:



heterociclos parcialmente insaturados monovalentes que típicamente contienen 3 a 10 átomos anulares en total, de los cuales 2 a 11 son átomos anulares de carbono y 1 a 3 son heteroátomos anulares, y entre ellos se incluyen, por ejemplo, heterociclo -C<sub>3-5</sub> y heterociclo -C<sub>3-12</sub>. Entre los heterociclos parcialmente insaturados monovalentes se incluyen, a título de ejemplo, pirano, benzopirano, benzodioxol (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo), tetrahidropiridazina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, dihidroimidazol, dihidrotriazol, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiadiazol, tetrahidropiridazina, hexahidropirroloquinoxalina y dihidrooxadiazabeno[e]azuleno. En algunos casos, las fracciones pueden describirse como formando conjuntamente un heterociclo -C<sub>3-5</sub> parcialmente insaturado. Entre dichos grupos se incluyen:



La expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a que dicho grupo en cuestión puede encontrarse no sustituido o puede sustituirse una o varias veces, tal como 1 a 3 veces o 1 a 5 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que se encuentra "sustituido opcionalmente" con átomos de halo, puede encontrarse no sustituido o puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halo.

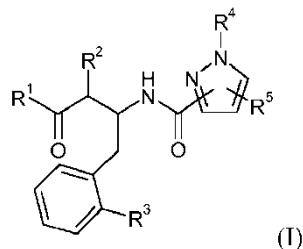
Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "que presenta la fórmula" o "que presenta la estructura", no pretende ser limitativa y se utiliza de la misma manera en que se utiliza comúnmente la expresión "que comprende".

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no resulta inaceptable biológicamente o de otro modo al utilizarlo en la invención. Por ejemplo, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse en el paciente sin provocar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Dichos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han cumplido las normas requeridas de ensayo toxicológico y de fabricación, y entre ellos se incluyen los materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados según la administración de alimentos y medicamentos estadounidense (U.S. Food and Drug administration).

50 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o de un ácido que resulta aceptable para la administración en el paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que presentan una seguridad aceptable para el mamífero bajo un régimen de administración dado). Sin embargo, se entiende que no es necesario que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tal como sales de compuestos intermediarios que no están destinados a la administración en el paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, en el caso de que un compuesto de fórmula I contenga tanto una fracción básica, tal como una amina, piridina o imidazol, y una fracción ácida, tal como un ácido carboxílico o tetrazol, pueden formarse zwiteriones y se encuentran incluidos dentro del término "sal" tal como se utiliza en la presente memoria. Entre los ejemplos de sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, cinc y similares. Entre las sales obtenidas a partir de bases orgánicas

- farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetil-aminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, 5 metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Entre las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de los ácidos bórico, carbónico, hidrohídrico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Entre las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de ácidos hidroxilo alifáticos (por ejemplo los 10 ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, láctico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo los ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxilo aromáticos (por ejemplo los ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, 15 ácidos dicarboxílicos (por ejemplo los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), los ácidos glucurónico, mandélico, mágico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico y sulfónico (por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico), ácido xinafoico y similares.
- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "profármaco" pretende referirse a un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa en el cuerpo bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo mediante procesos metabólicos normales. El término pretende incluir además determinados derivados protegidos de compuestos de fórmula I que pueden generarse antes de una etapa de desprotección final. Dichos compuestos pueden no presentar actividad farmacológica en NEP, pero pueden administrarse por vía oral o 25 parenteral y después metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos en NEP. De esta manera, todos los derivados y profármacos protegidos de compuestos de fórmula I se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención. Los profármacos de compuestos de fórmula I que presentan un grupo carboxilo libre pueden ser sintetizados libremente mediante técnicas que son bien conocidas de la técnica. Dichos derivados profármaco seguidamente son convertidos mediante solvolisis o bajo 30 condiciones fisiológicas en el compuesto carboxilo libre. Entre los profármacos ejemplares se incluyen ésteres, tales como ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>1-6</sub>-ésteres de arilo. En una realización, los compuestos de fórmula I presentan un carboxilo libre y el profármaco es un derivado éster del mismo, es decir, el profármaco es un éster, tal como -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento al administrarlo en el paciente que lo necesita, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar la hipertensión es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas de la hipertensión o para tratar la causa subyacente de la hipertensión. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es 40 aquella cantidad de fármaco necesaria para reducir la presión arterial o la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión arterial normal. Por otra parte, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un enzima NEP, una "cantidad eficaz" puede ser la cantidad necesaria para inhibir el enzima.
- 45 La expresión "que trata" o el término "tratamiento" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a que se trata o al tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como la hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) prevenir la incidencia de la enfermedad o condición médica, es decir, prevenir la reincidencia de la enfermedad o condición médica, o el tratamiento profiláctico de un paciente que está predisposto a la enfermedad o condición médica, (b) mejorar la 50 enfermedad o condición médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente, (c) suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, enlentecer o detener el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente, o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en el paciente. Por ejemplo, la expresión "que trata la hipertensión" incluiría prevenir la aparición de la hipertensión, 55 mejorar la hipertensión, suprimir la hipertensión o aliviar los síntomas de la hipertensión (por ejemplo, reduciendo la presión arterial). El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, tales como seres humanos, que necesitan tratamiento o prevención de la enfermedad o que actualmente están siendo tratados para la prevención o tratamiento de la enfermedad, de una enfermedad o condición médica específica, así como los sujetos de ensayo en los que se están evaluando o se están utilizando compuestos de la invención en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.
- 60 Todas las demás expresiones y términos utilizados en la presente memoria pretenden presentar su significado ordinario tal como lo entendería el experto ordinario en la materia a la que se refieren.

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

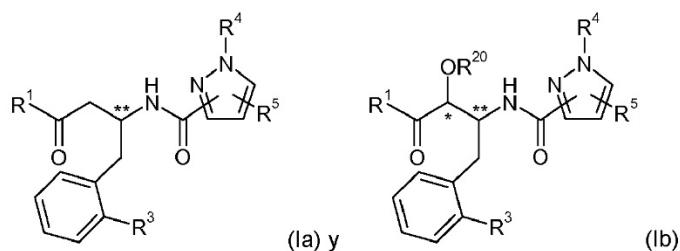


- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

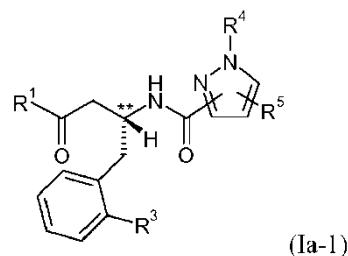
Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "compuesto de la invención" incluye todos los compuestos comprendidos en la fórmula I, tales como las especies comprendidas en las fórmulas Ia-Ib, IIa-IIj, IIIa-IIIj, IV y IVa-IVj, así como los compuestos comprendidos en la fórmula V. Además, los compuestos de la invención pueden contener 10 además varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo los grupos amino o carboxilo) y, por lo tanto, dichos compuestos pueden existir en forma de una base libre, un ácido libre o en diversas formas salinas. La totalidad de dichas formas salinas se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención. Además, los compuestos de la invención también pueden encontrarse presentes en forma de profármacos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el experto en la materia reconocerá que la referencia a un compuesto en la presente memoria, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I, así como sales y fármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos a menos que se indique lo contrario. Además, la expresión "o una sal y/o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos" pretende incluir todas las permutaciones de sales y profármacos, tales como una sal farmacéuticamente aceptable de un profármaco. Además, los solvatos de compuestos de fórmula I se encuentran comprendidos dentro del alcance de la 15 20 presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, dichos compuestos pueden prepararse y utilizarse en diversas formas estereoisoméricas. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención se refiere además a mezclas racémicas, estereoisomeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisomeros), mezclas enriquecidas en estereoisomeros, y similares, a menos que se indique lo contrario. Al ilustrar en la presente memoria una estructura química sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los posibles estereoisomeros se encuentran comprendidos en dicha estructura. De esta manera, las expresiones "compuesto de fórmula I", "compuestos de fórmula II" y similares, se pretende que incluyan todos los posibles estereoisomeros del compuesto. De manera similar, en el caso de que se muestre o se mencione un estereoisómero particular en la presente memoria, se entenderá que el experto en la materia puede encontrarse presente en las 25 30 35 40 composiciones de la invención a menos que se indique lo contrario, con la condición de que la utilidad de la composición globalmente no resulte eliminada por la presencia de dichos otros isómeros. Pueden obtenerse estereoisomeros individuales mediante numerosos métodos que son bien conocidos de la técnica, incluyendo la cromatografía quiral utilizando una fase o soporte estacionaria quiral adecuada, o mediante la conversión química en diastereoisomeros, separar los diastereoisomeros por medios convencionales, tales como la cromatografía o la recristalización, regenerando después el estereoisómero original.

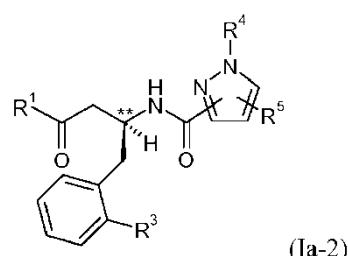
Además, en caso aplicable, todos los isómeros cis-trans o EIZ (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoísméricas de los compuestos de la invención se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención a menos que se indique lo contrario. Más específicamente, los compuestos de fórmula I contienen por lo menos un centro quiral, en el que R<sup>2</sup> es H y contiene por lo menos dos centros quirales en el caso de que R<sup>2</sup> sea -OR<sup>20</sup>. Dichos centros quirales están indicados por los símbolos \* y \*\* en las fórmulas Ia y Ib a continuación:



45 En un estereoisómero de los compuestos de fórmula Ia, el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* presenta la configuración (R). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Ia-1:

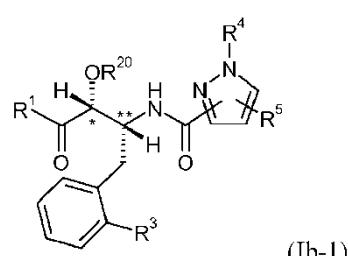


- 5 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (R) en el átomo de carbono \*\* o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (R) en dicho átomo de carbono. En otro estereoisómero de los compuestos de fórmula Ia, el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* presenta la configuración (S). Dichas realizaciones de la invención se muestran en la fórmula Ia-2:

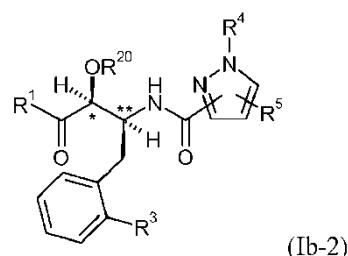


- 10 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (S) en el átomo de carbono \*\* o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (S) en dicho átomo de carbono.

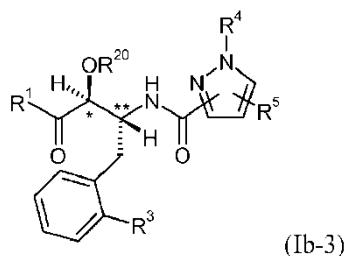
- 15 En un estereoisómero del compuesto de fórmula Ib, ambos átomos de carbono identificados por los símbolos \* y \*\* presentan la configuración (R). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Ib-1:



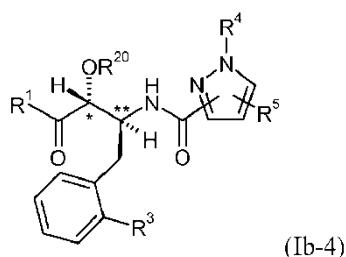
- 20 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (R,R) en los átomos de carbono \* y \*\* o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (R,R) en dichos átomos de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de fórmula Ib, ambos átomos de carbono identificados por los símbolos \* y \*\* presentan la configuración (S). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Ib-2:



- 25 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (S,S) en los átomos de carbono \* y \*\* o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (S,S) en dichos átomos de carbono. En otro estereoisómero del compuesto de fórmula Ib, el átomo de carbono identificado por el símbolo \* presenta la configuración (S) y el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* presenta la configuración (R). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Ib-3:



- En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (S,R) en los átomos de carbono \* y \*\* o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (S,R) en dichos átomos de carbono.
- 5 En todavía otro estereoisómero del compuesto de fórmula Ib, el átomo de carbono identificado por el símbolo \* presenta la configuración (R) y el átomo de carbono identificado por el símbolo \*\* presenta la configuración (S). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Ib-4:



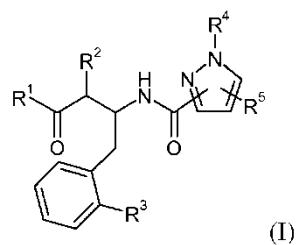
- 10 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (R,S) en los átomos de carbono \* y \*\* o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (R,S) en dichos átomos de carbono.
- 15 En algunas realizaciones, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo para tratar la hipertensión, puede resultar deseable que los átomos de carbono identificados por los símbolos \* y \*\* presentan una configuración particular o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración. De esta manera, en determinados aspectos, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual o a una mezcla de enantiómeros enriquecida en enantiómeros que comprende predominantemente un enantiómero o el otro enantiómero. En otras realizaciones, los compuestos de la invención
- 20 se encuentran presentes en forma de mezclas racémicas de enantiómeros.

- Los compuestos de la invención, así como aquellos compuestos utilizados en su síntesis, pueden incluir además compuestos marcados isotópicamente, es decir, en los que uno o más átomos han sido enriquecidos en átomos con una masa atómica diferente de la masa atómica observada predominantemente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl y <sup>18</sup>F. Resultan de particular interés los compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que pueden utilizarse en, por ejemplo, estudios de distribución en los tejidos, compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio, especialmente en un sitio de metabolismo que resulta, por ejemplo, en compuestos con una mayor estabilidad metabólica, y compuestos de fórmula I enriquecidos en isótopos emisores de positrones, tales como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, los cuales pueden utilizarse, por ejemplo, en estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP).

- 35 La nomenclatura utilizada en la presente memoria para referirse a los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos en la presente memoria. Esta nomenclatura se ha derivado utilizando el software disponible comercialmente AutoNom (MDL, San Leandro, California).

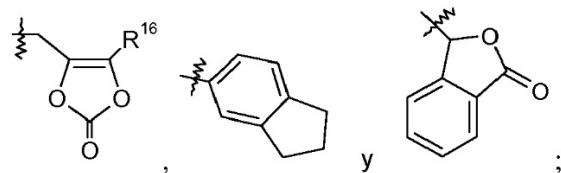
#### REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

- 40 Los sustituyentes y valores siguientes pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Dichos valores representativos están destinados a definir adicionalmente e ilustrar dichos aspectos y realizaciones y no están destinados a excluir otras realizaciones o a limitar el alcance de la invención. A este respecto, la presentación de que un valor o sustituyente particular resulta preferente no pretende en modo alguno excluir otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique específicamente.
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



La fracción R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>. La fracción R<sup>10</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-11</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilén C<sub>0-6</sub>-morpholina, -alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

5

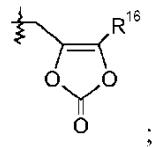


en el que R<sup>13</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, -O-fenilo, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y bencílico o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> conjuntamente forman -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquilén C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, y R<sup>17</sup> se selecciona de entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-bencílico y -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>. La fracción R<sup>60</sup> se selecciona de entre H, -OH, -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencílico, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, en el que R<sup>61</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -OCH<sub>2</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -CH<sub>2</sub>O-arilo C<sub>6-10</sub> y -NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, y R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>. La fracción R<sup>70</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)R<sup>71</sup>, en el que R<sup>71</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>1-9</sub>.

10 En una realización, R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y

15

20



25 R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub>).

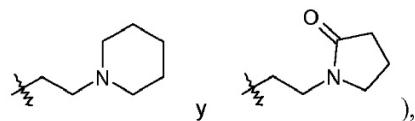
25

En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona de entre -OR<sup>10</sup> y -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, en el que R<sup>10</sup> es H, R<sup>60</sup> es H o -OH, y R<sup>70</sup> es H.

30

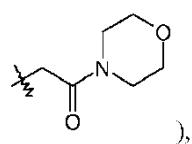
30

En otra realización, R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>, en el que R<sup>10</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), alquilén C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, bencílico), alquilén C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), alquilén C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), alquilén C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),



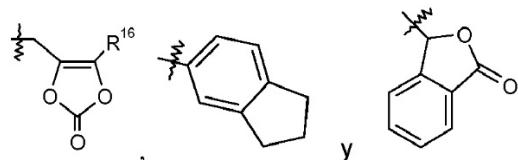
35

alquilén C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)O-bencílico, -CH<sub>2</sub>C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y

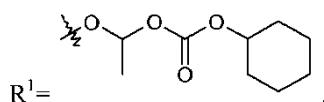


40

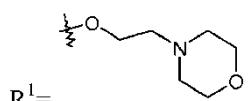
alquilén C<sub>0-6</sub>-morfolina, alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



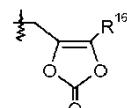
- 5 En otra realización, R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, en el que R<sup>60</sup> se selecciona de entre -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, y R<sup>70</sup> es H. En todavía otra realización, R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, en el que R<sup>60</sup> es H o -OH, y R<sup>70</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>71</sup>. En todavía otra realización, R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, en el que R<sup>60</sup> se selecciona de entre -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, y R<sup>70</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>71</sup>. En un aspecto de la invención, dichos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como intermediarios en los procedimientos sintéticos indicados en la presente memoria. Por ejemplo, en una realización, R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es alquilén -C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, tal como -O-CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)-O-ciclohexilo:



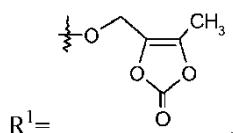
- 15 convirtiendo el compuesto en un éster de cilexetilo, o R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es alquilén C<sub>0-6</sub>-morfolina, tal como -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-morfolina:



- 20 convirtiendo el compuesto en un éster de 2-morfolinoetilo o mofetilo, o R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es



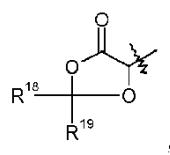
- 25 tal como -O-CH<sub>2</sub>-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona:



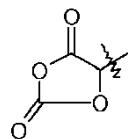
- 30 convirtiendo el compuesto en un éster de medoxomilo.

- R<sup>2</sup> se selecciona de entre H y -OR<sup>20</sup>. La fracción R<sup>20</sup> es H o conjuntamente con R<sup>10</sup> forma -CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>- o conjuntamente con R<sup>60</sup> forma -C(O)-, en el que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> conjuntamente forman =O. En una realización, R<sup>2</sup> es H. En otra realización, R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es H.

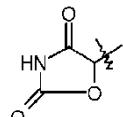
En el caso de que R<sup>2</sup> sea -OR<sup>20</sup> y R<sup>20</sup> junto con R<sup>10</sup> forman -CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>-, la presente realización puede ilustrarse como:



- 40 y en el caso de que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> conjuntamente forman =O, la presente realización puede ilustrarse como:



en el caso de que  $R^2$  sea  $-OR^{20}$  y  $R^{20}$  junto con  $R^{60}$  forman  $-C(O)-$ , la presente realización puede ilustrarse como:



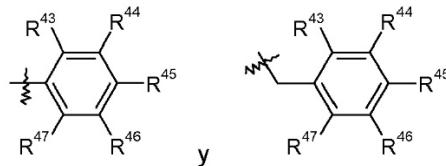
5

En un aspecto de la invención, dichos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como intermediarios en los procedimientos sintéticos indicados en la presente memoria.

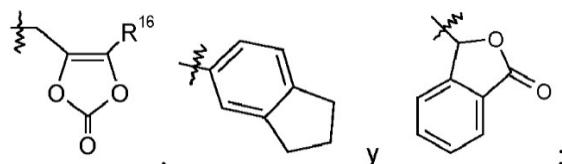
10  $R^3$  se selecciona de entre H, Cl, F,  $-CH_3$  y  $-CF_3$ . En una realización,  $R^3$  se selecciona de entre H, Cl,  $-CH_3$  y  $-CF_3$ .

15  $R^4$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilén  $C_{2-3}$ -OH,  $-[(CH_2)_2O]_1-3CH_3$ , alquilén  $C_{1-3}$ -C(O)OR<sup>40</sup>,  $-CH_2$ -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, alquilén C<sub>0-2</sub>-piridina sustituida opcionalmente con halo,  $-CH_2$ -isoxazol sustituido opcionalmente con metilo,  $CH_2$ -pirimidina sustituida opcionalmente con  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-CH_2$ -isoxazol-CH<sub>3</sub>, alquilén C<sub>2</sub>-fenilo.

15

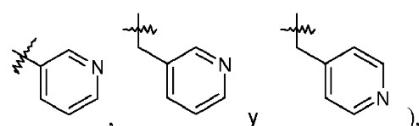


20 La fracción  $R^{40}$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_{1-3}$ -arilo, -alquilén  $C_{1-3}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-[(CH_2)_2O]_1-3CH_3$ , -alquilén  $C_{1-6}$ -OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilén  $C_{1-6}$ -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilén  $C_{1-6}$ -C(O)R<sup>17</sup>, -alquilén  $C_{0-6}$ -morfolina, alquilén-SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ,



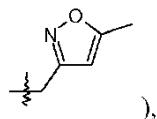
25 en el que  $R^{13}$  se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-O$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo,  $-O$ -fenilo,  $-NR^{14}R^{15}$  y  $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ ;  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y bencílo o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  conjuntamente forman  $-(CH_2)_{3-6}$ ,  $-C(O)-(CH_2)_3-$  o  $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-3}$ ;  $R^{16}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o -alquilén  $C_{0-6}$ -arilo  $C_{6-10}$ , y  $R^{17}$  se selecciona de entre  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -bencílo y  $-NR^{14}R^{15}$ . Las fracciones  $R^{41}$  y  $R^{42}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-(CH_2)_2SO_2NH_2$  -  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y  $-(CH_2)_2$ -imidazol, o  $R^{41}$  y  $R^{42}$  o  $R_{52}$  conjuntamente forman un heterociclo  $C_{3-5}$  saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con  $-OH$ ,  $-COOR^{40}$  o  $-CONH_2$  y que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo. Las fracciones  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$  y  $R^{47}$  se seleccionan independientemente de entre H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en el que cada alquilo  $C_{1-6}$  se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor,

30 35 En una realización,  $R^4$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  y  $-(CH_2)_5CH_3$ ), alquilén  $C_{2-3}$ -OH (por ejemplo,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-[(CH_2)_2O]_1-3CH_3$  (por ejemplo,  $-(CH_2)_2OCH_3$  -alquilén  $C_{1-3}$ -C(O)OR<sup>40</sup> (por ejemplo,  $-CH_2C(O)OR^{40}$  y  $-CH_2CH(CH_3)C(O)R^{40}$ ), alquilén C<sub>0-2</sub>-piridina (por ejemplo,

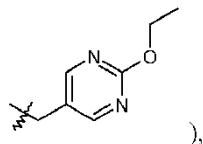


40

- $CH_2$ -isoxazol sustituido con metilo (por ejemplo,

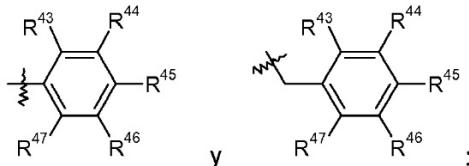


-CH<sub>2</sub>-pirimidina sustituida con -O-alkilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo,



5

-alquilén C<sub>2</sub>-fenilo (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo y -CH(CH<sub>3</sub>)-fenilo),



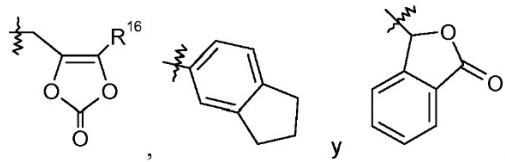
10

en el que R<sup>40</sup> es H; R<sup>43</sup> se selecciona de entre H, halo (por ejemplo, flúor y cloro), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub>) y -CF<sub>3</sub>; R<sup>44</sup> se selecciona de entre H, halo (por ejemplo, flúor y cloro), -CF<sub>3</sub>, -O-alkilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>), -OCF<sub>3</sub> y -SF<sub>3</sub>; R<sup>45</sup> se selecciona de entre H, halo (por ejemplo, flúor, cloro, y bromo), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub>), -CF<sub>3</sub>, -O-alkilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>), -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -S-alkilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -SCH<sub>3</sub>); R<sup>46</sup> es H o halo (por ejemplo, flúor) y R<sup>47</sup> se selecciona de entre H, halo (por ejemplo, flúor) y alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub>).

15

En una realización particular, R<sup>4</sup> es alquilén -C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>40</sup>, en el que R<sup>40</sup> es H. En otra realización particular, R<sup>4</sup> es alquilén -C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>40</sup>, en el que R<sup>40</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilén C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-1</sub>, alquilén C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, alquilén C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, alquilén C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilén C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, alquilén C<sub>0-6</sub>-morpholina, alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

20



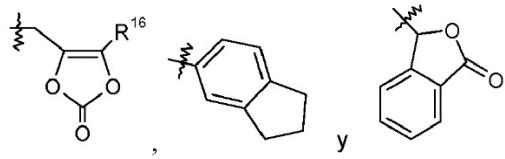
25

En un aspecto de la invención, dichos últimos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como intermediarios en los procedimientos sintéticos indicados en la presente memoria.

30

R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, halo, -alquilén C<sub>0-5</sub>-OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilén C<sub>0-2</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)R<sup>50</sup>, -alquilén C<sub>0-1</sub>-C(O)OR<sup>51</sup>, -C(O)NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>, -NHC(O)R<sup>54</sup>, -NO<sub>2</sub>, furano, naftaleno, piridina, pirazol sustituido opcionalmente con metilo, tiofeno sustituido opcionalmente con metilo y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub> y fenilo, La fracción R<sup>50</sup> se selecciona de entre H y alquilo C<sub>1-6</sub>. La fracción R<sup>51</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, -alquilén C<sub>0-6</sub>-morpholina, -alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

35

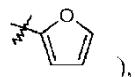


35

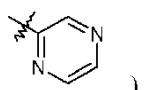
en el que R<sup>13</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alkilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, -O-fenilo, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y -CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> conjuntamente forman -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-; -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquilén C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, y R<sup>17</sup> se selecciona de entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-bencilo y -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>. Las fracciones R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol, o R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> o R<sub>52</sub> conjuntamente forman un heterociclo C<sub>3-5</sub> saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con -OH, -COOR<sup>40</sup> o -CONH<sub>2</sub> y que opcionalmente

contiene un átomo de oxígeno en el anillo. R<sup>54</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>0-1</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo sustituido opcionalmente con halo o -OCH<sub>3</sub> y heteroarilo C<sub>1-9</sub>.

5 En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, alquilén C<sub>0-5</sub>-OH (por ejemplo, -OH), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), -C(O)R<sup>50</sup>; alquilén C<sub>0-1</sub>-C(O)OR<sup>51</sup> (por ejemplo, -C(O)OR<sup>51</sup>), -C(O)NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>, -NHC(O)R<sup>54</sup>, -NO<sub>2</sub>; furano (por ejemplo,

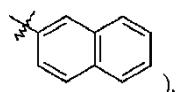


10 pirazina (por ejemplo,

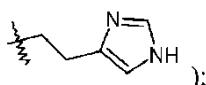


naftaleno (por ejemplo,

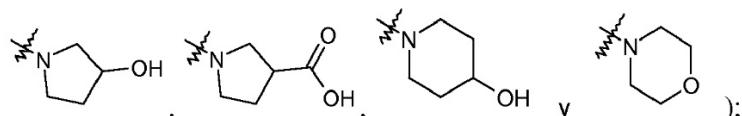
15



20 y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo (por ejemplo, cloro), -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub> y fenilo, en el que R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub>); R<sup>51</sup> es H; R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol (por ejemplo,

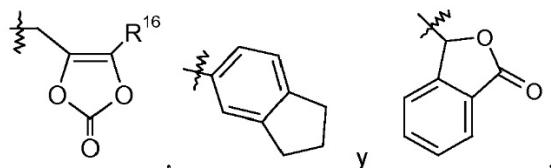


25 o R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> conjuntamente forman un heterociclo -C<sub>3-5</sub> saturado opcionalmente con -OH o -COOR<sup>40</sup>, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo (por ejemplo,



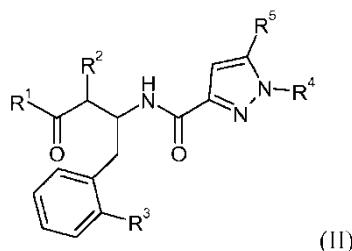
30 R<sup>40</sup> es H, y R<sup>54</sup> es fenilo sustituido con halo (por ejemplo, cloro).

35 En una realización particular, R<sup>5</sup> es alquilén -C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>51</sup>, en el que R<sup>51</sup> es H. En otra realización particular, R<sup>5</sup> es alquilén -C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>51</sup>, en el que R<sup>51</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilén C<sub>1-3</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilén C<sub>1-3</sub>-heteroarilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, alquilén C<sub>1-6</sub>-OC(O)R<sup>13</sup>, alquilén C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilén C<sub>1-6</sub>-C(O)R<sup>17</sup>, alquilén C<sub>0-6</sub>-morpholina, alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,



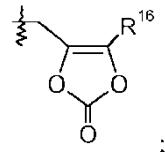
40 En un aspecto de la invención, dichos últimos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como intermediarios en los procedimientos sintéticos indicados en la presente memoria.

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



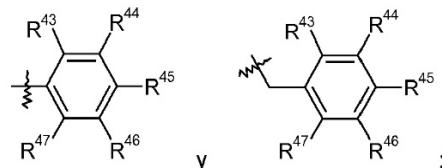
En una realización ejemplar, los compuestos de la invención presentan la fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y

5



R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es H o -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> se selecciona de entre H, Cl, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>2-3</sub>-OH, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>40</sup>, -alquilén C<sub>0-2</sub>-piridina, -CH<sub>2</sub>-isoxazol sustituido con metilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidina sustituida con -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>2</sub>-fenilo,

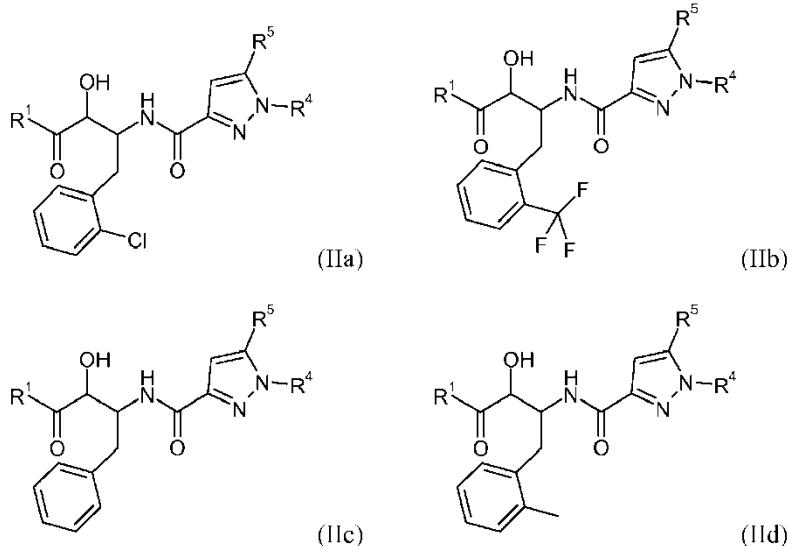
10

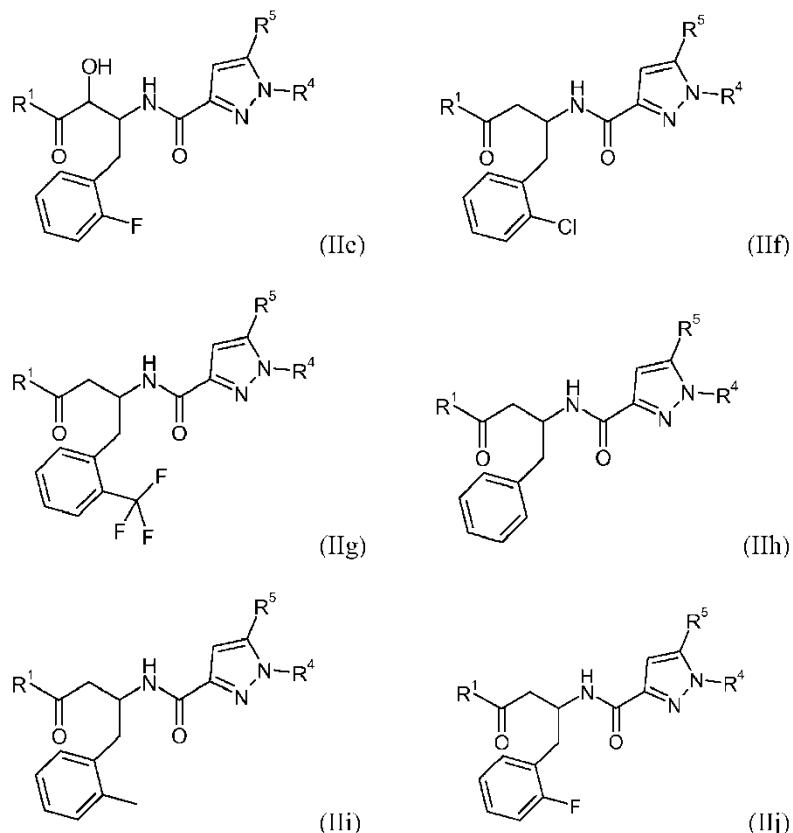


R<sup>40</sup> es H; R<sup>43</sup> se selecciona de entre H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y -CF<sub>3</sub>; R<sup>44</sup> se selecciona de entre H, halo, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -SF<sub>3</sub>; R<sup>45</sup> se selecciona de entre H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>46</sup> es H o halo; R<sup>47</sup> se selecciona de entre H, halo y alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, -alquilén C<sub>0-5</sub>-OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C(O)R<sup>50</sup>, -alquilén C<sub>0-1</sub>-C(O)OR<sup>51</sup>, -C(O)NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>, -NHC(O)R<sup>54</sup>, -NO<sub>2</sub>, furano, pirazina, naftaleno y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub> y fenilo; R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>51</sup> es H; R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> son seleccionados independientemente de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol; o R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> juntos forman un heterociclo C<sub>3-5</sub> saturado sustituido opcionalmente con -OH o -COOR<sup>40</sup>, y que contienen opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R<sup>40</sup> es H, y R<sup>54</sup> es fenilo sustituido con halo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Entre los ejemplos específicos de compuestos de fórmula II se incluyen los compuestos de fórmulas IIa a IIj:

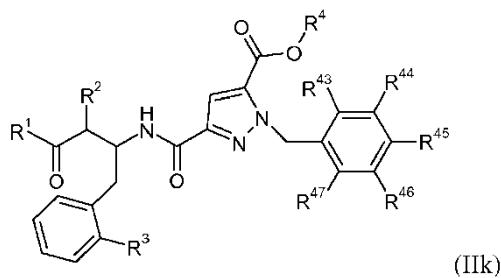
25





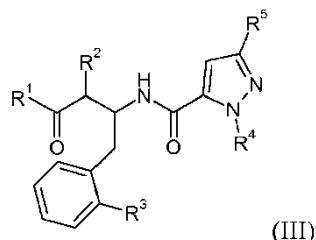
5

En otra realización ejemplar, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula IIk:



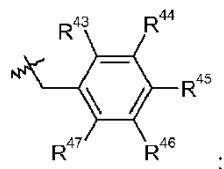
10

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula III:

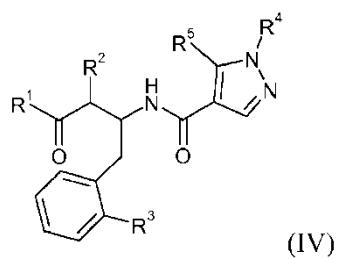


15

En una realización ejemplar, los compuestos de la invención presentan la fórmula III, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> es Cl; R<sup>4</sup> es H o

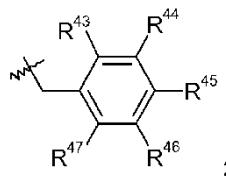




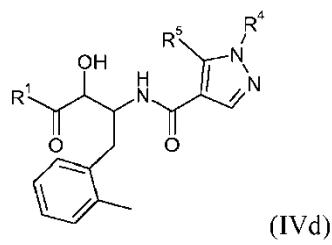
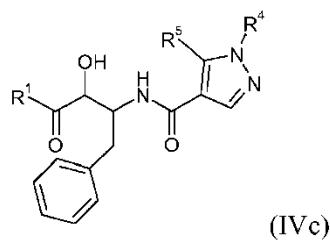
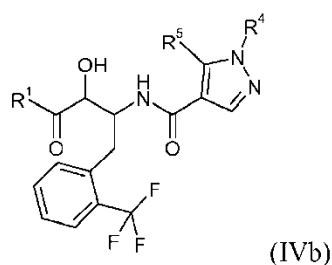
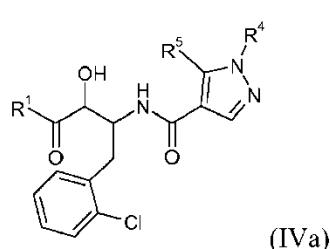


En otra realización ejemplar, los compuestos de la invención presentan la fórmula IV, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> es H o Cl; R<sup>4</sup> es -alquilén C<sub>2-2</sub>-piridina o

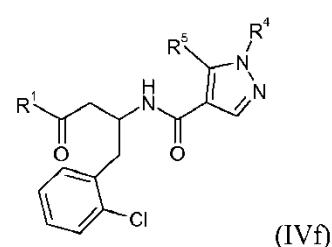
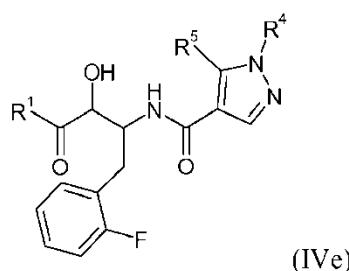
5



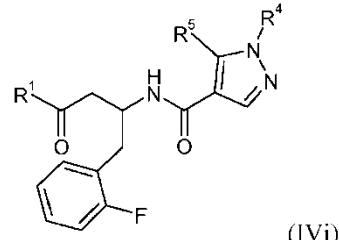
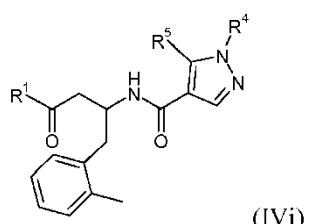
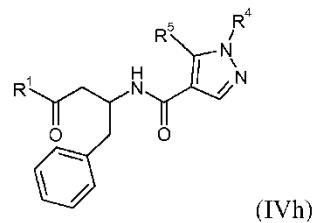
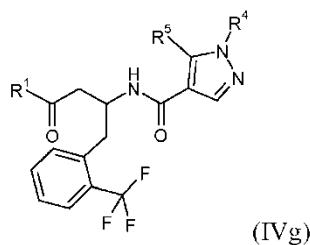
R<sup>43</sup> es halo; R<sup>44</sup> es halo; R<sup>45</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>46</sup> es H; R<sup>47</sup> es H y R<sup>48</sup> es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Entre los ejemplos específicos de compuestos de fórmula IV se incluyen compuestos de fórmulas IVa a IVj:



10



15



5 Además, entre los compuestos particulares de fórmula I que resultan de interés se incluyen los indicados en los Ejemplos, posteriormente, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

10 Pueden prepararse compuestos de la invención a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando los métodos generales siguientes, los procedimientos indicados en los Ejemplos o mediante la utilización de otros métodos, reactivos y materias primas que son conocidos por el experto ordinario en la materia. Aunque los procedimientos siguientes pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que pueden prepararse de manera similar otras realizaciones de la invención utilizando los mismos métodos o métodos similares o mediante la utilización de otros métodos, reactivos y materias primas conocidos por el experto ordinario en la materia. Se apreciará además que en donde se proporcionan condiciones de procedimiento típicas o preferentes (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de procedimiento, a menos que se indique lo contrario. En algunos casos, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y no se realizó ninguna medición de la temperatura. Se entiende que temperatura ambiente se entiende que se refiere a una temperatura dentro del intervalo comúnmente asociado a la temperatura ambiente en un medio de laboratorio y típicamente se encontrará comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 18°C y aproximadamente 30°C. En otros casos, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la temperatura realmente se midió y registró. Aunque las condiciones de reacción óptimas típicamente varían dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactivos, solventes y cantidades particulares utilizados, el experto ordinario en la materia podrá determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas utilizando procedimientos rutinarios de optimización.

20 Además, tal como resultará evidente para el experto en la materia, pueden resultar necesarios o desearse grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de dichos grupos funcionales son bien conocidos de la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores diferentes de los ilustrados en los procedimientos descritos en la presente memoria, si se desea. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley, New York, 2006, y referencias citadas en la misma. Más específicamente, las abreviaturas y reactivos siguientes se utilizan en los esquemas presentados posteriormente.

30  $P^1$  representa un "grupo protector de carboxi", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo carboxi. Entre los grupos protectores de carboxi representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, t-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmethyl (Fm), trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares. Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares para eliminar el grupo  $P^1$  y pueden variar dependiendo de qué grupo se utiliza. Por ejemplo, comúnmente se utiliza hidróxido de sodio o litio en el caso de que  $P^1$  sea metilo; se utiliza comúnmente un ácido, tal como TFA o HCl, en el caso de que  $P^1$  sea etilo o t-butilo, y puede utilizarse  $H_2/Pd/C$  en el caso de que  $P^1$  sea bencilo.

40  $P^2$  representa un "grupo protector de amino", una expresión utilizada en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Entre los grupos protectores de amino representativos se incluyen, aunque sin limitación, t-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmethoxycarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS) y similares. Se utilizan técnicas de desprotección estándares para eliminar el grupo  $P^2$ . Por ejemplo, un grupo BOC puede eliminarse utilizando un reactivo ácido, tal como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras

que puede eliminarse un grupo Cbz mediante la utilización de condiciones de hidrogenación catalítica, tales como  $H_2$  (1 atm) y Pd/C al 10% en un solvente alcohólico ("H<sub>2</sub>/Pd/C").

$P^3$  representa un "grupo protector de hidroxilo", una expresión que se utiliza en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Entre los grupos protectores de hidroxilo representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, alquilos C<sub>1-6</sub>, grupos sililo, incluyendo grupos trialquil C<sub>1-6</sub>-sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y *terc*-butildimethylsilo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) incluyendo grupos alcanoilo C<sub>1-6</sub>, tales como formilo, acetilo y pivaloilo y grupos acilo aromáticos, tales como benzoilo; grupos arilmétido, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmétido (Fm) y difenilmétido (benzhidrilo, DPM) y similares. Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares para eliminar el grupo  $P^3$  y pueden variar dependiendo de qué grupo se utiliza. Por ejemplo, H<sub>2</sub>/Pd/C es utilizado comúnmente en el caso de que  $P^3$  sea bencilo, mientras que NaOH es utilizado comúnmente en el caso de que  $P^3$  sea un grupo acilo.

Además, L se utiliza para referirse a "grupo saliente", una expresión que se utiliza en la presente memoria para referirse a un grupo o átomo funcional que puede ser desplazado por otro grupo o átomo funcional en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A título de ejemplo, entre los grupos salientes representativos se incluyen grupos halo, tales como grupos de cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, tosílato, nosilato y similares, y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

Entre las bases adecuadas para la utilización en dichos esquemas se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 4-metilmorfolina, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio e hidruros de metal.

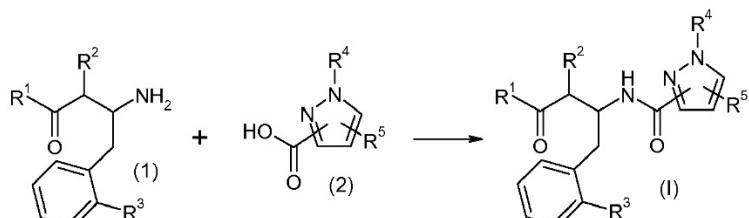
Entre los diluyentes o solventes inertes adecuados para la utilización en dichos esquemas se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, díclorometano (DCM), cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua y similares.

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

Todas las reacciones típicamente se llevan a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de entre aproximadamente -78°C y 100°C, por ejemplo a temperatura ambiente. Puede realizarse un seguimiento de las reacciones mediante la utilización de cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) y/o CL-EM hasta que se completen. Las reacciones pueden completarse en minutos, o pueden tardar horas, típicamente de 1-2 a 48 horas. Al completarse, la mezcla o producto de reacción resultante puede tratarse adicionalmente con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los procedimientos siguientes: concentración o división (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M), la extracción (por ejemplo con EtOAc, CHCl<sub>3</sub>, DCM, o cloroformo); el lavado (por ejemplo con solución acuosa saturada de NaCl, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5%), CHCl<sub>3</sub> o NaOH 1 M); el secado (por ejemplo sobre MgSO<sub>4</sub>, sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o al vacío); la filtración; la cristalización (por ejemplo a partir de EtOAc y hexanos); la concentración (por ejemplo, al vacío) y/o la purificación (por ejemplo, la cromatografía en gel de sílice, la cromatografía flash, la HPLC preparativa, la HPLC de fase inversa o la cristalización).

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

Esquema I

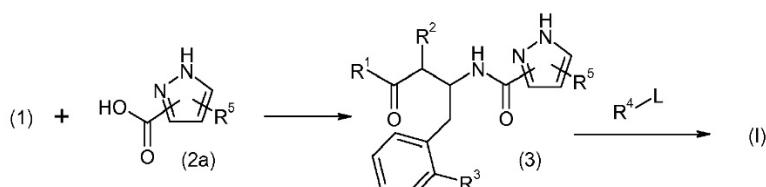


El compuesto 1 se acopla con el compuesto 2. En los casos en que R<sup>1</sup> es un grupo tal como -OCH<sub>3</sub> o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, después de la etapa de acoplamiento puede llevarse a cabo una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es un grupo tal como -OH. De esta manera, un método de preparación de compuestos de la invención implica acoplar los compuestos 1 y 2 con una etapa opcional de desprotección para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

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

Esquema II



10

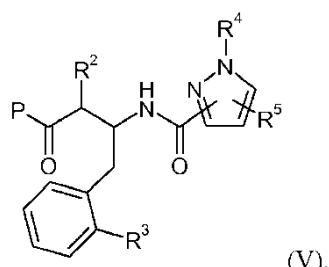
Nuevamente, tal como en el Esquema I, es una reacción estándar de acoplamiento entre el compuesto 1 y el compuesto 2a para rendir el compuesto 3. A continuación, se hace reaccionar el compuesto 3 con R<sup>4</sup>-L en una reacción de alquilación, en la que L es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno, tal como bromo, o un triflato, tal como -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Después de la reacción de alquilación puede llevarse a cabo una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es un grupo tal como -OH. De esta manera, otro método para preparar compuestos de la invención implica acoplar los compuestos 1 y 2a para formar el compuesto 3 haciendo reaccionar el compuesto 3 con R<sup>4</sup>-L y una etapa opcional de desprotección para formar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Los compuestos 1, 2 y 2a generalmente se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse utilizando procedimiento que son conocidos de la técnica, así como los indicados en los Ejemplos en la presente memoria.

25

Se cree que determinados intermediarios descritos en la presente memoria son nuevos y, por consiguiente, se proporcionan dichos compuestos a modo de aspectos adicionales de la invención, incluyendo, por ejemplo, los compuestos de fórmula V o una sal de los mismos,



30

en la que P se selecciona de entre -O-P<sup>1</sup>, -NHP<sup>2</sup> y -NH(O-P<sup>3</sup>); P<sup>1</sup> es un grupo protector de carboxi seleccionado de entre metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetsiloso y difenilmetilo; P<sup>2</sup> es un grupo protector de amino seleccionado de entre t-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo y t-butildimetsiloso, y P<sup>3</sup> es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos sililo, ésteres y grupos arilmetilo, y R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> son tal como se ha definido para la fórmula I. De esta manera, otro método de preparación de compuestos de la invención implica desproteger un compuesto de fórmula V.

35

Se indican detalles adicionales referidos a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para la preparación de compuestos representativos de la invención o intermediarios de los mismos en los Ejemplos, posteriormente.

40

#### UTILIDAD

45

Los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la neprilisina (NEP), es decir, los compuestos son capaces de inhibir la actividad catalítica del enzima. En otra realización, los compuestos no muestran una actividad inhibidora significativa del enzima conversor de la angiotensina. Una medida de la capacidad de un compuesto de inhibir la actividad de NEP es la constante de inhibición (pK<sub>i</sub>). El valor de pK<sub>i</sub> es el logaritmo negativo de base 10 de la constante de disociación (K<sub>i</sub>), que típicamente se expresa en unidades molares. Los compuestos de la invención de interés particular son los que presentan un pK<sub>i</sub> de NEP superior o igual a 6,0, en particular los que presentan un pK<sub>i</sub> superior o igual a 7,0 y todavía más particularmente los que presentan un pK<sub>i</sub> superior o igual a 8,0. En una

realización, los compuestos de interés presentan un  $pK_i$  comprendido en el intervalo de 6,0 a 6,9; en otra realización, los compuestos de interés presentan un  $pK_i$  comprendido en el intervalo de 7,0 a 7,9; en todavía otra realización, los compuestos de interés presentan un  $pK_i$  comprendido en el intervalo de 8,0 a 8,9, y en todavía otra realización, los compuestos de interés presentan un  $pK_i$  igual o superior a 9,0. Dichos valores pueden determinarse mediante técnicas que son bien conocidas de la técnica, así como en los ensayos descritos en la presente memoria.

Otra medida de la capacidad de un compuesto de inhibir la actividad de NEP es la constante aparente de inhibición ( $IC_{50}$ ), que es la concentración molar de compuesto que resulta de la inhibición semimáxima de conversión de sustrato por el enzima NEP. El valor de  $pIC_{50}$  es el logaritmo negativo de base 10 de la  $IC_{50}$ . Los compuestos de la invención que son de interés particular incluyen los que muestran un  $pIC_{50}$  de la NEP superior o igual a aproximadamente 5,0. Los compuestos de interés también incluyen los que presentan un  $pIC_{50}$  de NEP  $\geq$  aproximadamente 6,0 o un  $pIC_{50}$  de NEP  $\geq$  aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés presentan un  $pIC_{50}$  de NEP comprendido en el intervalo de 7,0 a 11,0, y en otra realización, comprendido en el intervalo de 8,0 a 11,0, tal como comprendido en el intervalo de 8,0 a 10,0.

Se indica que en algunos casos los compuestos de la invención pueden presentar una actividad de inhibición de NEP débil. En estos casos, el experto en la materia reconocerá que dichos compuestos siguen presentando utilidad como herramientas de investigación.

Se describen ensayos ejemplares para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la actividad de inhibición de NEP, en los Ejemplos, y entre ellos se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, los ensayos que miden la inhibición de NEP (descrita en el Ensayo 1). Entre los ensayos secundarios útiles se incluyen los ensayos para medir la inhibición de la ACE (también descrita en el Ensayo 1) y la inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (descrita en Sulpizio et al., JPET 315:1306-1313, 2005). Un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias de inhibición *in vivo* de ACE y de NEP en ratas anestesiadas se describe en el Ensayo 2 (ver también Seymour et al., Hypertension 7(Supl. I):I-35-I-42, 1985 y Wigle et al., Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528, 1992), en el que se mide la inhibición de ACE como porcentaje de inhibición de la respuesta presora de la angiotensina I y la inhibición de la NEP se mide como incremento de la producción urinaria de guanosín-3',5'-monofosfato cíclico (GMPc).

Existen muchos ensayos *in vivo* que pueden utilizarse para determinar utilidades adicionales de los compuestos de la invención. El modelo de rata espontáneamente hipertensa (SHR) consciente es un modelo de hipertensión dependiente de la renina y se describe en el Ensayo 3. Ver también Intengan et al., Circulation 100(22):2267-2275, 1999 y Badyal et al., Indian Journal of Pharmacology 35:349-362, 2003. El modelo de rata de acetato de desoxicorticoesterona (DOCA-sal) consciente es un modelo de hipertensión dependiente del volumen que resulta útil para medir la actividad de la NEP y se describe en el Ensayo 4. Ver también Trapani et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, 1989; Intengan et al., Hypertension 34(4):907-913, 1999 y Badyal et al., supra, 2003). El modelo DOCA-sal resulta particularmente útil para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo de reducir la presión arterial, así como de medir la capacidad de un compuesto de ensayo de impedir o retrasar una elevación de la presión arterial. El modelo de rata hipertensa sensible a sal de Dahl (DSS) es un modelo de hipertensión que es sensible a la sal (NaCl) en la dieta y se describe en el Ensayo 5. Ver también Rapp, Hypertension 4:753-763, 1982. El modelo de monocrotalina de hipertensión arterial pulmonar en ratas descrito en, por ejemplo, Kato et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 51(1):18-23, 2008, es un indicador predictivo fiable de eficacia clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Entre los modelos animales de insuficiencia cardiaca se incluyen el modelo de DSS de insuficiencia cardiaca en ratas y el modelo de fistula aorta-cava (derivación AV), el último de los cuales se describe en, por ejemplo, Norling et al., J. Amer. Soc. Nephrol. 7:1038-1044, 1996. Otros modelos animales, tales como los ensayos de placa caliente, de retirada de la cola y de formalina, pueden utilizarse para medir las propiedades analgésicas de compuestos de la invención, así como el modelo de ligación del nervio espinal (SNL) de dolor neuropático. Ver, por ejemplo, Malmberg et al., Current Protocols in Neuroscience 8.9.1-8.9.15, 1999.

Se espera que los compuestos de la invención inhiban el enzima NEP en cualquiera de los ensayos listados anteriormente, o en ensayos de una naturaleza similar. De esta manera, los ensayos anteriormente indicados resultan útiles para determinar la utilidad terapéutica de compuestos de la invención, por ejemplo su utilidad como agentes antihipertensores o agentes antidiarreicos. Otras propiedades y utilidades de compuestos de la invención pueden demostrarse utilizando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de fórmula I pueden ser fármacos activos, así como profármacos. De esta manera, al comentar la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que cualquiera de dichos profármacos puede no mostrar la actividad esperada en un ensayo aunque se espera que muestre la actividad deseada después de ser metabolizado.

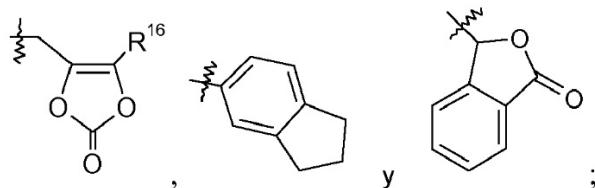
Se espera que los compuestos de la invención resulten útiles para el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas sensibles a la inhibición de NEP. De esta manera, se espera que los pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que es tratado mediante la inhibición del enzima NEP o mediante el incremento de los niveles de sus sustratos peptídicos, pueda ser tratado mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, mediante la inhibición de NEP, se espera que los compuestos potencien los efectos biológicos de los péptidos endógenos que son metabolizados por NEP, tales como los péptidos natriuréticos, la bombesina, las bradiquininas, la calcitonina, las endotelinas, las encefalinas, la

neurotensina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. De esta manera, se espera que dichos compuestos presenten otras acciones fisiológicas, por ejemplo sobre los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

- 5 En una realización de la invención, los pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que es tratado mediante la inhibición del enzima NEP, son tratados mediante la administración de un compuesto de la invención que se encuentra en su forma activa, es decir, un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> se selecciona de entre -OR<sup>10</sup> y -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>, en la que R<sup>10</sup> es H, R<sup>60</sup> es H o -OH y R<sup>70</sup> es H, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se ha definido para la fórmula I.
- 10 En otra realización, los pacientes son tratados mediante la administración de un compuesto que es metabolizado in vitro para formar un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> o -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>10</sup> es H, R<sup>60</sup> es H o -OH, R<sup>70</sup> es H y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se ha definido para la fórmula I. En una realización ejemplar, los pacientes son tratados mediante la administración de un compuesto que es metabolizado in vitro para formar un compuesto de fórmula IIk, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es H.

15 En otra realización, los pacientes son tratados mediante la administración de un compuesto de la invención que se encuentra en su forma de profármaco en el grupo R<sup>1</sup>, es decir, un compuesto de fórmula I en la que:

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



- 25 O  
R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>60</sup> se selecciona de entre -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup> y R<sup>70</sup> es H, o  
R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>60</sup> se selecciona de entre -OC(O)R<sup>61</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -O-bencilo, piridilo y -OC(S)NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>, y R<sup>70</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>71</sup>, o  
R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>60</sup> es H o -OH y R<sup>70</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)R<sup>71</sup>, o  
R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup> y R<sup>20</sup> junto con R<sup>10</sup> forman -CR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>-, o  
R<sup>1</sup> es -NR<sup>60</sup>R<sup>70</sup>; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup> y R<sup>20</sup> junto con R<sup>60</sup> forman -C(O)-, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup> y R<sup>71</sup> son tal como se ha definido para la fórmula I. En una realización ejemplar, los pacientes son tratados mediante la administración de un compuesto de la invención que se encuentra en su forma de profármaco en el grupo R<sup>1</sup> y presenta la fórmula IIk.

#### Enfermedades cardiovasculares

- 40 Mediante la potenciación de los efectos de los péptidos vasoactivos, tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad en el tratamiento y/o prevención de condiciones médicas tales como las enfermedades cardiovasculares. Ver, por ejemplo, Roques et al., Pharmacol. Rev. 45:87-146, 1993 y Dempsey et al., Amer. J. of Pathology 174(3):782-796, 2009. Entre las enfermedades cardiovasculares de interés particular se incluyen la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. La hipertensión incluye, a título ilustrativo y no limitativo, la hipertensión primaria, que también se denomina hipertensión esencial o hipertensión idiopática, la hipertensión secundaria, la hipertensión con enfermedad renal acompañante, la hipertensión severa con o sin enfermedad renal acompañante, la hipertensión pulmonar, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión resistente. La insuficiencia cardiaca incluye, a título ilustrativo y no limitativo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca aguda, la insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (también denominada insuficiencia cardíaca sistólica) o con una fracción de eyección ventricular izquierda conservada (también denominada insuficiencia cardíaca diastólica) e insuficiencia cardíaca descompensada aguda y crónica, con o sin enfermedad renal acompañante. De esta manera, la invención encuentra utilidad en un método para el tratamiento de la hipertensión, en particular la hipertensión primaria o la hipertensión arterial pulmonar, que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

50 Para el tratamiento de la hipertensión primaria, la cantidad terapéuticamente eficaz es típicamente la cantidad que resulta suficiente para reducir la presión arterial del paciente. Lo anterior incluiría tanto hipertensión leve a moderada como la hipertensión severa. En la utilización para el tratamiento de la hipertensión, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antagonistas de la aldosterona, inhibidores

de la aldosterona sintasa, los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina e inhibidores de doble acción del enzima conversor de la angiotensina/neprilisina, activadores y estimuladores del enzima conversor de la angiotensina 2 (ACE2), vacunas de angiotensina II, agentes antidiabéticos, agentes antilípidos, agentes antitrombóticos, antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> e inhibidores de doble acción de antagonista de receptor AT<sub>1</sub>/neprilisina, antagonistas del receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, antagonistas de doble acción β-adrenérgicos/antagonistas de receptor α<sub>1</sub>, bloqueantes de los canales del calcio, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores del enzima conversor de la endotelina, inhibidores de la neprilisina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas de receptor de eliminación del péptido natriurético, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de fosfodiesterasa (específicamente inhibidores de PDE-V), agonistas de receptor de prostaglandina, inhibidores de la renina, estimulantes y activadores de la guanilato ciclase soluble y combinaciones de los mismos. En una realización particular de la invención, se combina un compuesto de la invención con un antagonista de receptor AT<sub>1</sub>, un bloqueante de los canales del calcio, un diurético o una combinación de los mismos, y se utiliza para tratar la hipertensión primaria. En otra realización particular de la invención, se combina un compuesto de la invención con un antagonista de receptor AT<sub>1</sub> y se utiliza para tratar la hipertensión con enfermedad renal acompañante. En la utilización para el tratamiento de la hipertensión resistente, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los inhibidores de la aldosterona sintasa.

Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, la cantidad terapéuticamente eficaz típicamente es la cantidad que resulta suficiente para reducir la resistencia vascular pulmonar. Otros objetivos de la terapia son mejorar la capacidad de ejercicio del paciente. Por ejemplo, en un contexto clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que mejore la capacidad del paciente de caminar confortablemente durante un periodo de 6 minutos (cubriendo una distancia aproximada de 20 a 40 metros). En la utilización para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antagonistas del receptor α-adrenérgico, antagonistas de receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, agonistas del receptor β<sub>2</sub>-adrenérgico, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, anticoagulantes, bloqueantes de los canales del calcio, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de PDE-V, análogos de prostaglandina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y combinaciones de los mismos. En una realización particular de la invención, se combina un compuesto de la invención con un inhibidor de PDE-V o un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

La invención también encuentra utilidad en un método de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, en particular la insuficiencia cardíaca congestiva (incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva tanto sistólica como diastólica), que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que resulta suficiente para reducir la presión arterial y/o mejorar las funciones renales. En un contexto clínico, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser la cantidad que resulta suficiente para mejorar la hemodinámica cardiaca, tal como, por ejemplo, la reducción de la presión de enclavamiento, la presión auricular derecha, la presión de llenado y la resistencia vascular. En una realización, el compuesto se administra en forma de una dosis intravenosa. Al utilizarse para tratar la insuficiencia cardíaca, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los antagonistas de receptor de adenosina, rompedores de producto final de la glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptor AT<sub>1</sub>, antagonistas de receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, antagonistas de doble acción de receptor β-adrenérgico/antagonistas de receptor α, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, inhibidores del enzima conversor de la endotelina (ECE), antagonistas de receptor de endotelina, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas del receptor de eliminación del péptido natriurético, donantes de óxido nítrico, análogos de prostaglandina, inhibidores de PDE-V, activadores y estimuladores de la guanilato ciclase soluble y antagonistas de receptor de vasopresina. En una realización particular de la invención, se combina un compuesto de la invención con un antagonista de aldosterona, un antagonista de receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, un antagonista de receptor AT<sub>1</sub> o un diurético, y se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

#### 50 Diarrea

Como inhibidores de la NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y, de esta manera, dichos compuestos también podrían encontrar utilidad en el tratamiento de la diarrea, incluyendo la diarrea infecciosa y secretora/aciosa. Ver, por ejemplo, Baumer et al., Gut 33:753-758, 1992; Farthing, Digestive Diseases 24:47-58, 2006 y Marçais-Collado, Eur. J. Pharmacol. 144(2):125-132, 1987. En la utilización en el tratamiento de la diarrea, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más agentes antidiarreicos adicionales.

#### 60 Enfermedades renales

Mediante la potenciación de los efectos de los péptidos vasoactivos, tales como los péptidos natriuréticos y la bradiquinina, se espera que los compuestos de la invención mejoren la función renal (ver Chen et al., Circulation 100:2443-2448, 1999; Lipkin et al., Kidney Int. 52:792-801, 1997 y Dussaule et al., Clin. Sci. 84:31-39, 1993) y encuentran utilidad en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades renales. Entre las enfermedades renales de interés particular se incluyen la nefropatía diabética, la enfermedad renal crónica, la proteinuria y particularmente la lesión renal aguda o la insuficiencia renal aguda (ver Sharkovska et al., Clin. Lab. 57:507-515, 2011 y Newaz et

al., Renal Failure 32:384-390, 2010). En la utilización en el tratamiento de la enfermedad renal, el compuesto puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, los antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> y los diuréticos.

5 Terapia preventiva

Mediante la potenciación de los efectos de los péptidos natriuréticos, también se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en la terapia preventiva debido a los efectos antihipertróficos y antifibróticos de los péptidos natriuréticos (ver Potter et al., *Handbook of Experimental Pharmacology* 191:341-366, 2009), por ejemplo en la 10 prevención de la progresión de la insuficiencia cardiaca tras el infarto de miocardio, la prevención de la restenosis vascular tras angioplastia, la prevención del engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos tras operaciones vasculares, la prevención de la aterosclerosis y la prevención de la angiopatía diabética.

15 Glaucoma

Mediante la potenciación de los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles para tratar el glaucoma. Ver, por ejemplo, Diestelhorst et al., *International Ophthalmology* 12:99-101, 1989. En la utilización en el tratamiento del glaucoma, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más agentes antiglaucoma adicionales.

20 Alivio del dolor

Como inhibidores de la NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la degradación de las encefalinas endógenas y, de esta manera, dichos compuestos también podrían encontrar utilidad como analgésicos. 25 Ver, por ejemplo, Roques et al., *Nature* 288:286-288, 1980 y Thanawala et al., *Current Drug Targets* 9:887-894, 2008. En la utilización en el tratamiento del dolor, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más fármacos antinociceptivos adicionales, tales como los inhibidores de la aminopeptidasa N o de la dipeptidil peptidasa III, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, 30 antagonistas del receptor de NMDA, agonistas de receptores de opioides, agonistas del receptor de la serotonina 5-HT<sub>1d</sub> y antidepresivos tricíclicos.

Otras utilidades

Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, también se espera que los compuestos de la invención resulten útiles como agentes antitusivos, así como que encuentren utilidad en el tratamiento de la hipertensión portal 35 asociada a la cirrosis hepática (ver Sansoe et al., *J. Hepatol.* 43:791-798, 2005), al cáncer (ver Vesely, *J. Investigative Med.* 53:360-365, 2005), a la depresión (ver Noble et al., *Exp. Opin. Ther. Targets* 11:145-159, 2007), a los trastornos menstruales, al parto pretérmino, a la preeclampsia, a la endometriosis, a los trastornos reproductores (por ejemplo la infertilidad masculina y femenina, el síndrome del ovario poliquístico y el fracaso de la implantación) y 40 la disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo la disfunción eréctil masculina y el trastorno de excitación sexual femenino. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (ver Pryde et al., *J. Med. Chem.* 49:4409-4424, 2006, que con frecuencia se define como la dificultad o incapacidad del paciente femenino de encontrar satisfacción en la expresión sexual. Lo anterior cubre una diversidad de trastornos sexuales femeninos, incluyendo, a título ilustrativo y no 45 limitativo, el trastorno del deseo sexual hipoactivo, el trastorno de excitación sexual, el trastorno orgásmico y el trastorno del dolor sexual. En la utilización en el tratamiento de dichos trastornos, especialmente la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de los agentes secundarios siguientes: inhibidores de PDE-V, agonistas de la dopamina, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógeno, andrógenos y estrógenos. Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, también se espera que los 50 compuestos de la invención presenten propiedades antiinflamatorias y se espera que presenten utilidad como tales, en particular al utilizarse en combinación con estatinas.

Algunos estudios recientes sugieren que la NEP desempeña un papel en la regulación de la función nerviosa en la diabetes insulino-deficiente y en la obesidad inducida por la dieta. Coppey et al., *Neuropharmacology* 60:259-266, 55 2011. Por lo tanto, debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, también se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en la provisión de protección frente a los daños en los nervios causados por la diabetes o la obesidad inducida por la dieta.

La cantidad del compuesto de la invención administrada por cada dosis o la cantidad total administración cada día 60 puede estar predeterminada o puede determinarse en cada paciente individual tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la severidad de la condición del paciente, la condición bajo tratamiento, la edad, el peso y el estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinético y toxicológico del compuesto y cualesquiera agentes secundarios que se administren, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición médica (tal como la hipertensión) puede iniciarse con una dosis 65 predeterminada o una dosis determinada por el médico responsable del tratamiento y continuará durante el periodo

de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes sometidos a dicho tratamiento típicamente son monitorizados de manera rutinaria para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, pueden utilizarse mediciones de la presión arterial para determinar la eficacia del tratamiento. Son bien conocidos indicadores similares para otras enfermedades y condiciones indicadas en la presente memoria y se encuentran fácilmente disponibles para el médico responsable del tratamiento. El seguimiento continuo por el médico garantizará que se administre la cantidad óptima del compuesto de la invención en cualquier tiempo dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Lo anterior resulta particularmente valioso en el caso de que también se administren agentes secundarios, ya que su selección, dosis y duración de la terapia también puede requerir ajustes. De esta manera, el régimen de tratamiento y el programa de administración pueden adaptarse durante el curso de la terapia de manera que se administre la cantidad mínima de agente activo que muestra la eficacia deseada y, además, que la administración se prolonga sólo durante el tiempo necesario para tratar con éxito la enfermedad o la condición médica.

15 ***Herramientas de investigación***

Debido a que los compuestos de la invención presentan actividad de inhibición del enzima NEP, dichos compuestos también resultan útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar los sistemas o muestras biológicos que presentan un enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades en las que el enzima NEP o sus sustratos peptídicos desempeñan un papel. En dichos estudios puede utilizarse cualquier sistema o muestra biológico adecuado que presente un enzima NEP, que pueden llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*. Entre los sistemas o muestras biológicos representativos adecuados para dichos estudios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos y otros) y similares, siendo los mamíferos de interés particular. Por ejemplo, la actividad del enzima NEP en un mamífero puede inhibirse mediante la administración de una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos utilizando dichos compuestos.

30 En la utilización como herramienta de investigación, un sistema o muestra biológico que comprende un enzima NEP típicamente se pone en contacto con una cantidad inhibidora del enzima NEP de un compuesto de la invención. Tras la exposición del sistema o muestra biológico al compuesto, se determinan los efectos de la inhibición del enzima NEP utilizando procedimientos y equipos convencionales, tal como mediante la medición de la unión de receptores en un ensayo de unión o mediante la medición de cambios mediados por ligandos en un ensayo funcional. La exposición comprende poner en contacto células o tejidos con el compuesto, administrar el compuesto en un mamífero, por ejemplo mediante la administración *i.p.*, *p.o.*, *i.v.*, *s.c.* o inhalada, y otras. Dicha etapa de determinación puede implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar realizar una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre el sistema o muestra biológico utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de actividad enzimática y la medición de cambios mediados por sustratos o productos enzimáticos en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para alcanzar el resultado deseado, es decir, la cantidad inhibidora de enzima NEP. Típicamente, la etapa de determinación implicará determinar los efectos de inhibición del enzima NEP.

45 Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y, de esta manera, también resultan útiles en ensayos de cribado para encontrar, por ejemplo, nuevos compuestos con actividad inhibidora de NEP. De esta manera, se utiliza un compuesto de la invención como estándar en un ensayo que permite la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con compuestos de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que presentan una actividad aproximadamente igual o superior, en caso de presentar alguna actividad. Por ejemplo, los datos de  $pK_i$  para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se compara con los datos de  $pK_i$  para un compuesto de la invención con el fin de identificar aquellos compuestos de ensayo que presentan las propiedades deseadas, por ejemplo compuestos de ensayo que presentan un valor de  $pK_i$  aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, en caso de existir alguno. Dicho aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) y el análisis de los datos de ensayo para identificar compuestos de ensayo de interés. De esta manera, puede evaluarse un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo a fin de proporcionar un primer valor de ensayo, (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención a fin de proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o simultáneamente a la etapa (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Entre los ensayos biológicos ejemplares se incluye un ensayo de inhibición del enzima NEP.

### COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención típicamente se administran en el paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse en el paciente mediante cualquier vía de administración aceptable, incluyendo, aunque sin limitación, las vías de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica), ocular y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, en múltiples dosis cada día (por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día), en una única dosis diaria o en una dosis semanal. Se entenderá que puede utilizarse cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que resulte adecuada para el modo de administración particular, en las composiciones farmacéuticas comentadas en la presente memoria.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea. Al comentar las composiciones, el "compuesto de la invención" también puede denominarse en la presente memoria "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tal como el portador. De esta manera, se entenderá que la expresión "agente activo" incluye compuestos de fórmula I, así como sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. El experto en la materia reconocerá, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como en composiciones en masa, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para la administración múltiple para alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, la composición contendrá entre aproximadamente 0,01% y 95% en peso de activo, incluyendo entre aproximadamente 0,01% y 30% en peso, tal como entre aproximadamente 0,01% y 10% en peso, dependiendo la cantidad real de la formulación misma, de la vía de administración, de la frecuencia de administración y otros. En una realización, una composición adecuada para una forma de administración oral, por ejemplo, puede contener entre aproximadamente 5% y 70% en peso, o entre aproximadamente 10% y 60% en peso de agente activo.

Puede utilizarse cualquier portador o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección del portador o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración utilizado para tratar un paciente particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para una vía particular de administración se encuentra perfectamente comprendida dentro de los conocimientos del experto en la técnica farmacéutica. Además, los portadores o excipientes utilizados en dichas composiciones se encuentran comercialmente disponibles. A título de ilustración adicional, se describen técnicas convencionales de formulación en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); and H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

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

Las composiciones farmacéuticas típicamente se preparan mediante la mezcla o combinación completa e íntima del agente activo con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniformemente combinada que resulta seguidamente puede conformarse o cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos, dispensadores y similares utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas resultan adecuadas para la administración oral. Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, elixires o jarabes y similares, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del agente activo.

- En el caso de que esté destinada a la administración oral en una forma de administración sólida (cápsulas, tabletas, píldoras y similares), la composición típicamente comprenderá el agente activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de administración sólidas pueden comprender además: rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; ligantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de solución, tales como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes y agentes tamponadores.
- También pueden encontrarse presentes en las composiciones farmacéuticas, agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Entre los agentes de recubrimiento ejemplares para tabletas, cápsulas, píldoras y similares se incluyen los utilizados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil-etyl-celulosa, succinato de acetato de hidroxipropil-metil-celulosa y similares. Entre los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables se incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloruro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceites, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares, y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilén-diamina-tetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.
- Las composiciones también pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del agente activo utilizando, a título de ejemplo, hidroxipropil-metil-celulosa en proporciones variables u otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificadores y pueden formularse de manera que liberen el agente activo únicamente, o preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse se incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede encontrarse en forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes anteriormente indicados.
- Entre las formas de administración líquidas adecuadas para la administración oral se incluyen, a título ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de administración líquidas típicamente comprende el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol cetílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo aceites de semilla de algodón, de cacahuate, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y mezclas de los mismos.
- En el caso de que estén destinadas para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden empaquetarse en una forma de administración unitaria. La expresión "forma de administración unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración en un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de administración unitaria pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras y similares.
- En otra realización, las composiciones de la invención resultan adecuadas para la administración inhalada y típicamente se encontrarán en forma de un aerosol o de unos polvos. Dichas composiciones generalmente se administran utilizando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador, polvos secos o inhalados de dosis medidas. Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire a alta velocidad que causa que la composición se pulveriza en forma de una niebla que es arrastrada al interior del tracto respiratorio del paciente.
- Una formulación de nebulizador ejemplar comprende el agente activo disuelto en un portador para formar una solución, o micronizado y combinado con un portador para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvos secos administran el agente activo en forma de unos polvos de flujo libre que son dispersados en el flujo de aire del paciente durante la inspiración. Una formulación de polvos secos ejemplar comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente, tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo utilizando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida ejemplar comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un

- clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Entre los componentes opcionales de dichas formulaciones se incluyen cosolventes, tales como etanol o pentano y surfactantes, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y laurilsulfato sódico. Dichas composiciones se preparan típicamente mediante la adición de hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (en caso de hallarse presente) y el surfactante (en caso de hallarse presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y después se combina con el propelente. Alternativamente, puede prepararse una formulación en suspensión mediante secado por pulverización de un recubrimiento de surfactante sobre partículas micronizadas del agente activo. A continuación, la formulación se carga en un bote de aerosol, que forma una parte del inhalador.
- 10 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo se proporciona en una solución, suspensión o emulsión estéril. Entre los solventes ejemplares para preparar dichas formulaciones se incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácido graso, tales como oleato de etilo y similares. Las formulaciones parenterales pueden contener además uno o más antioxidantes, solubilizadores, estabilizadores, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Los surfactantes, agentes estabilizadores o agentes ajustadores del pH adicionales (ácidos, bases o tampones) y antioxidantes resultan particularmente útiles para proporcionar estabilidad a la formulación, por ejemplo para minimizar o evitar la hidrólisis de los enlaces éster y amida que pueden encontrarse presentes en el compuesto. Dichas formulaciones pueden esterilizarse mediante la utilización de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, la filtración, la irradiación o el calor. En una realización particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como portador farmacéuticamente aceptable. Entre las ciclodextrinas adecuadas se incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades  $\alpha$ -D-glucopiranosa en las posiciones 1,4 como enlaces, tal como en amilasa,  $\beta$ -ciclodextrina o ciclohepta-amilosa. Entre las ciclodextrinas ejemplares se incluyen derivados de ciclodextrina, tales como las hidroxipropil- y sulfobutil-éter ciclodextrinas, tales como la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y sulfobutil-éter de  $\beta$ -ciclodextrina. Entre los tampones ejemplares para dichas formulaciones se incluyen los tampones basados en ácido carboxílico, tales como las soluciones tampón de citrato, lactato y maleato.
- 30 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica utilizando sistemas y excipientes de administración transdérmica. Por ejemplo, el compuesto puede mezclarse con intensificadores de permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcán-2-onas y similares, e incorporarse en un parche o sistema de administración similar. Pueden utilizarse excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en dichas composiciones transdérmicas, si se desea.
- 35 Agentes secundarios
- 40 Los compuestos de la invención pueden resultar útiles como el único tratamiento de una enfermedad o pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. De esta manera, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se coadministran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominados "uno o más agentes secundarios"). Dichos agentes terapéuticos son bien conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen los antagonistas de receptor de adenosina, los antagonistas de receptor  $\alpha$ -adrenérgico, antagonistas de receptor  $\beta_1$ -adrenérgico, agonistas de receptor  $\beta_2$ -adrénergico, antagonista de receptor  $\beta$ -adrenérgico/antagonistas de receptor  $\alpha_1$  de acción dual, rompedores de productos finales de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina y inhibidores de doble acción de enzima conversor de la angiotensina/neprilisina, activadores y estimuladores del enzima conversor de la angiotensina 2, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes anti-diabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípido, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas de receptor AT<sub>1</sub> e inhibidores de antagonista de receptor AT<sub>1</sub>/neprilisina de acción dual y bloqueantes multifuncionales de receptor de angiotensina , antagonistas de receptor de bradiquinina, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores del enzima conversor de la endotelina, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de receptor de estrógeno, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, 55 antagonistas de receptor de eliminación de péptido natriurético, inhibidores de neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de receptor de N-metil D-aspartato, agonistas de receptor de opioide, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas de receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina, bloqueante de los canales del sodio, estimuladores y activadores de la guanilato ciclase soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de receptor de vasopresina y combinaciones de los mismos. En la presente memoria se detallan ejemplos específicos de dichos agentes.
- 60 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. También pueden incluirse tercer, cuarto, etc. agentes activos en la composición. En la terapia de combinación, la

cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad administrada típicamente en la monoterapia.

- 5 Los compuestos de la invención pueden mezclarse típicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contenga ambos agentes, o cada agente puede encontrarse presente en composiciones separadas y diferentes que se administren en el paciente simultáneamente o en tiempos separados. Por ejemplo, puede combinarse un compuesto de la invención con un segundo agente activo utilizando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente realización, los componentes de la composición típicamente se mezclan o se combinan para crear una mezcla física. Seguidamente la mezcla física es administrada en una cantidad terapéuticamente eficaz utilizando cualquiera de las vías indicadas en la presente memoria.
- 10 15 Alternativamente, los agentes activos pueden mantenerse separados y diferentes antes de la administración en el paciente. En la presente realización, los agentes no son mezclados físicamente antes de la administración sino que se administran simultáneamente o en tiempos separados en forma de composiciones separadas. Dichas composiciones pueden empaquetarse por separado o pueden empaquetarse juntas en un kit. Al administrarse en tiempos separados, el agente secundario típicamente se administra menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, entre concurrentemente con la administración del compuesto de la invención y aproximadamente 24 horas después de la dosis. Lo anterior también se denomina administración secuencial. De esta manera, un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral simultánea o secuencialmente con otro agente activo utilizando dos tabletas, una tableta para cada agente activo, en donde secuencial puede significar la administración inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en cierto tiempo predeterminado posterior (por ejemplo una hora después o tres horas después). También se encuentra contemplado que el agente secundario pueda administrarse más de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención. Alternativamente, la combinación puede administrarse por vías de administración diferentes, es decir, una por vía oral y la otra mediante inhalación.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 En una realización, el kit comprende una primera forma de administración que comprende un compuesto de la invención y por lo menos una forma de administración adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios indicados en la presente memoria, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma de administración y la segunda (o tercera, etc.) formas de administración conjuntamente comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición médica en el paciente.
- El agente o agentes secundarios, en caso de incluirse, se encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz, de manera que típicamente se administran en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso al coadministrarse con un compuesto de la invención. El agente secundario puede encontrarse en la forma de una sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etc. farmacéuticamente aceptable. El agente secundario también puede encontrarse en forma de un profármaco, por ejemplo un compuesto que presenta un grupo ácido carboxílico que ha sido esterificado. De esta manera, los agentes secundarios listados en la presente memoria están destinados a incluir la totalidad de dichas formas, y se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse utilizando procedimientos y reactivos convencionales.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de adenosina, ejemplos representativos de entre los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, naxifilina, rolofilina, SLV-320, teofilina y tonapofilina.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor  $\alpha$ -adrenérgico, ejemplos representativos de entre los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un antagonista de receptor  $\beta_1$ -adrenérgico ("bloqueantes  $\beta_1$ "). Entre los bloqueantes  $\beta_1$  representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridine, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol such as metoprolol succinate and metoprolol tartrate, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el antagonista  $\beta_1$  se selecciona de entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol y combinaciones de los mismos. Típicamente, el bloqueante  $\beta_1$  se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 2 y 900 mg por dosis.

- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, ejemplos representativos de entre los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, vilanterol y similares. Típicamente, el agonista  $\beta_2$ -adrenorreceptor se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 0,05 y 500  $\mu$ g por dosis.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un rompedor de producto final de glicación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés), entre los ejemplos de los cuales se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, alagebrio (o ALT-711) y TRC4149.
- En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de aldosterona, entre los ejemplos representativos de los cuales se incluyen, aunque sin limitación, eplerenona, espironolactona y combinaciones de los mismos. Típicamente, el antagonista de aldosterona se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 5 y 300 mg al día.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de aminopeptidasa N o dipeptidil-peptidasa III, entre los ejemplos de los cuales se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, bestatina y PC18 (2-amino-4-metilsulfonilo butanotiol, metionina tiol).
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de enzima conversor de la angiotensina (ACE). Entre los inhibidores de ACE representativos se incluyen, aunque sin limitación, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, saralasin acetato, spirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de ACE se selecciona de entre benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y combinaciones de los mismos. Típicamente, el antagonista de ACE se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 1 y 150 mg al día.
- En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de acción dual de enzima conversor de la angiotensina/neprilisina (ACE/NEP), entre los ejemplos de los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos: AVE-0848 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepín-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto parental; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3(S)-[3-fenil-2(S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepín-1-il]acético); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3R,6S,9aR)-6-[3(S)-metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotiazolo[3,2-a]azepín-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetil)tilio]-3-fenilpropionamido)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepín-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4a,7a(R\*),12b $\beta$ ]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]-benzazepín-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptopmetil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiazolidín-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metanosulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina) y combinaciones de los mismos también pueden incluirse. En una realización particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona de entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat y combinaciones de los mismos.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un activador o estimulador del enzima conversor de la angiotensina 2 (ACE2).
- En una realización, se administran compuestos de la invención en combinación con una vacuna de angiotensina II, entre los ejemplos de los cuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ATR12181 y CYT006-AnQb.
- En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un anticoagulante, entre los ejemplos representativos de los cuales se incluyen, aunque sin limitación, coumarinas, tales como warfarina, heparina e inhibidores de trombina directos, tales como argatrobán, bivalirudina, dabigatran y lepirudina.
- En todavía otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antidiabético. Entre los agentes antidiabéticos representativos se incluyen fármacos inyectables, así como fármacos oralmente eficaces y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de fármacos inyectables se incluyen, aunque sin limitación, insulina y derivados de insulina. Entre los ejemplos de fármacos oralmente eficaces se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, biguanidas, tales como metformina, antagonistas del glucagón, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, tales como acarbosa y miglitol, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), tales como alogliptina, denagliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina; meglitinidas, tales como repaglinida; oxadiazolidindionas; sulfonilureas, tales como clorpropamida, glimepirida, glipizida, glibúrido y tolazamida; tiazolidindionas, tales como pioglitazona y rosiglitazona, y combinaciones de los mismos.
- En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con tratamientos antidiarreicos.

Entre las opciones de tratamiento representativas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las soluciones de rehidratación oral (SRO), loperamida, difenoxilato y subsalicilato de bismuto.

En todavía otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un agente antiglaucoma. Entre los agentes antiglaucoma representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, tales como brimonidina, antagonistas de receptor  $\beta_1$ -adrenérgico;  $\beta_1$ -bloqueantes tópicos, tales como betaxolol, levobunolol y timolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida, brinzolamida o dorzolamida; agonistas colinérgicos, tales como cevimelina y DMXB-anabaseina; compuestos de epinefrina; mitóticos, tales como pilocarpina y análogos de prostaglandina.

En todavía otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antilípido. Entre los agentes antilípido representativos se incluyen, aunque sin limitación, inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, por sus siglas en inglés), tales como anacetrapib, dalcetrapib y torcetrapib; estatinas, tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antitrombótico. Entre los agentes antitrombóticos representativos se incluyen, aunque sin limitación, aspirina, agentes antiplaquetarios, tales como clopidogrel, prasugrel y ticlopidina; heparina y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor AT1, también conocidos como bloqueantes de receptor de tipo 1 de la angiotensina II (ARB, por sus siglas en inglés). Entre los ARB representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, abitesartán, azilsartán (e.g., azilsartán medoxomilo), bencilosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, EXP3174, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, medoximil, milfasartán, olmesartán (por ejemplo, olmesartán medoxomilo), opomisartán, pratosartán, ripisartán, saprisartán, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el ARB se selecciona de entre azilsartan medoxomilo, candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y combinaciones de los mismos. Entre las sales y/o profármacos ejemplares se incluyen candesartán cilexetilo, eprosartán mesilato, sal potásica de losartán y olmesartán medoxomilo. Típicamente, el ARB se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 4 y 600 mg por dosis, con dosis diarias ejemplares comprendidas entre 20 y 320 mg al día.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un agente de acción dual, tal como un inhibidor de antagonista de receptor AT1/neprilisina (ARB/NEP), entre los ejemplos de los cuales se incluyen, aunque sin limitación, los compuestos indicados en el documento nº U.S. 2008/0269305 y nº 2009/0023228, ambos de Allegretti et al., presentados el 23 de abril de 2008, tal como el compuesto ácido 4'-(2-etoxy-4-etyl-5-[(S)-2-mercaptop-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil(-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con bloqueantes de receptor de angiotensina multifuncionales, tal como se indica en Kurtz y Klein, Hypertension Research 32:826-834, 2009.

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueante de los canales del calcio. Entre los bloqueantes representativos de los canales del calcio se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, amlodipina, anipamipina, aranipamipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridilo, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efondipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamilo, verapamilo y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueante de los canales del calcio se selecciona de entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo y combinaciones de los mismos. Típicamente, el bloqueante de los canales del calcio se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 2 y 500 mg por dosis.

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

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético. Entre los diuréticos representativos se incluyen, aunque sin limitación, los inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida y diclorfenamida; los diuréticos del asa, incluyendo derivados de sulfonamida, tales como

acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofemamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamide, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos no sulfonamida, tales como ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxyacético, tales como ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos, tales como manitol; 5 diuréticos controladores del potasio, incluyendo antagonistas de aldosterona, tales como espironolactona e inhibidores del canal de  $\text{Na}^+$ , tales como amilorida y triamtereno; tiazida y diuréticos de tipo tiazida, tales como altiazida, bendrofumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidrofumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida y 10 triclorometiazida y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el diurético se selecciona de entre amilórida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidrofumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno y combinaciones de los mismos. El diurético se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 5 y 50 mg al día, más 15 típicamente entre 6 y 25 mg al día, siendo las dosis comunes de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg al día.

15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor del enzima conversor de la endotelina (ECE, por sus siglas en inglés), entre los ejemplos del cual se incluyen, aunque sin limitación, fosforamidon, CGS 26303 y combinaciones de los mismos.

20 En una realización particular, se administran los compuestos de la invención en combinación con un antagonista de receptor de endotelina. Entre los antagonistas de receptor de endotelina representativos se incluyen, aunque sin limitación, antagonistas selectivos de receptor de endotelina que afectan a los receptores de la endotelina A, tales como avosentán, ambrisentán, atrasentán, BQ-123, clazosentán, darusentán, sitaxentán y zibotentán, y antagonistas 25 de receptor de endotelina duales que afectan a los receptores tanto de la endotelina A como de la endotelina B, tales como bosentán, macitentán y tezosentán.

30 En todavía otra realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con uno o más inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que también son conocidos como estatinas. Entre las estatinas representativas se incluyen, aunque sin limitación, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

35 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la recaptación de monoamina, entre los ejemplos del cual se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, tales como atomoxetina, buproprion y el metabolito del buproprión llamado hidroxibuproprión, maprotilina, reboxetina y viloxazina; inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), tales como citalopram y el metabolito del citalopram llamado desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilo de la fluoxetina llamado norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de la sertralina llamado desmetilsertralina; inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), tales como bicifadina, 40 duloxetina, milnaciprán, nefazodona y venlafaxina, y combinaciones de los mismos.

45 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un relajante muscular, entre los ejemplos del cual se incluyen, aunque sin limitación, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, dflunisal, metaxalona, metocarbamol y combinaciones de los mismos.

50 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un péptido natriurético o análogo, entre los ejemplos del cual se incluyen, aunque sin limitación, carperitida, CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, nesiritida, PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), ularitida, cenderitida y compuestos descritos en Ogawa et al., J.Biol.Chem., 279:28625-31, 2004. Dichos compuestos también se denominan agonistas del receptor A del péptido natriurético (NPR-A, por sus siglas en inglés). En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de eliminación del péptido natriurético (NPR-C), tal como SC-46542, ANFc (4-23) y AP-811 (Veale, Bioorg. Med. Chem. Lett 10:1949-52. 2000). Por ejemplo, AP-811 ha demostrado sinergia en combinación con el inhibidor de NEP, tiorfán (Wegner, Clin. Exper. Hypert. 17:861-876, 1995).

55 En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la neprilisina (NEP). Entre los inhibidores de NEP representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos: AHU-377; candoxatrilato; candoxatrilat; dexecadotriilo (bencil-éster de (+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (bencil-éster de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclodécán-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados de ácido 3-(1-carbamoi ciclohexil)propiónico descritos en el documento nº WO 2006/027680, de Hepworth et al., (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotriilo; fosforamidon; retrotiorfán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetyl)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfín; SCH-42495 (etil-éster de N-[2(S)-(acetilsulfanilmetyl)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); espinorfín; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-

fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]heptanoico); tiorfán y su profármaco racecadotriolo; UK-69578 (ácido cis-4-[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico); UK-447.841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoi]-ciclopentilmetil{-4-metoxibutírico}); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoi]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y etil-éster de ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (documento nº WO 2007/056546); daglutriilo [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentán-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-acético] descrito en el documento nº WO 2007/106708, de Khder et al., (Novartis AG) y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP se selecciona de entre AHU-377, candoxatril, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidón, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfán y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de NEP es un compuesto, tal como daglutriilo o CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1H-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico), que presentan actividad tanto como inhibidores del enzima conversor de endotelina (ECE) como de NEP. También pueden utilizarse otros compuestos de acción dual ECE/NEP. El inhibidor de NEP se administra en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 20 y 800 mg al día, con dosis diarias típicas de entre 50 y 700 mg al día, más comúnmente de 100 a 600 o de 100 a 300 mg al día.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un donante de óxido nítrico, entre los ejemplos del cual se incluyen, aunque sin limitación, nicorandilo, nitratos orgánicos, tales como tetranitrato de pentaeritritol y sidnoniminas, tales como linsidomina y molsidomina.

En todavía otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Entre los AINE representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acemetacina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, alopixprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilón, broperamol, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclozílico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona de entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y combinaciones de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de N-metil D-aspartato (NMDA), entre los ejemplos del cual se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, amantadina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, quetamina, quetobemidona, memantina, metadona, etc.

En todavía otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de opioide (también denominado analgésico opioide). Entre los agonistas de receptor de opioide se incluyen, aunque sin limitación, buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfano, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el agonista de receptor de opioide se selecciona de entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol y combinaciones de los mismos.

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE-V. Entre los inhibidores de PDE-V representativos se incluyen, aunque sin limitación, avanafil, Iodenafil, mirodenafil, sildenafil (Revatio®), tadalafilo (Adcirca®),, vardenafil (Levitra®), y udenafil.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un análogo de prostaglandina (también denominado prostanoide o análogo de prostaciclina). Entre los análogos de prostaglandina representativos se incluyen, aunque sin limitación, beraprost sodio, bimatoprost, epoprostenol, iloprost, latanoprost, tafluprost, travoprost y treprostínilo, resultando de particular interés, bimatoprost, latanoprost y tafluprost.

En todavía otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de prostaglandina, entre los ejemplos del cual se incluyen, aunque sin limitación, bimatoprost, latanoprost, travoprost, etc.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de renina, entre los ejemplos del cual se incluyen, aunque sin limitación, aliskirén, enalkirén, remikirén y combinaciones de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor selectivo de recaptación de la serotonina (ISRS). Entre los ISRS representativos se incluyen, aunque sin limitación, citalopram y

el metabolito del citalopram llamado desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilo de la fluoxetina llamado norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de la sertralina llamado desmetilsertralina y combinaciones de los mismos.

5 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de la serotonina 5-HT<sub>1D</sub>, entre los ejemplos del cual se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, triptanos, tales como almotriptán, avitriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán.

10 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de los canales de sodio, entre los ejemplos del cual se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína y combinaciones de los mismos.

15 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un estimulador o activador de la guanilato ciclasa soluble, entre los ejemplos de los cuales se incluyen, aunque sin limitación, ataciguat, riociguat y combinaciones de los mismos.

20 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antidepresivo tricíclico (TCA), entre los ejemplos del cual se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, amitriptilina, amitriptilinóxido, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, doxepina, imipramina, imipraminóxido, lofepramina, melitraceno, metapramina, nitroxazepina, nortriptilina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptilina, quinupramina y combinaciones de los mismos.

25 En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de vasopresina, entre los ejemplos del cual se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, conivaptán y tolvaptán.

30 Los agentes terapéuticos secundarios combinados también pueden resultar útiles en una terapia de combinación adicional con compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden combinarse con un diurético y un ARB o un bloqueante de los canales del calcio y un ARB o un diurético y un inhibidor de ACE, o un bloqueante de los canales del calcio y una estatina. Entre los ejemplos específicos se incluye una combinación del inhibidor de la ACE llamado enalapril (en la forma de sal maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializó bajo la marca Vaseretic<sup>®</sup>, o una combinación del bloqueante de los canales del calcio. Amlodipina (en la forma de sal besilato) y el ARB olmesartán (en la forma de profármaco medoxomilo) o una combinación de un bloqueante de los canales del calcio y una estatina, la totalidad de los cuales también puede utilizarse con los compuestos de la invención. Otros agentes terapéuticos, tales como los agonistas de receptor α<sub>2</sub>-adrenérgico y los antagonistas de receptor de vasopresina, también pueden resultar útiles en la terapia de combinación. Entre los agonistas de receptor α<sub>2</sub>-adrenérgico ejemplares se incluyen clonidina, dexmedetomidina y guanfacina.

40 Las formulaciones siguientes ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

45 Cápsulas de gelatina dura ejemplares para la administración oral

Se mezclaron por completo un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa seca mediante pulverización y 10 g de estearato de magnesio. A continuación, la composición resultante se cargó en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Alternativamente, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcló por completo con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). A continuación, se pasó la mezcla por un tamiz U.S. de malla del nº 45 y se cargó en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición en cada cápsula).

50 Alternativamente, se mezcló por completo un compuesto de la invención (30 g), un agente secundario (20 g), 440 g de lactosa seca mediante pulverización y 10 g de estearato de magnesio y se procesaron tal como se ha indicado anteriormente.

55 Formulación ejemplar de cápsula de gelatina para la administración oral

Se mezcló por completo un compuesto de la invención (100 mg) con monooleato de polioxietilén-sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). A continuación, la mezcla se cargó en cápsulas de gelatina (400 mg de composición por cápsula). Alternativamente, se mezclaron por completo un compuesto de la invención (70 mg) y un agente secundario (30 mg) con monooleato de polioxietilén sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) y la mezcla resultante se cargó en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

60 Alternativamente, se mezcló por completo un compuesto de la invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103, 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). A continuación, la mezcla se cargó en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, blanca, opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación ejemplar de tableta para la administración oral

Se pasó un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) por un tamiz US de malla del nº 20 y se mezcló por completo. Los gránulos producidos de esta manera se secaron a 50-60°C y se

5 pasaron por un tamiz US de malla del nº 16. Una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como solución al 10% en agua estéril) se mezcló con carboximetil-almidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg) y dicha mezcla seguidamente se pasó por un tamiz US de malla del nº 16. A continuación, se añadieron a los gránulos carboximetil-almidón sódico, estearato de magnesio y talco. Tras la mezcla, la mezcla se comprimió en una tableteadora, proporcionando una tableta que pesaba 100 mg.

10 Alternativamente, se mezcló por completo un compuesto de la invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). A continuación, la mezcla se comprimió para formar tabletas (665mg de composición por tableta).

15 Alternativamente, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcló por completo con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). A continuación, la mezcla se comprimió para formar tabletas monoranuradas (600 mg de composición por tableta).

20 Alternativamente, un compuesto de la invención (100 mg) se mezcló por completo con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se secó y se molió hasta formar unos polvos finos. A continuación, se mezcló celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) y con la formulación de gelatina, se granuló y la mezcla resultante se comprimió para formar tabletas (100 mg del compuesto de la invención por tableta).

25 Formulación ejemplar de suspensión para la administración oral

Se mezclaron los ingredientes siguientes para formar una suspensión que contenía 100 mg del compuesto de la invención por cada 10 ml de suspensión.

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum® K (silicato de aluminio y magnesio)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Aqua destilada	c.s. para 100 ml

30 Formulación líquida ejemplar para la administración oral

Una formulación líquida adecuada es una con un tampón basado en ácido carboxílico, tal como las soluciones

35 tampón de citrato, lactato y maleato. Por ejemplo, se mezcla un compuesto de la invención (que puede premezclarse con DMSO) con un tampón de citrato amónico 100 mM y ajustar el pH a 5 o se mezcla por completo con una solución de ácido cítrico 100 mM y se ajusta el pH a 2. Dichas soluciones pueden incluir además un excipiente solubilizador, tal como una ciclodextrina, por ejemplo la solución puede incluir hidroxipropil-β-ciclodextrina al 10% en peso.

40 Entre otras formulaciones adecuadas se incluyen una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> con o sin ciclodextrina.

Formulación ejemplar inyectable para la administración mediante inyección

45 Se mezcló un compuesto de la invención (0,2 g) con solución tampón de acetato sódico 0,4 M. Se ajustó el pH de la solución resultante a 4 utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido sódico acuoso 0,5 N, según resultase necesario, y después se añadió suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtró estéril (0,22 micrómetros), proporcionando una solución estéril adecuada para la administración mediante inyección.

50 Composiciones ejemplares para la administración mediante inhalación

Se micronizó un compuesto de la invención (0,2 mg) y después se mezcló con lactosa (25 mg). Dicha mezcla combinada seguidamente se cargó en un cartucho para inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administró utilizando un inhalador de polvos secos, por ejemplo.

Alternativamente, se dispersa un compuesto micronizado de la invención (10 g) en una solución preparada mediante la disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca mediante pulverización y después se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas con un diámetro medio inferior a aproximadamente 1,5  $\mu$ m. A continuación, la composición micronizada se carga en

5 cartuchos inhaladores de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 10  $\mu$ g y aproximadamente 500  $\mu$ g del compuesto de la invención por dosis al administrarla mediante el inhalador.

10 Alternativamente, se disuelve un compuesto de la invención (25 mg) en solución salina isotónica tamponada con fosfato (pH 5) (125 ml). Se agitó la mezcla y se sonicó hasta la disolución del compuesto. Se comprobó el pH de la solución y se ajustó, en caso necesario, a pH 5 mediante la adición lenta de solución acuosa 1 N de NaOH. Se administró la solución utilizando un dispositivo nebulizador que proporcionaba entre aproximadamente 10  $\mu$ g y aproximadamente 500  $\mu$ g del compuesto de la invención en cada dosis.

## 15 EJEMPLOS

Las Preparaciones y Ejemplos a continuación se proporcionan con el fin de ilustrar realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, dichas realizaciones no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno a menos que se indique específicamente. Las abreviaturas siguientes presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario, y cualesquiera otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria y no definidas presentan su significado estándar generalmente aceptado.

AcOH	ácido acético
Cbz	carbobencíloxi (-C(O)O-bencilo)
DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
Dnp	2,4-dinitrofenilo
EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N"-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazín-etanosulfónico
HOEt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
Mca	(7-metoxicoumarín-4-il)acilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

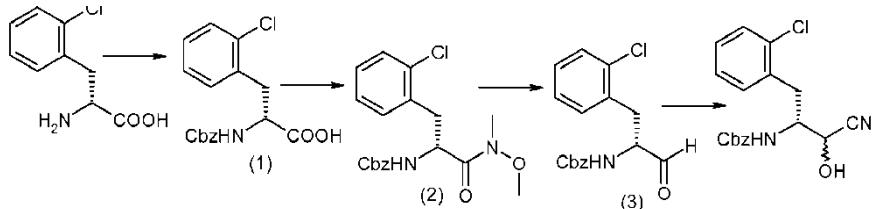
25 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materias primas y solventes, fueron obtenidos de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Häen y similares) y se utilizaron sin purificación adicional.

30 Las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. Se realizó un seguimiento del proceso de las reacciones mediante cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (HPLC anal. y espectrometría de masas, los detalles de los cuales se proporcionan en ejemplos específicos. Los solventes utilizados en la HPLC analítica son los siguientes: el solvente A era 98% H<sub>2</sub>O/2% MeCN/1,0 ml/l de TFA; el solvente B era 90% MeCN/10% H<sub>2</sub>O/1,0 ml/l de TFA.

35 Las reacciones se realizaron tal como se indica específicamente en cada preparación, por ejemplo comúnmente se purificaron las mezclas de reacción mediante extracción y otros métodos de purificación, tales como la cristalización dependiente de la temperatura y dependiente del solvente, y la precipitación. Además, se purificaron rutinariamente mezclas de reacción mediante HPLC preparativa, típicamente utilizando rellenos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones se midió típicamente mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM). La caracterización de los isómeros se llevó a cabo mediante espectroscopía de efecto nuclear Overhauser (ENO). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente mediante espectrometría de masas y RMN-<sup>1</sup>H. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en solvente deuterado (CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub> o DMSO-d<sub>6</sub>) y se adquirieron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) bajo condiciones de observación estándares. La identificación mediante espectrometría de masas de los compuestos se llevó a cabo típicamente utilizando un método de ionización mediante electropulverización (EM-IEP) con un instrumento modelo API 150 EX de Applied Biosystems (Foster City, CA) o con un instrumento de CL/EMD modelo 1200 de Agilent (Palo Alto, CA).

Preparación 1:Bencil-éster de ácido [(R)-1-(2-cloro-bencil)-2-ciano-2-hidroxi-ethyl]-carbámico

5



A una suspensión de ácido (R)-2-amino-3-(2-cloro-fenil)-propiónico (100,0 g, 0,5 moles) en agua (1 l) se añadió gota a gota NaOH acuosa 4 N (125 ml) a 0°C. A continuación, se añadió en una porción una solución de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (125,0 g, 0,5 moles) en acetona (300 ml). Se mantuvo el pH de la mezcla a 8~9 mediante la adición de solución acuosa 3 N de NaOH. Tras agitar la mezcla durante 4 horas, se ajustó el pH a 1 con HCl 6 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x500 ml). Los extractos agrupados se lavaron con HCl 1 N (2x500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron, rindiendo el compuesto (1) en forma de un sólido blanco (155,0 g).

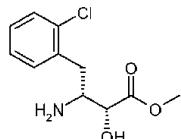
10 A una solución de compuesto (1) (80,0 g, 240 µmoles) en DCM (500 ml) se añadió EDCI (50,6 g, 264 µmoles), HOBT (35,6 g, 264 µmoles), hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (51,5 g, 528 µmoles) y trietilamina (111 ml, 790 µmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se lavó con HCl 2 N (3x500 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x500 ml), respectivamente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, rindiendo el compuesto (2) en forma de un aceite amarillo (71,0 g).

15 A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (7,2 g, 188 µmoles) en THF (800 ml) se añadió gota a gota una solución de compuesto (2) (71,0 g, 188 µmoles) en THF (200 ml) a -20°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 2 horas. A continuación, la reacción se desactivó cuidadosamente con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x600 ml) y los extractos agrupados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron, rindiendo el compuesto (3) (59,0 g), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

20 A una solución de compuesto (3) (59,0 g, 188 µmoles) en THF (500 ml) se añadió NaHSO<sub>3</sub> acuoso (19,5 g en 500 ml de agua) y la mezcla se agitó a 0°C durante la noche. Se añadió NaCN (9,2 g, 188 µmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x500 ml) y los extractos agrupados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron, rindiendo el compuesto del título (64,0 g), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Preparación 2

35

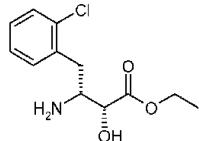
Metil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico

40 Una mezcla de bencil-éster de ácido [(R)-1-(2-cloro-bencil)-2-ciano-2-hidroxi-ethyl]-carbámico (55,0 g, 157 µmoles) en dioxano (300 ml) y HCl 6 N (300 ml) se calentó bajo refluo durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una solución de HCl 3 N-MeOH. La mezcla resultante se sometió a refluo durante 4 horas y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se introdujo el residuo en EtOAc (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (500 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, proporcionando una mezcla del compuesto del título y su isómero (R,S), que se sometió a cromatografía de columna flash (DCM:MeOH=100:1 a 50:1), rindiendo el compuesto del título (8,1 g).

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

Preparación 3Etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico

5

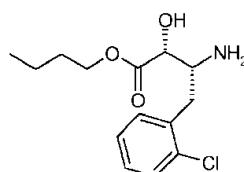


Una mezcla de bencil-éster de ácido [(R)-1-(2-cloro-bencil)-2-ciano-2-hidroxi-etyl]-carbámico (64,0 g, 188 µmoles) en dioxano (300 ml) y HCl 6 N (300 ml) se calentó bajo reflujo durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una solución de HCl 3 N-EtOH. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se introdujo el residuo en EtOAc (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (500 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, proporcionando una mezcla del compuesto del título y su isómero (R,S), que se sometió a cromatografía de columna flash (DCM:MeOH=100:1 a 50:1), rindiendo el compuesto del título (9,7 g).

15

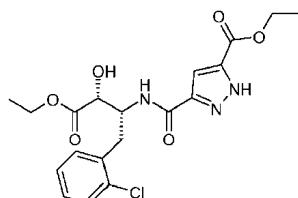
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,25 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 2,97 (d, J= 10,8 Hz, 1H), 2,74 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,06 (br s, 2H), 1,35 (t, J= 7,1 Hz, 3H). EM (m/z): 258 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Preparación 4Butil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico

25 Se agrupó etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico (100 mg, 0,4 mmoles) con 1-butanol (5 ml) y HCl concentrado (1 ml) y se calentó a 70°C durante 24 horas. Se eliminó el exceso de solvente, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal HCl.

30

Preparación 5Etil-éster de ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-clorobencil)-2-eticocarbonil-2-hidroxietilcarbamoyl]-2H-pirazol-3-carboxílico

35

Se agruparon metil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico (735 mg, 3,0 mmoles, 1,0 eq.), HATU (1,2 g, 3,2 mmoles, 1,0 eq.) y ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (0,5 g, 3,2 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó. Se añadió DIPEA (2 ml, 4,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con HCl 1 N (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml).

40

Se retuvo la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro durante 10 minutos antes de la filtración. A continuación, el producto se secó al vacío. Se disolvió el producto en EtOH absoluto (100 ml) y se añadió HCl concentrado 81 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con HCl 1 N (100 ml), seguido de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). Se conservó la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro durante 10 minutos antes de la filtración y se secó al vacío, rindiendo el compuesto del título (750 mg).

45

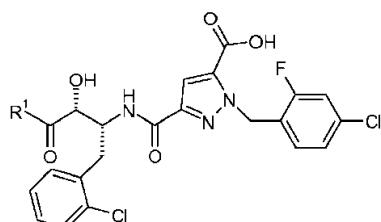
Preparación alternativa

50 Se agruparon etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico (1,0 g, 3,9 mmoles, 1,0 eq.), HATU (1,5 g, 3,9 mmoles, 1,0 eq.) y ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (0,6 g, 3,9 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se

agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (3,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora y seguidamente se secó bajo vacío. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con HCl 1 N (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). Se retuvo la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico durante 10 minutos antes de la filtración y el secado bajo vacío. A continuación, el producto se trató con HCl 1,25 M en EtOH (20 ml), se calentó a 100°C durante la noche y después se sometió a vacío hasta la sequedad. A continuación, el producto se purificó mediante cromatografía flash (0-75% de EtOAc/hexanos), rindiendo el compuesto del título (1,1 g).

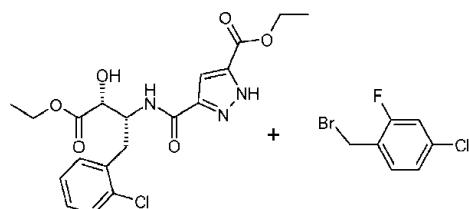
EJEMPLO 1

10



Ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-ethylcarbamoyl]-2-(4-cloro-2-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup>=OH)

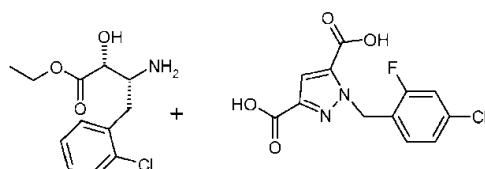
15



Se disolvió etil-éster de ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-chlorobencil)-2-ethoxycarbonyl-2-hidroxiethylcarbamoyl]-2H-pirazol-3-carboxílico (50,0 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50,0 mg, 0,4 mmoles, 3,0 eq.) y bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo (30,0 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con NaCl acuoso saturado (3x50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se sometió a vacío hasta la sequedad. A continuación, el material en bruto se disolvió en EtOH y se añadieron suficientes equivalentes de NaOH 10 N para que la solución fuese básica. Seguidamente la solución se calentó a 80°C añadiendo más base según se requiriese para facilitar la desprotección. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 N (100 ml), seguido de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). La mezcla se sometió a vacío hasta la sequedad, se introdujo nuevamente en EtOAc (100 ml) y se lavó nuevamente con solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). Se retuvo la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico durante 10 minutos antes de la filtración y el secado bajo vacío. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (23 mg, pureza de 95%). MS m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 510,06; observado: 510,0.

Ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-chlorobencil)-2-ethoxycarbonyl-2-hidroxi-ethylcarbamoyl]-2-(4-cloro-2-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup>=-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

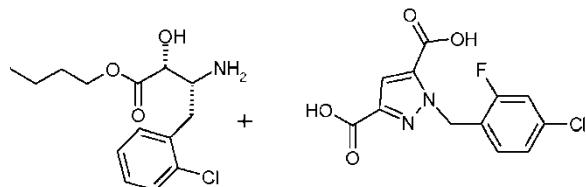
35



Se disolvió etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico (43,1 mg, 167 µmoles, 1,0 eq.), ácido 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (50 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq.) y HATU (63,6 mg, 167 µmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (58,3 µl, 2,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El producto se sometió a vacío hasta la sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente de MeCN de 10% a 70%), rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (72 mg, pureza de 95%). MS m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 538,09; observado: 538,4.

45

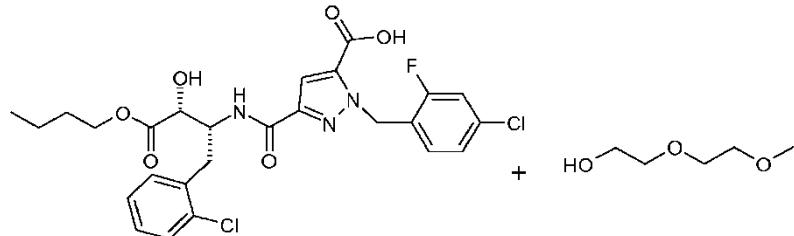
Ácido 5-[(1*R*,2*R*)-2-butoxicarbonil-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-étilcarbamoil]-2-(4-cloro-2-fluorobencil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)



5 Se disolvió butil-éster de ácido (2*R*,3*R*)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico (sal HCl, 270 mg, 837 µmoles, 1,0 eq.), ácido 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxílico (250 mg, 840 µmoles, 1,0 eq.) y HATU (318 mg, 837 µmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (437 µl, 3,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El producto se sometió a vacío hasta la sequedad y se purificó mediante 10 chromatografía de fase inversa (gradiente de MeCN de 10% a 70%), rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (164 mg, pureza de 98%). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 566,12; observado: 566,4.

Ácido 5-[(1*R*,2*R*)-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxicarbonil]-étilcarbamoil]-2-(4-cloro-2-fluorobencil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup> = -O[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

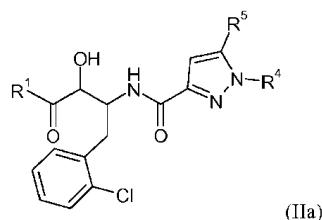
15



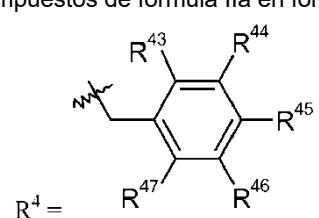
20 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (400 µl) a una solución de 2-(2-metoxietoxi)etanol (10 ml). Se añadieron 5 ml de dicha solución a ácido 5-[(1*R*,2*R*)-2-butoxicarbonil-1-(2-clorobencil)-2-hidroxi-étilcarbamoil]-2-(4-cloro-2-fluorobencil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico (60 mg, 0,1 mmoles) y se calentó a 30°C durante 2 horas. A continuación, el producto se sometió a vacío hasta la sequedad y se purificó mediante chromatografía de fase inversa (gradiente de MeCN de 10% a 70%), rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (55 mg, pureza de 95%). MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 612,12; observado: 612,2.

25

EJEMPLO 2



30 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente memoria y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IIa en forma de sales de TFA:



35 y R<sup>5</sup> = -COOH

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>43</sup>	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	Fórmula	EM m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
								calc.	observado
1	OH	H	H	Cl	H	H	calculado para C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	492,07	492,0
2	OH	F	H	Cl	H	F	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	528,05	528,3
3	OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	F	H	Cl	H	F	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	556,08	556,2
4	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	F	H	Cl	H	F	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	584,11	584,2
5	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	F	H	Cl	H	F	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	586,09	586,2
6	O[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O] <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	F	H	Cl	H	F	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	630,11	630,2
7	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S O <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	Cl	H	F	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S	634,06	634,4
8		F	H	Cl	H	F	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	640,06	640,2
9	OH	H	SF <sub>3</sub>	Cl	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	592,02	592,0
10	OH	H	Cl	H	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	492,07	492,0
11	OH	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	488,11	488,0
12	OH	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	560,05	560,0
13	OH	H	OCF <sub>3</sub>	Cl	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	576,05	576,0
14	OH	F	Cl	H	H	F	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	528,05	528,0
15	OH	Cl	H	H	F	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	510,06	510,0
16	OH	H	Cl	H	F	H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	510,06	510,0
17	OH	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	F	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	540,07	540,0
18	OH	H	CF <sub>3</sub>	Cl	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	560,05	560,0
19	OH	Cl	H	H	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	492,07	492,0
20	OH	H	H	F	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> CIFN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	476,09	476,0
21	OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	488,11	488,0
22	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	544,18	544,4
23	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	546,16	546,2
24	O[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O] <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	590,18	590,4
25	OH	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> CIF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	526,09	526,4
26	OH	H	H	O-CHF <sub>2</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	524,10	524,4
27	OH	F	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	524,10	524,6
28	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	F	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	580,16	580,4
29		F	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	636,11	636,2
30	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	F	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	582,14	582,2
31	O[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O] <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	F	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	626,16	626,4
32	OH	F	H	OCH <sub>3</sub>	H	F	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	524,10	524,4
33	OH	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> CIF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	542,09	542,2
34	OH	H	F	OCH <sub>3</sub>	F	H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	524,10	524,4
35	OH	F	F	OCH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> CIF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	560,08	560,2
36	OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	F	F	OCH <sub>3</sub>	F	F	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> CIF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	588,11	588,2
37	OH	H	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> CIFN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	506,11	506,2
38	OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	F	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> CIFN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	534,14	534,2
39	OH	H	F	OCF <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> CIF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	560,08	560,2
40	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	472,12	472,2
41	OH	H	H	-Br,	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> BrCIN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	536,01	537,0
42	OH	F	H	F	H	F	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> CIF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	512,08	512,6
43	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	486,14	486,6
44	OH	F	H	H	H	F	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> CIF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	494,09	494,4

1. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 2. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

- 5 3. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-eticarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 4. ácido 5-[(1R,2R)-2-butoxicarbonil-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 5. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-(2-metoxi-eticarbonil)-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

6. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxicarbonil]-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
7. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-Cloro-bencil)-2-hidroxi-2-(2-methanesulfonyl-etoxicarbonil)-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
8. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
9. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-3-trifluorometilsulfanyl-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
10. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-cloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
11. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
12. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-2-trifluorometil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
15. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-3-trifluorometoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
14. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
15. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
20. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-cloro-5-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
17. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
25. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
19. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2-cloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
20. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
21. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
22. ácido 5-[(1R,2R)-2-butoxicarbonil-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
35. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxicarbonil)-etilcarbamoil]-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
24. 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxicarbonil]-etilcarbamoil]-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
25. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-trifluorometil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
40. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-difluorometoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
27. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
45. ácido 5-[(1R,2R)-2-butoxicarbonil-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
29. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-etilcarbamoil]-2-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
30. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxicarbonil)-etilcarbamoil]-2-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
31. 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxicarbonil]-etilcarbamoil]-2-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
32. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
55. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
34. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
35. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
60. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
36. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
37. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico
65. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-etoxicarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

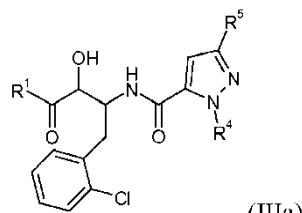
39. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 40. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(4-metil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 5 41. ácido 2-(4-bromo-bencil)-5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxietilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico  
 42. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,4,6-trifluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 10 43. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,6-dimetil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 44. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-(2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	EM m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calc.	observado
45	OH	H	COOH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	368,06	368,0
46	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	COOH	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	396,09	396,6
47	OH	H		C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	457,12	457,0
48	OH	H		C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	434,06	435,0
49	OH	H		C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	476,13	476,0
50	OH	H		C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	416,09	416,2
51	OH	H		C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	402,09	402,0
52	OH	H		C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	390,08	390,0
53	OH	H		C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	450,11	450,0
54	OH	H		C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	395,10	395,0
55	OH	H		C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	437,12	437,0
56	OH	H		C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	437,15	437,2
57	OH	H		C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	477,07	477,0
58	OH	CH <sub>3</sub>		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	414,11	414,0
59	OH		COOH	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	472,12	472,4
60	OH		COOH	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	472,12	472,4
61	OH		COOH	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	463,09	463,4
62	OH		COOH	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	504,12	504,2

63	OH			C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	578,01	579,0
64	OH			C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	578,01	579,0
65	OH		H	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	480,11	480,2
66	OH		H	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	462,12	462,4
67	OH		OH	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	482,06	483,2
68	OH		OH	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	496,10	496,4
69	OH		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	572,15	572,4
70	OH		-C(O)CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	486,14	486,6
71	OH		-C(O)CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	558,10	558,2
72	OH		-C(O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	503,14	503,0
73	OH		-C(O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	515,16	516,0
74	OH	-CH <sub>2</sub> -COOH		C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	526,03	526,4

45. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico  
 46. ácido 5-[(1R,2R)-1-(2-cloro-bencil)-2-eticocarbonil-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico  
 47. ácido (2R,3R)-3-{{[5-(3-acetilamino-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 48. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-{{[5-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-butírico  
 49. ácido (2R,3R)-3-{{[5-bifenil-4-il-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 50. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-{{[5-(2-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico

51. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[(5-pirazín-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico  
 52. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 53. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[(5-naftalén-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico  
 54. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-dimetilcarbamoil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 55. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[(5-(morfolín-4-carbonil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico  
 56. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[(5-(isobutil-metil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico  
 57. ácido (2R,3R)-3-[(5-(2-cloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 58. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico  
 59. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etylcarbamoil]-2-phenetil-2H-pirazol-3-carboxílico  
 60. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etylcarbamoil]-2-(1-fenil-etyl)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 61. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etylcarbamoil]-2-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 62. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-etylcarbamoil]-2-(2-etoxi-pyrimidin-5-ilmetil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 63. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-(2-cloro-fenil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 64. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-(2-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 65. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 66. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2-fluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 67. ácido (2R,3R)-3-[(1-(4-cloro-2-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 68. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 69. ácido (2R,3R)-3-[(5-butil-1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 70. ácido (2R,3R)-3-[(5-acetil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 71. ácido (2R,3R)-3-[(5-acetil-1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 72. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-dimetilcarbamoil-1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 73. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-dimetilcarbamoil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 74. ácido (2R,3R)-3-[(1-carboximetil-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico

EJEMPLO 3

40

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente memoria y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IIIa en forma de sales de TFA:

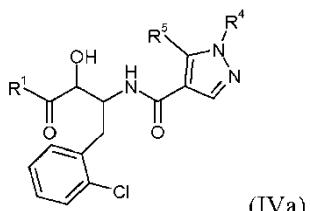
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	EM m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calc.	observado
1	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	380,13	380,0
2	OH	H		C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> CIF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	468,09	468,0
3	OH	H		C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> CIFN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	418,09	418,0
4	OH	H		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	430,11	430,0

						
5	OH	H		-C(O)CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	366,08
6	OH			-C(O)CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	558,10
7	OH	H			C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	468,02
8	OH	H			C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	468,02

1. ácido (2R,3R)-3-[(5-butil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 2. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[(5-(2-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico  
 3. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 4. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-[(5-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico  
 5. ácido (2R,3R)-3-[(5-acetil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 6. ácido (2R,3R)-3-[(5-acetil-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-butírico  
 7. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-(2,5-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico  
 8. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(5-(2,4-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico

#### EJEMPLO 4

15



Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente memoria y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IVa en forma de sales de TFA:

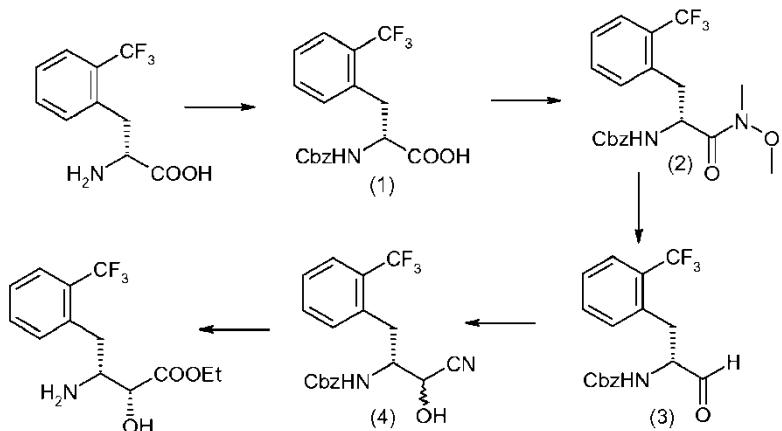
20

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	EM m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calc.	observado
1	OH		H	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	480,11	480,2

1. ácido (2R,3R)-4-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-hidroxi-butírico

#### 25 Preparación 6

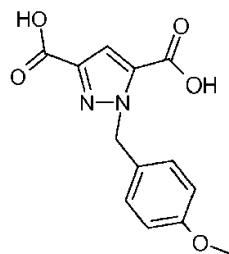
Etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico



- 5 A una suspensión de ácido (R)-2-amino-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico (25,0 g, 107 µmoles) en agua (230 ml) se añadió gota a gota solución acuosa 4 N de NaOH (25 ml) a 0°C. A continuación, se añadió una solución de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (26,8 g, 107 µmoles) en acetona (100 ml) de una vez. Se mantuvo el pH de la mezcla a 8~9 mediante la adición de solución acuosa 3 N de NaOH. Tras agitar la mezcla durante 4 horas, se ajustó el pH a 1 con HCl 6 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Los extractos agrupados se lavaron con HCl 1 N (2x200 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentraron, rindiendo el compuesto (1) en forma de un sólido blanco (35,0 g).
- 10 A una solución de compuesto (1) (35,0 g, 95 µmoles) en DCM (300 ml) se añadió EDCI (20,0 g, 104 µmoles), HOBr (14,0 g, 104 µmoles), hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (20,0 g, 208 µmoles) y trietilamina (33,0 g, 312 µmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se lavó con HCl 2 N (3x250 ml) y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x200 ml), respectivamente. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentró, rindiendo el compuesto (2) (35,0 g).
- 15 A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (3,3 g, 85 µmoles) en THF (300 ml) se añadió gota a gota una solución de compuesto (2) (35,0 g, 85 µmoles) en THF (150 ml) a -20°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 2,5 horas. A continuación, la reacción se desactivó cuidadosamente con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x300 ml) y los extractos agrupados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentraron, rindiendo el compuesto (3) (29,8 g), que se utilizó directamente sin purificación adicional.
- 20 A una solución de compuesto (3) (29,8 g, 85 µmoles) en THF (250 ml) se añadió NaHSO<sub>3</sub> acuoso (8,84 g en 250 ml de agua) y la mezcla se agitó a 0°C durante la noche. Se añadió NaCN (4,2 g, 85 µmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x300 ml) y los extractos agrupados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentraron, rindiendo el compuesto (4) (32,1 g, cuantitativo), que se utilizó directamente sin purificación adicional.
- 25 A una mezcla de compuesto (4) (32,1 g, 85 µmoles) en dioxano (200 ml) y HCl 6 N (200 ml) se calentó bajo refluxo durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una solución de HCl 3 N-EtOH. La mezcla resultante se sometió a refluxo durante la noche y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se introdujo el residuo en EtOAc (300 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (300 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentró, proporcionando una mezcla del compuesto del título y su isómero (R,S), que se sometió a chromatografía de columna flash (DCM:MeOH=100:1 a 50:1), rindiendo el compuesto del título (6,0 g).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,68 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 4,31 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,00 (dd, *J*= 2,4, 14,4 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,37 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), EM (m/z): 292 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35

40 Preparación 7

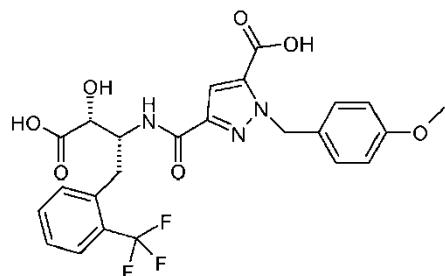
Ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico



- 5 Se disolvió 3,5-pirazoldicarboxilato de dietilo (400 mg, 1,9 mmoles, 1,0 eq.) y  $K_2CO_3$  (391 mg, 2,8 mmoles, 1,5 eq.) en DMF (1,50 ml) bajo agitación. Se añadió cloruro de p-metoxibencilo (295 mg, 1,9 mmoles, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fracciones orgánicas y se lavaron con agua (20 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (20 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ . Se eliminó el solvente, rindiendo un aceite transparente, que se purificó mediante cromatografía flash (0% a 40% de EtOAc/hexanos durante 20 minutos). Se agruparon las fracciones y se evaporó el solvente. Se añadió THF (7 ml) y solución acuosa 2 M de NaOH (3,8 ml, 4,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó a pH~4 con HCl 1 N. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó bajo vacío, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco. (440 mg).

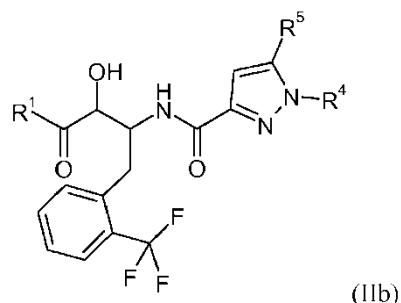
EJEMPLO 5

- 15 Ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-2-hidroxi-1-(2-trifluorometilbencil)-etilcarbamoil]-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-carboxílico



- 20 Se disolvió ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (63,8 mg, 231 µmoles, 1,0 eq.), HATU (88 mg, 230 µmoles, 1,0 eq.) y etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico (67,3 mg, 231 µmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (121 µl, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, el material en bruto se disolvió en EtOH y se añadieron suficientes equivalentes de NaOH 10 N para que la solución fuese básica. Se realizó un seguimiento de la reacción durante 1 hora, hasta completarse. La solución se reacidificó con un volumen igual de AcOH y se sometió a vacío hasta la sequedad. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (12 mg, pureza de 95%). EM  $m/z$   $[M+H]^+$  calc. para  $C_{24}H_{22}F_3N_3O_7$ , 522,14; observado: 522,2.

30 EJEMPLO 6

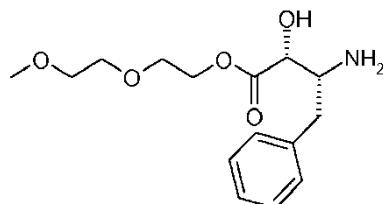


- 35 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente memoria y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IIb en forma de sales de TFA:

- 5 1. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-2-hidroxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamoil]-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
2. ácido 5-[(1R,2R)-2-carboxi-2-hidroxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico  
3. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-(isobutil-metil-carbamoil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
4. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
10 5. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-metilcarbamoil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
6. ácido (2R,3R)-3-[(5-ciclopropilcarbamoil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
15 7. ácido (2R,3R)-3-[(5-dimetilcarbamoil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
8. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-(4-hidroxi-piperidine-1-carbonil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
9. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-[(2-metoxi-etyl)-metil-carbamoil]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
20 10. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-((R)-3-hidroxi-pirrolidín-1-carbonil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico  
11. ácido (S)-1-{5-[(1R,2R)-2-Carboxi-2-hidroxi-1-(2-trifluorometil-bencil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carbonil}-pirrolidín-3-carboxílico

## Preparación 8

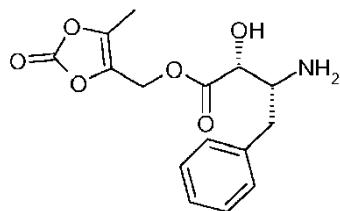
25 2-(2-metoxi-etoxy)-etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico



- 30 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo a 2-(2-metoxietoxi)-etanol (1,0 g, 8,3 mmoles, 4,3 eq.) hasta observar producción de gas (aproximadamente 500  $\mu$ l), rindiendo una solución saturada de HCl en el alcohol. Dicha solución (5 ml) se añadió a etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (0,5 g, 2,2 mmoles, 1,2 eq.) y se agitó a 70°C durante 3 horas. El producto se sometió a vacío hasta la sequedad, rindiendo el compuesto del título (0,4 g).

## Preparación 9

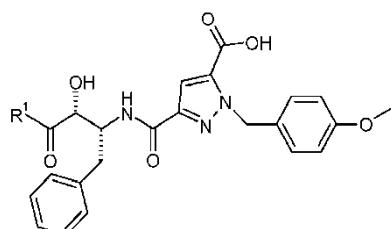
35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&term=0000111111>



5 Se disolvió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (212 mg, 1,4 mmoles, 1,0 eq.) en DMF seco (2 ml) y se enfrió a 0°C.  
 Se añadió carbonato de di-cesio (465 mg, 1,4 mmoles, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se  
 añadió ácido (2R,3R)-3-(BOC-amino)-2-hidroxi-4-fenilbutírico (421 mg, 1,4 mmoles, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó  
 durante 1 hora a 0°C y después se calentó hasta la temperatura ambiente, bajo agitación. Se añadió EtOAc (20 ml) y  
 a la mezcla se añadió solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y después se sometió a vacío hasta la sequedad.  
 El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente de 10% a 70% de MeCN). Se llevó a cabo  
 10 la desprotección con ácido mediante la disolución del producto en HCl 4 N en dioxano (10 ml). A continuación, el  
 producto se sometió a vacío hasta la sequedad, se introdujo en tolueno y se sometió a ensayo hasta la sequedad,  
 rindiendo el compuesto del título en forma de una sal HCl (0,3 g).

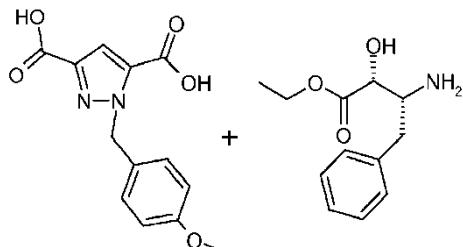
#### EJEMPLO 7

15



Ácido 5-((1R,2R)-1bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoil-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup> = -OH)

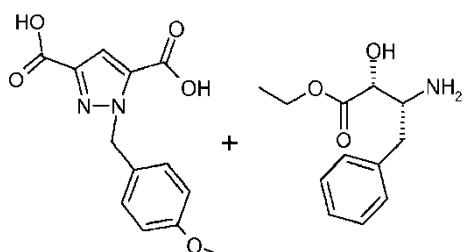
20



Se disolvió ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (63,8 mg, 231 µmoles, 1,0 eq.), HATU (88 mg, 230 µmoles, 1,0 eq.) y etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal HCl, 60 mg, 231 µmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (121 µl, 3,0 eq.) y la mezcla  
 25 se agitó durante 1 hora. A continuación, el material en bruto se disolvió en EtOH y se añadieron suficientes equivalentes de NaOH 10 N para que la solución fuese básica. Se realizó un seguimiento de la reacción durante 1 hora, hasta completarse. La solución se reacidificó con un volumen igual de AcOH y se sometió a vacío hasta la sequedad. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (10 mg, pureza de 95%). EM m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 454,15; observado: 454,0.

30

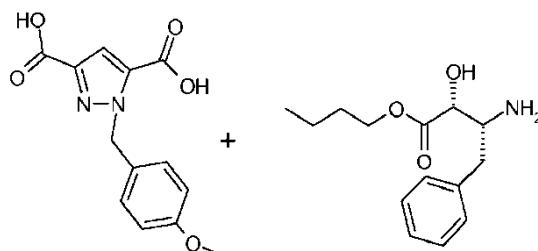
Ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-eticarbonil-2-hidroxi-ethylcarbamoil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)



35

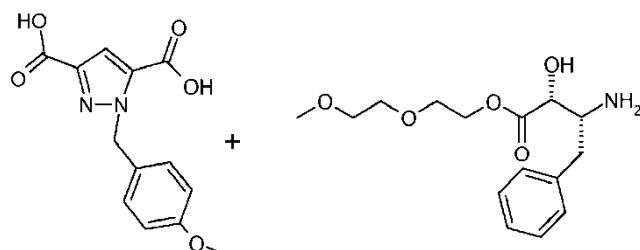
5 Se disolvió ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (80 mg, 290 µmoles, 1,0 eq.), HATU (110 mg, 290 µmoles, 1,0 eq.) y etil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal HCl, 75,2 mg, 290 µmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (121 µl, 2,5 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente de MeCN de 10% a 70%), rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (46 mg, pureza de 98%). EM *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 482,19; observado: 482,4.

10 Ácido 5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-butoxicarbonil-2-hidroxi-etylcarbamoil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)



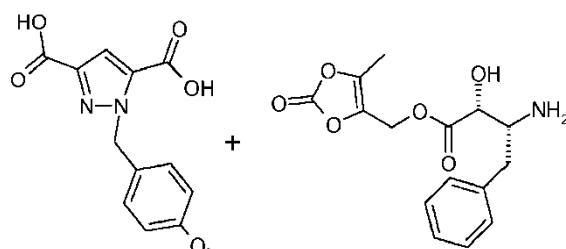
15 Se disolvió ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (118,4 mg, 429 µmoles, 1,5 eq.), HATU (160 mg, 430 µmoles, 1,5 eq.) y butil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (sal HCl, 82,3 mg, 286 µmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (150 µl, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente de MeCN de 10% a 70%), rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (64 mg, pureza de 98%). EM *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 510,22; observado: 510,4.

20 Ácido 5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-2-[2-(2-metoxi-etoxy)-etoxicarbonil]-etylcarbamoil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

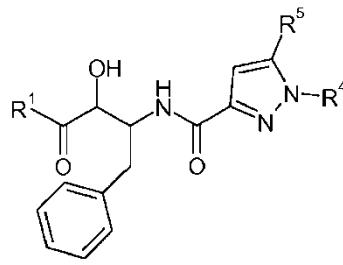


25 Se disolvió ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (0,1 g, 0,4 mmoles, 1,0 eq.), HATU (130 mg, 350 µmoles, 1,1 eq.) y 2-(2-metoxi-etoxy)-etyl-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (0,1 g, 0,4 mmoles, 1,1 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (170 µl, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente de MeCN de 10% a 70%), rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (50 mg, pureza de 98%). EM *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>, 556,22; observado: 556,2.

30 Ácido 5-((1*R*,2*R*)-1-bencil-2-hidroxi-2-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-etylcarbamoil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (R<sup>1</sup> = -O-CH<sub>2</sub>-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona)

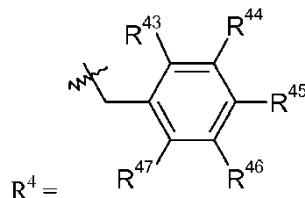


35 Se disolvió ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (0,1 g, 0,4 mmoles, 1,0 eq.), HATU (130 mg, 350 µmoles, 1,1 eq.) y 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil-éster de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (0,1 g, 0,4 mmoles, 1,1 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió DIPEA (170 µl, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente de MeCN de 10% a 70%), rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (40 mg, pureza de 98%). EM *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>, 566,17; observado: 566,6.

EJEMPLO 8

(IIc)

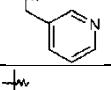
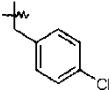
- 5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente memoria y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IIc en forma de sales de TFA:



10 y  $R^5 = -COOH$

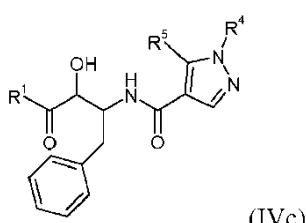
Ej.	$R^1$	$R^{43}$	$R^{44}$	$R^{45}$	$R^{46}$	$R^{47}$	Fórmula	EM m/z: $[M+H]^+$	
								calc.	observado
1	OH	F	H	Cl	H	H	$C_{22}H_{19}ClFN_3O_6$	476,09	476,2
2	$O[(CH_2)_2O]CH_3$	F	H	Cl	H	H	$C_{27}H_{29}ClFN_3O_8$	578,16	578,4
3	OH	F	H	Cl	H	F	$C_{22}H_{18}ClF_2N_3O_6$	494,09	494,4
4	OH	H	F	H	H	H	$C_{22}H_{20}FN_3O_6$	442,13	442,0
5	OH	H	$OCH_3$	H	H	H	$C_{23}H_{23}N_3O_7$	454,15	454,2
6	OH	H	H	Cl	H	H	$C_{22}H_{20}ClN_3O_6$	458,10	458,0
7	$OCH_2CH_3$	H	H	Cl	H	H	$C_{24}H_{24}ClN_3O_6$	486,14	486,4
8	OH	H	H	H	H	H	$C_{22}H_{21}N_3O_6$	424,14	424,0
9	OH	H	H	F	H	H	$C_{22}H_{20}FN_3O_6$	442,13	442,4

- 15 1. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2-(4-cloro-2-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 2. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-hidroxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxicarbonil]-ethylcarbamoyl)-2-(4-cloro-2-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 3. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2-(4-cloro-2,6-difluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 4. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2-(3-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 5. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2-(3-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 20 6. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2-(4-cloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 7. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-eticocarbonil-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2-(4-clorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 8. ácido 2-bencil-5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 9. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-ethylcarbamoyl)-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

Ej.	$R^1$	$R^4$	$R^5$	Fórmula	EM m/z: $[M+H]^+$	
					calc.	observado
10	OH	H	COOH	$C_{15}H_{15}N_3O_6$	334,10	334,0
11	OH	H	$NO_2$	$C_{14}H_{14}N_4O_6$	335,09	335,0
12	OH	$-CH_2CH_3$	COOH	$C_{17}H_{19}N_3O_6$	362,13	362,6
13	OH	$-(CH_2)_2OCH_3$	COOH	$C_{18}H_{21}N_3O_7$	392,14	392,2
14	OH	$-(CH_2)_2OH$	COOH	$C_{17}H_{19}N_3O_7$	378,12	378,0
15	OH		COOH	$C_{21}H_{20}N_4O_6$	425,14	425,2
16	OH		H	$C_{21}H_{20}ClN_3O_4$	414,11	414,0

17	OH		-C(O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	485,15	485,2
18	OH		-C(=O)-N(Cyclopropyl)methyl	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	527,16	527,2
19	OH		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	422,20	422,2
20	OH		ciclopropilo,	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	450,20	450,4
21	OH		ciclopropilo,	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	486,18	486,4
22	OH		ciclopropilo,	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	522,16	522,4
23	OH		ciclopropilo,	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	466,17	466,2
24	OH		ciclopropilo,	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	466,20	466,2

10. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etylcarbamoil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 11. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-fenil-butírico  
 12. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etylcarbamoil)-2-etyl-2H-pirazol-3-carboxílico  
 5 13. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etylcarbamoil)-2-(2-metoxi-etyl)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 14. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etylcarbamoil)-2-(2-hidroxi-etyl)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 15. ácido 5-((1R,2R)-1-bencil-2-carboxi-2-hidroxi-etylcarbamoil)-2-pyridin-3-ilmetil-2H-pirazol-3-carboxílico  
 16. ácido (2R,3R)-3-[(1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 17. ácido (2R,3R)-3-[(1-(4-cloro-bencil)-5-dimetilcarbamoil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 10 18. ácido (2R,3R)-3-[(1-(4-cloro-bencil)-5-(morfolín-4-carbonil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 19. ácido (2R,3R)-3-[(1-bencil-5-propil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 20. ácido (2R,3R)-3-[(5-ciclopropil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 15 21. ácido (2R,3R)-3-[(5-ciclopropil-1-(2,3-difluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 22. ácido (2R,3R)-3-[(5-ciclopropil-1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 23. ácido (2R,3R)-3-[(5-ciclopropil-1-(4-metilsulfanyl-bencil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 24. ácido (2R,3R)-3-[(5-ciclopropil-1-(2-etoxy-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-4-fenil-butírico  
 20

EJEMPLO 9

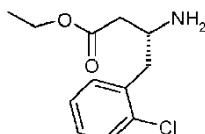
25

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente memoria y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IVc en forma de sales de TFA:

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	EM m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calc.	observado
1	OH		H	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	367,13	367,0

1. ácido (2R,3R)-2-hidroxi-4-fenil-3-[(1-piridín-2-il-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-butíricoPreparación 10

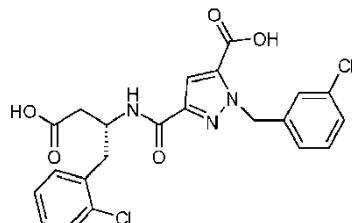
5

Etil-éster de ácido (R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-butírico

10

Se disolvió ácido (R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-butírico (10 g, 50 mmoles) en EtOH absoluto (250 ml). Se añadió HCl concentrado (2 ml) y la mezcla se calentó bajo refluxo durante la noche. El producto se sometió a vacío hasta la sequedad y se azeotropó con tolueno (4x50 ml); después se sometió a alto vacío durante la noche, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 g).

15

EJEMPLO 10Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-clorobencil)-etilcarbamoyl]-2-(3-clorobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

20

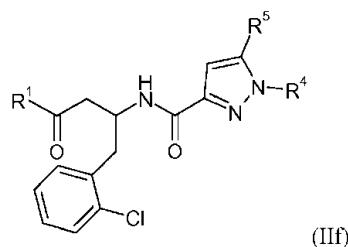
Se agruparon ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (840 mg, 5,4 mmoles, 1,0 eq.), etil-éster de ácido (R)-3-amino-4-(2-cloro-fenil)-butírico (1,3 g, 5,4 mmoles, 1,0 eq.) y HATU (2,0 g, 5,4 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se mezclaron bajo sonicación. Se añadió DIPEA (1,9 ml, 10,8 mmoles, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se sometió a vacío hasta la sequedad. El producto en bruto se disolvió en EtOH (25 ml) y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 µl) concentrado. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas y después se sometió a vacío hasta prácticamente la sequedad. Se añadió EtOAc (200 ml) y el producto se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), seguido de solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). Se retuvo la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro durante 10 minutos antes de la filtración y el secado bajo vacío, rindiendo etil-éster de ácido 5-[(R)-1-(2-cloro-bencil)-2-eticocarbonil-etylcarbamoyl]-2H-pirazol-3-carboxílico, que se utilizó sin purificación adicional (1,1 g).

30

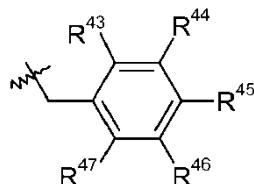
Se disolvió etil-éster de ácido 5-[(R)-1-(2-cloro-bencil)-2-eticocarbonil-etylcarbamoyl]-2H-pirazol-3-carboxílico (50 mg, 120 µmoles, 1,0 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34 mg, 250 µmoles, 2,0 eq.) en DMF (2 ml) bajo agitación. Se añadió 1-(bromometil)-3-clorobenceno (38 mg, 180 µmoles, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, el producto se sometió a vacío hasta la sequedad y se disolvió en EtOH con suficientes equivalentes de NaOH 10 N para que la solución fuese básica. Se llevó a cabo un seguimiento estrecho de la reacción durante 1 hora hasta completar finalmente la desprotección. A continuación, la solución se reacidificó con un volumen igual de AcOH y se sometió a vacío hasta la sequedad. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (14,1 mg, pureza de 98%). EM m/z [M+H]<sup>+</sup> calc'. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 476,07; observado: 476,0.

40

EJEMPLO 11



5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente memoria y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IIf en forma de sales de TFA:



10 y R^5 = -COOH

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>43</sup>	R <sup>44</sup>	R <sup>45</sup>	R <sup>46</sup>	R <sup>47</sup>	Fórmula	EM m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
								calc.	observado
1	OH	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	472,12	472,0
2	OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	472,12	472,0
3	OH	H	H	Cl	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	476,07	476,0
4	OH	H	H	H	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	442,11	442,0
5	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	456,12	456,0
6	OH	H	F	H	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	460,10	460,0

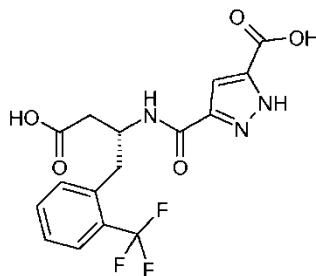
- 15 1. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-(3-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 2. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 3. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 4. ácido 2-bencil-5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico  
 5. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-(4-metil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 6. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-(3-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fórmula	EM m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					calc.	observado
7	OH	H	COOH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	352,06	352,0
8	OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	436,16	436,2
9	OH	-CH <sub>2</sub> COOH	COOH	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	410,07	410,0
10	OH	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-COOH	COOH	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	438,10	438,0
11	OH		COOH	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	443,10	443,0

- 20 7. ácido 5-[(R)-1-carboximetil-2-(2-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico  
 8. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-hexyl-2H-pirazol-3-carboxílico  
 9. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-carboximetil-2H-pirazol-3-carboxílico  
 10. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-(2-carboxi-propil)-2H-pirazol-3-carboxílico  
 11. ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-cloro-bencil)-etilcarbamoil]-2-pyridin-4-ilmetil-2H-pirazol-3-carboxílico

25 EJEMPLO 12

Ácido 5-[(R)-2-carboxi-1-(2-trifluorometilbencil)-etilcarbamoil]-2H-pirazol-3-carboxílico



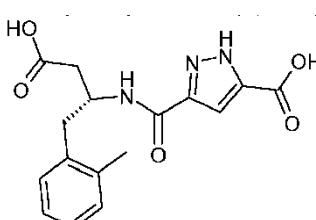
5 Se disolvieron ácido (R)-3-amino-4-(2-trifluorometil-fenil)-butírico (63 mg, 260  $\mu$ moles, 1,0 eq.), ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (40 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq.) y HATU (97 mg, 260  $\mu$ moles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó. Se añadió DIPEA (200  $\mu$ l, 4,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el producto se secó al vacío. Dicho producto en bruto se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió NaOH 10 N (250  $\mu$ l). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió AcOH glacial (250  $\mu$ l) y la mezcla seguidamente se sometió a vacío hasta la sequedad. A continuación, el producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (26,4 mg, pureza de 97%). EM  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 386,09; observado: 386,0.

10

15

#### EJEMPLO 13

#### Ácido 5-((R)-1-carboximetil-2-o-tolil-ethylcarbamoyl)-2H-pirazol-3-carboxílico



20 Se disolvieron ácido (R)-3-amino-4-(2-metilfenil)-butanoico (59 mg, 260  $\mu$ moles, 1,0 eq.), ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (40 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq.) y HATU (97 mg, 260  $\mu$ moles, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) y se agitó. Se añadió DIPEA (200  $\mu$ l, 4,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el producto se secó al vacío. Dicho producto en bruto se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió NaOH 10 N (250  $\mu$ l). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió AcOH glacial (250  $\mu$ l) y la mezcla seguidamente se sometió a vacío hasta la sequedad. A continuación, el producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal de TFA (42,1 mg, pureza de 82%). EM  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calc. para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 332,12; observado: 332,2.

25

#### ENSAYO 1

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

30 Se determinaron las actividades de inhibición de los compuestos sobre la neprilisina humana y de rata (EC 3.4.24.11 NEP) y del enzima conversor de la angiotensina (ACE) humana utilizando ensayos in vitro tal como se indica posteriormente.

35

#### Extracción de la actividad de NEP de riñones de rata

40 Se preparó NEP de rata a partir de riñones de ratas Sprague-Dawley adultas. Se lavaron riñones enteros en solución salina tamponada con fosfato (PBS) fría y se enrasó con tampón de lisis helado (Triton X-114 al 1%, NaCl 150 mM, tris(hidroximetil)aminometano 50 mM (Tris), pH 7,5; Bordier, J. Biol. Chem. 256: 1604-1607, 1981) en una proporción de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Se homogenizaron las muestras sobre hielo utilizando un triturador de tejidos manual Polytron. Los homogenados fueron centrifugados a 1.000 x g en una centrifuga de rotor basculante durante 5 minutos a 3°C. El pellet se resuspendió en 20 ml de tampón de lisis helado y se incubó sobre hielo durante 30 minutos. A continuación, las muestras (15 a 20 ml) se aplicaron en capas sobre 25 ml de tampón amortiguador helado (sacarosa al 6% p/w, 50 mM, pH 7,5, Tris, NaCl 150 mM, Triton X-114 al 0,06%), se calentaron a 37°C durante 3 a 5 minutos y se centrifugaron a 1.000 x g en una centrifuga de rotor basculante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se retiraron mediante aspirado, dejando un precipitado aceitoso viscoso que contenía la fracción enriquecida en membranas. Se añadió glicerol hasta una concentración de 50% y las

45

5 muestras se almacenaron a -20°C. Se cuantificaron las concentraciones de proteínas utilizando un sistema de detección BCA con albúmina de suero bovino (BSA, por sus siglas en inglés) como estándar.

10 Ensayos de inhibición enzimática

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

20 Los ensayos se llevaron a cabo en placas opacas blancas de 384 pocillos a 37°C utilizando los sustratos peptídicos fluorogénicos a una concentración de 10  $\mu$ M en tampón de ensayo (NEP: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, monolaurato de polietilenglicol-sorbitán al 0,01% (Tween-20), ZnSO<sub>4</sub>10  $\mu$ M; ACE: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,01%, ZnSO<sub>4</sub>1  $\mu$ M). Se utilizaron los enzimas respectivos a concentraciones que resultaron en la proteolisis cuantitativa de 1  $\mu$ M de sustrato tras 20 minutos a 37°C.

25 Los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en el abanico de concentraciones entre 10  $\mu$ M y 20 pM. Se añadieron los compuestos de ensayo a los enzimas y se incubaron durante 30 minutos a 37°C antes de iniciar la reacción mediante la adición de sustrato. Las reacciones se terminaron tras 20 minutos de incubación a 37°C mediante la adición de ácido acético glacial hasta una concentración final de 3,6% (v/v).

30 Las placas se leyeron en un fluorímetro fijando las longitudes de onda de excitación y de emisión en 320 nm y en 405 nm, respectivamente. Se obtuvieron las constantes de inhibición mediante regresión no lineal de los datos utilizando la ecuación (software GraphPad, Inc., San Diego, CA):

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

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

40 Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo en dicho ensayo y se encontró que presentaban los valores pK<sub>i</sub> sobre la NEP humana siguientes. En general, los compuestos de profármaco no inhibieron el enzima en dicho ensayo *in vitro*, o los profármacos no fueron sometidos a ensayo (n.d.) ya que no se esperaba actividad.

Ej.	pK <sub>i</sub>
1; R <sup>1</sup> = -OH	8.0-8.9
1; R <sup>1</sup> = -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
1; R <sup>1</sup> = -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
1; R <sup>1</sup> = -O[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O] <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
2-1	8.0-8.9
2-2	8.0-8.9
2-3	n.d.
2-4	n.d.
2-5	n.d.
2-6	n.d.
2-7	n.d.
2-8	n.d.
2-9	7.0-7.9
2-10	8.0-8.9
2-11	8.0-8.9
2-12	7.0-7.9
2-13	7.0-7.9
2-14	8.0-8.9
2-15	8.0-8.9
2-16	8.0-8.9
2-17	8.0-8.9
2-18	7.0-7.9
2-19	8.0-8.9
2-20	8.0-8.9
2-21	≥9.0
2-22	n.d.
2-23	n.d.
2-24	n.d.
2-25	8.0-8.9
2-26	≥9.0
2-27	≥9.0
2-28	n.d.
2-29	n.d.
2-30	n.d.
2-31	n.d.
2-32	≥9.0
2-33	≥9.0

Ej.	pK <sub>i</sub>
2-69	≥9.0
2-70	8.0-8.9
2-71	≥9.0
2-72	7.0-7.9
2-73	7.0-7.9
2-74	7.0-7.9
3-1	7.0-7.9
3-2	7.0-7.9
3-3	7.0-7.9
3-4	7.0-7.9
3-5	7.0-7.9
3-6	≥9.0
3-7	8.0-8.9
3-8	8.0-8.9
4-1	8.0-8.9
5	8.0-8.9
6-1	8.0-8.9
6-2	8.0-8.9
6-3	7.0-7.9
6-4	7.0-7.9
6-5	7.0-7.9
6-6	7.0-7.9
6-7	8.0-8.9
6-8	7.0-7.9
6-9	7.0-7.9
6-10	8.0-8.9
6-11	8.0-8.9
7; R <sup>1</sup> = -OH	8.0-8.9
7; R <sup>1</sup> = -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
7; R <sup>1</sup> = -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
7; R <sup>1</sup> = -O[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O] <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	n.d.
7; R <sup>1</sup> = -O-CH <sub>2</sub> -5-metil-[1,3]dioxol-2-ona	n.d.
8-1	8.0-8.9
8-2	n.d.
8-3	8.0-8.9
8-4	8.0-8.9
8-5	8.0-8.9

Ej.	pK <sub>i</sub>
2-34	≥9.0
2-35	≥9.0
2-36	n.d.
2-37	8.0-8.9
2-38	n.d.
2-39	≥9.0
2-40	8.0-8.9
2-41	≥9.0
2-42	8.0-8.9
2-43	8.0-8.9
2-44	8.0-8.9
2-45	8.0-8.9
2-46	n.d.
2-47	7.0-7.9
2-48	8.0-8.9
2-49	7.0-7.9
2-50	7.0-7.9
2-51	7.0-7.9
2-52	7.0-7.9
2-53	7.0-7.9
2-54	8.0-8.9
2-55	7.0-7.9
2-56	7.0-7.9
2-57	7.0-7.9
2-58	7.0-7.9
2-59	7.0-7.9
2-60	7.0-7.9
2-61	8.0-8.9
2-62	≥9.0
2-63	7.0-7.9
2-64	7.0-7.9
2-65	8.0-8.9
2-66	8.0-8.9
2-67	7.0-7.9
2-68	7.0-7.9

Ej.	pK <sub>i</sub>
8-6	8.0-8.9
8-7	n.d.
8-8	8.0-8.9
8-9	8.0-8.9
8-10	7.0-7.9
8-11	7.0-7.9
8-12	7.0-7.9
8-13	7.0-7.9
8-14	7.0-7.9
8-15	7.0-7.9
8-16	7.0-7.9
8-17	7.0-7.9
8-18	7.0-7.9
8-19	7.0-7.9
8-20	8.0-8.9
8-21	8.0-8.9
8-22	≥9.0
8-23	7.0-7.9
8-24	7.0-7.9
9-1	7.0-7.9
10	8.0-8.9
11-1	7.0-7.9
11-2	7.0-7.9
11-3	7.0-7.9
11-4	7.0-7.9
11-5	7.0-7.9
11-6	7.0-7.9
11-7	7.0-7.9
11-8	7.0-7.9
11-9	7.0-7.9
11-10	7.0-7.9
11-11	7.0-7.9
12	7.0-7.9
13	7.0-7.9

## ENSAYO 2

### 5 Ensayo farmacodinámico (FD) de actividad de ACE y de NEP en ratas anestesiadas

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho normotensas con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Tras anestesiarlas, se canularon catéteres en la vena yugular, la arteria carótida (tubos PE 50) y la vejiga (tubo PE 50 dilatado) y se llevó a cabo una traqueotomía (aguja de teflón, calibre de tamaño 14) para facilitar la respiración espontánea. A continuación, se dejó a los animales un periodo de estabilización de 60 minutos y se mantuvieron continuamente infusionados con 5 ml/kg/h de solución salina (al 0,9%) durante todo el periodo, para mantenerlas hidratadas y para garantizar la producción de orina. Se mantuvo la temperatura corporal durante todo el experimento mediante la utilización de una almohadilla calefactora. Al final de periodo de estabilización de 60 minutos, los animales recibieron por vía intravenosa (i.v.) dos dosis de Angl (1,0 µg/kg para la actividad de inhibición de ACE) separadas por 15 minutos. A los 15 minutos de la segunda dosis de Angl, los animales fueron tratados con vehículo o compuesto de ensayo. Cinco minutos después, los animales fueron tratados adicionalmente con un bolo inyectado i.v. de péptido natriurético auricular (PNA, 30 µg/kg). La recolección de orina (en tubos Eppendorf tarados) se inició inmediatamente después del tratamiento con PNA y se continuó durante 60 minutos. A los 30 y a los 60 minutos de la recolección de orina, los animales fueron nuevamente retados con Angl. Las mediciones de la presión arterial se realizaron utilizando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina se congelaron a -20°C hasta la utilización para el ensayo de GMPc. Se determinaron las concentraciones de GMPc en orina mediante inmunoensayo enzimático utilizando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, nº de cat. 901-013). El volumen de la orina se determinó gravimétricamente. Se calculó la producción de GMPc urinario como producto de la cantidad de orina producida y la concentración de GMPc en la orina. Se evaluó la inhibición de la ACE mediante la cuantificación del % de inhibición de la respuesta presora a Angl: La inhibición de la NEP se evaluó mediante la cuantificación de la potenciación de la elevación inducida por ANP de la producción urinaria de GMPc.

ENSAYO 3Evaluación in vivo de los efectos antihipertensores en el modelo de rata espontáneamente hipertensa (SHR, por sus siglas en inglés) consciente

5 Se dejó a las ratas espontáneamente hipertensas (SHR, 14 a 20 semanas de edad) un mínimo de 48 horas de aclimatación tras llegar al sitio de ensayo con libre acceso a alimentos y agua. Para el registro de la presión arterial, en los animales se implantaron quirúrgicamente radiotransmisores para roedores pequeños (unidad de telemetría; DSI Models TAP11PA-C40 o C50-PXT, Data Science Inc., USA). La punta del catéter conectado al transmisor se insertó en la aorta descendente sobre la bifurcación ilíaca y se fijó en su sitio con adhesivo para tejidos. El transmisor se mantuvo intraperitonealmente y se fijó a la pared abdominal, cerrando la incisión abdominal con una sutura no absorbible. La piel externa se cerró con sutura y grapas. Se dejó que los animales se recuperasen con un cuidado postoperatorio adecuado. El día del experimento, los animales en sus jaulas fueron colocados en la parte superior de las unidades receptoras de telemetría para aclimatarlos al medio de ensayo y al registro de la línea base.

10 15 Tras por lo menos 2 horas se realizó la medición de línea base y seguidamente los animales recibieron la administración de vehículo o compuesto de ensayo y fueron seguidos hasta la medición de la presión arterial de 24 horas después de la administración. Los datos fueron recogidos continuamente durante todo el estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y almacenadas en forma de señales digitales electrónicas. Los parámetros medidos fueron la presión sanguínea (sistólica, diastólica y arterial media) y la frecuencia cardiaca.

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

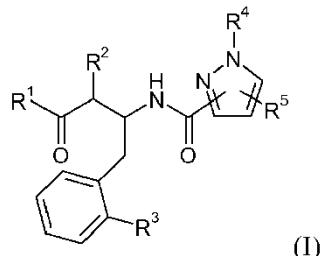
25 30 35 A las ratas CD (macho, adultas, de 200 a 300 gramos, Charles River Laboratory, USA) se les dejó una aclimatación de mínimo 48 horas tras llegar al sitio de ensayo antes de someterlas a una dieta alta en sal. Una semana después del inicio de la dieta alta en sal (8% en alimentos o 1% de NaCl en agua de bebida), se implantó subcutáneamente un pellet de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) (100 mg, 90 días de tiempo de liberación, Innovative Research of America, Sarasota, FL) y se llevó a cabo una nefrectomía unilateral. En este tiempo, los animales también recibieron la implantación quirúrgica de radiotransmisores para roedores pequeños para la medición de la presión sanguínea (ver el Ensayo 3 para más detalles). Se dejó que los animales se recuperasen con un cuidado postoperatorio adecuado. El diseño del estudio, el registro de los datos y los parámetros medidos eran similares a los indicados para el Ensayo 3.

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

40 45 Se dejó que ratas sensibles a sal (Dahl) macho (Dahl/SS, de 6 a 7 semanas de edad, de Charles River Laboratory, USA) se aclimatases durante por lo menos 48 horas tras llegar al sitio de ensayo antes de someterlas a una dieta alta en sal, NaCl al 8% (TD.92012, Harlan, USA) y después se les implantaron quirúrgicamente radiotransmisores para roedores pequeños para la medición de la presión sanguínea (ver el Ensayo 3 para más detalles). Se dejó que los animales se recuperasen con un cuidado postoperatorio adecuado. Tras aproximadamente 4 a 5 semanas del inicio de la dieta alta en sal, se esperaba que estos animales se volviesen hipertensos. Tras confirmar el nivel de hipertensión, los animales fueron utilizados para el estudio, mientras se les mantenía bajo una dieta alta en sal para mantener su nivel de hipertensión. El diseño del estudio, el registro de los datos y los parámetros medidos eran similares a los indicados para el Ensayo 3.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:

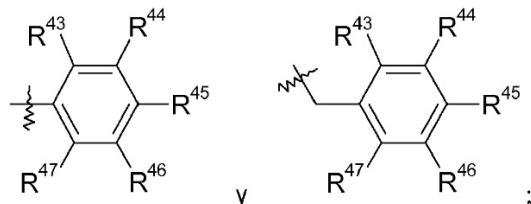


5

en la que:

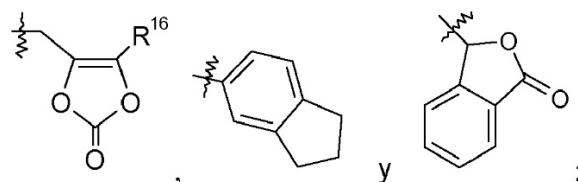
10  $R^1$  es  $-\text{OR}^{10}$  o  $-\text{NR}^{60}\text{R}^{70}$ ,  
 $R^2$  es H o  $-\text{OR}^{20}$ ,  
 $R^3$  se selecciona de entre H, Cl, F,  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CF}_3$ ,  
 $R^4$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquieno  $C_{2-3}\text{-OH}$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$ , alquilén  $C_{1-3}\text{-C(O)OR}^{40}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C(O)NR}^{41}\text{R}^{42}$ ; alquilén  $C_{0-2}$ -piridina sustituida opcionalmente con halo,  $-\text{CH}_2$ -isoxazol sustituido opcionalmente con metilo,  $-\text{CH}_2$ -pirimidina sustituida opcionalmente con  $-\text{O-}$ alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_{2-6}$ -fenilo,

15



20  $R^5$  se selecciona de entre H, halo, -alquilén  $C_{0-5}\text{-OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-\text{CF}_3$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilén  $C_{0-2}\text{-O-}$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-\text{C(O)R}^{50}$ , -alquilén  $C_{0-1}\text{-C(O)OR}^{51}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{52}\text{R}^{53}$ ,  $-\text{NHC(O)R}^{54}$ ,  $-\text{NO}_2$ , furano, pirazina, naftaleno, piridina, pirazol sustituido opcionalmente con metilo, tiofeno sustituido opcionalmente con metilo y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHC(O)CH}_3$  y fenilo,

25  $R^{10}$ ,  $R^{40}$  y  $R^{51}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_{1-3}$ -arilo  $C_{6-10}$ , -alquilén  $C_{1-3}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$ , -alquilén  $C_{1-6}\text{-OC(O)R}^{13}$ , -alquilén  $C_{1-6}\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$ , -alquilén  $C_{1-6}\text{-C(O)R}^{17}$ , -alquilén  $C_{0-6}$ -morpholina, -alquilén  $C_{1-6}\text{-SO}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$ ,



30  $R^{13}$  se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -O-cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, -O-fenilo,  $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  y  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y bencilo o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  conjuntamente forman  $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ ,  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_3-$  o  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $R^{16}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o -alquilén  $C_{0-6}$ -arilo  $C_{6-10}$ ,  $R^{17}$  se selecciona de entre -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -O-bencilo y  $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,

35  $R^{20}$  es H o conjuntamente con  $R^{10}$  forma  $-\text{CR}^{21}\text{R}^{22}-$  o conjuntamente con  $R^{60}$  forma  $-\text{C(O)}-$ , en el que  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y -O-cicloalquilo  $C_{3-7}$  o  $R^{21}$  y  $R^{22}$  conjuntamente forman  $=\text{O}$ ,

40  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{52}$  y  $R^{53}$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y  $-(\text{CH}_2)_2\text{-imidazol}$ , o  $R^{41}$  y  $R^{42}$  o  $R^{52}$  y  $R^{53}$  conjuntamente forman un heterociclo  $C_{3-5}$  saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOR}^{40}$  o  $-\text{CONH}_2$  y que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo,

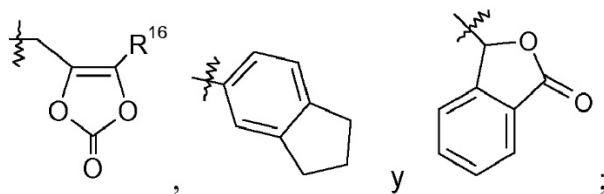
$R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$  y  $R^{47}$  se seleccionan independientemente de entre H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$  y -S-alquilo  $C_{1-6}$ , en el que cada alquilo  $C_{1-6}$  se sustituye opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor,  $R^{50}$  es H o alquilo- $C_{1-6}$  y

5  $R^{54}$  se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_{0-1}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo sustituido opcionalmente con halo o  $-OCH_3$  y heteroarilo  $C_{1-9}$ ,  $R^{60}$  se selecciona de entre H, -OH,  $-OC(O)R^{61}$ ,  $-CH_2COOH$ , -O-bencilo, piridilo y  $-OC(S)NR^{62}R^{63}$ , en el que  $R^{61}$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ ,  $-OCH_2$ -arilo  $C_{6-10}$ ,  $-CH_2O$ -arilo  $C_{6-10}$  y  $-NR^{62}R^{63}$ ,  $R^{62}$  y  $R^{63}$  se seleccionan independientemente de entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^{70}$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)R^{71}$ ;  $R^{71}$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-10}$  y heteroarilo  $C_{1-9}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $-OR^{10}$  o  $-NR^{60}R^{70}$ ;  $R^{10}$  es H;  $R^{60}$  es H o -OH, y  $R^{70}$  es H.

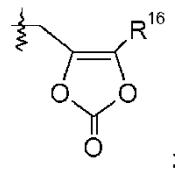
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

15  $R^1$  es  $-OR^{10}$  y  $R^{10}$  se selecciona de entre alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_{1-3}$ -arilo  $C_{6-10}$ , -alquilén  $C_{1-3}$ -heteroarilo  $C_{1-9}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-[(CH_2)_2O]_3CH_3$ , -alquilén  $C_{1-6}$ - $OC(O)R^{13}$ , -alquilén  $C_{1-6}$ - $NR^{14}R^{15}$ , -alquilén  $C_{1-6}$ - $C(O)R^{17}$ , -alquilén  $C_{0-6}$ -morpholina, -alquilén  $C_{1-6}$ - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

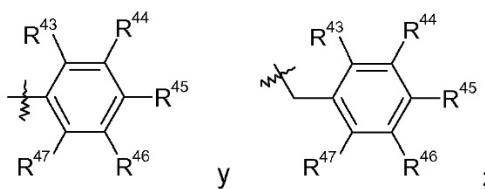


20 r  
 $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^{60}$  se selecciona de entre  $-OC(O)R^{61}$ ,  $-CH_2COOH$ , -O-bencilo, piridilo y  $-OC(S)NR^{62}R^{63}$  y  $R^{70}$  es H, o  
 $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^{60}$  se selecciona de entre  $-OC(O)R^{61}$ ,  $-CH_2COOH$ , -O-bencilo, piridilo y  $-OC(S)NR^{62}R^{63}$ , y  $R^{70}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o  $-C(O)R^{71}$ , o  
 $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^{60}$  es H o -OH y  $R^{70}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o  $-C(O)R^{71}$ , o  
 $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^2$  es  $-OR^{20}$  y  $R^{20}$  junto con  $R^{10}$  forman  $-CR^{21}R^{22}-$ , o  
 $R^1$  es  $-NR^{60}R^{70}$ ,  $R^2$  es  $-OR^{20}$  y  $R^{20}$  junto con  $R^{60}$  forman  $-C(O)-$ .

30 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $-OR^{10}$ ;  $R^{10}$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-[(CH_2)_2O]_1-3CH_3$ , -alquilén  $C_{1-6}$ - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$  y



35  $R^{16}$  es alquilo  $C_{1-6}$ .  
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es H o  $-OR^{20}$ , y  $R^{20}$  es H.  
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^3$  se selecciona de entre H, Cl,  $-CH_3$  y  $-CF_3$ .  
40 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^4$  se selecciona de entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_{2-3}$ -OH,  $-[(CH_2)_2O]_1-3CH_3$ , -alquilén  $C_{1-3}$ - $C(O)OR^{40}$ , -alquilén  $C_{0-2}$ -piridina,  $-CH_2$ -isoxazol sustituido con metilo,  $-CH_2$ -pirimidina sustituida con -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquilén  $C_2$ -fenilo,

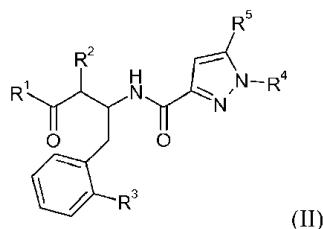


45  $R^{40}$  es H;  $R^{43}$  se selecciona de entre H, halo, alquilo  $C_{1-6}$  y  $-CF_3$ ;  $R^{44}$  se selecciona de entre H, halo,  $-CF_3$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OCF_3$  y  $-SF_3$ ;  $R^{45}$  se selecciona de entre H,

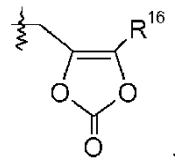
halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>46</sup> es H o halo, y R<sup>47</sup> se selecciona de entre H, halo y alquilo C<sub>1-6</sub>.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, -alquilén C<sub>0-5</sub>-OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C(O)R<sup>50</sup>, -alquilén C<sub>0-1</sub>-C(O)OR<sup>51</sup>, -C(O)NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>, -NHC(O)R<sup>54</sup>, -NO<sub>2</sub>, furano, pirazina, naftaleno y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub> y fenilo; R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>51</sup> es H y R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol, o R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> conjuntamente forman un heterociclo C<sub>3-5</sub> saturado sustituido opcionalmente con -OH o -COOR<sup>40</sup>, y que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; R<sup>40</sup> es H y R<sup>54</sup> es fenilo sustituido con halo.

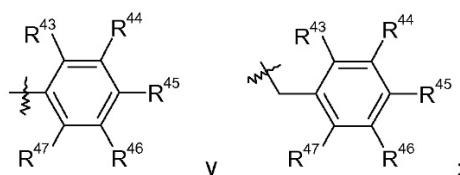
9. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula II:



en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilén C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y

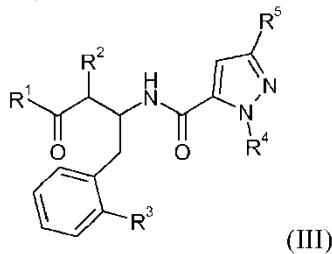


R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>2</sup> es H o -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> se selecciona de entre H, Cl, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>2-3</sub>-OH, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -alquilén C<sub>1-3</sub>-C(O)OR<sup>40</sup>, -alquilén C<sub>0-2</sub>-piridina, -CH<sub>2</sub>-isoxazol sustituido con metilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidina sustituida con -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilén C<sub>2-6</sub>-fenilo,

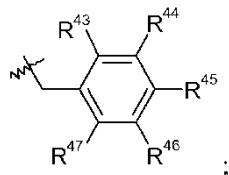


R<sup>40</sup> es H; R<sup>43</sup> se selecciona de entre H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y -CF<sub>3</sub>; R<sup>44</sup> se selecciona de entre H, halo, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -SF<sub>3</sub>; R<sup>45</sup> se selecciona de entre H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>46</sup> es H o halo; R<sup>47</sup> se selecciona de entre H, halo y alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, -alquilén C<sub>0-5</sub>-OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -C(O)R<sup>50</sup>, -alquilén C<sub>0-1</sub>-C(O)OR<sup>51</sup>, -C(O)NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>, -NHC(O)R<sup>54</sup>, -NO<sub>2</sub>, furano, pirazina, naftaleno y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub> y fenilo; R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>51</sup> es H; R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> se seleccionan independientemente de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol, o R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup> conjuntamente forman un heterociclo C<sub>3-5</sub> saturado sustituido opcionalmente con -OH o -COOR<sup>40</sup>, y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; R<sup>40</sup> es H y R<sup>54</sup> es fenilo sustituido con halo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula III:

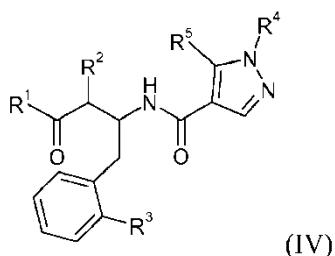


en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> es Cl; R<sup>4</sup> es H o

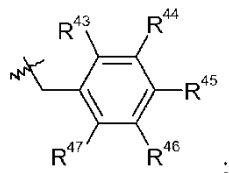


5 R<sup>43</sup> es halo; R<sup>44</sup> es halo; R<sup>45</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>46</sup> es halo, R<sup>47</sup> es halo; R<sup>5</sup> se selecciona de entre alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)R<sup>50</sup> y fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, -CF<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>, y R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 11. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula IV:



en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> es H; R<sup>2</sup> es -OR<sup>20</sup>; R<sup>20</sup> es H; R<sup>3</sup> es H o Cl; R<sup>4</sup> es -alquilén C<sub>0-2</sub>-piridina o

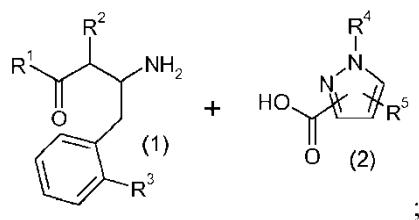


15 R<sup>43</sup> es halo; R<sup>44</sup> es halo; R<sup>45</sup> es -O-alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>46</sup> es H; R<sup>47</sup> es H y R<sup>5</sup> es H.

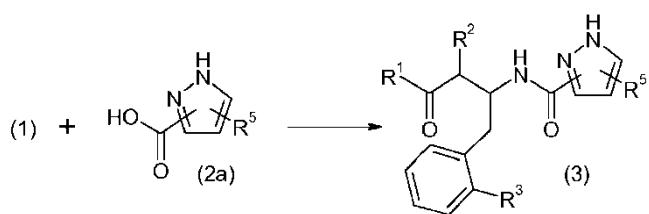
20 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un portador farmacéuticamente aceptable, que además comprende opcionalmente un agente terapéutico seleccionado de entre antagonistas de receptor de adenosina, antagonistas de receptor α-adrenérgico, antagonistas de receptor β<sub>1</sub>-adrenérgico, agonistas de receptor β<sub>2</sub>-adrénergico, antagonista de receptor β-adrenérgico/antagonistas de receptor α<sub>1</sub> de acción dual, rompedores de productos finales de glicación avanzada, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de aminopeptidasa N, andrógenos, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina e inhibidores de acción dual de enzima conversor de la angiotensina/neprilisina, activadores y estimuladores del enzima conversor de la angiotensina 2, vacunas de angiotensina II, anticoagulantes, agentes anti-diabéticos, agentes antidiarreicos, agentes antiglaucoma, agentes antilípido, agentes antinociceptivos, agentes antitrombóticos, antagonistas de receptor AT<sub>1</sub> e inhibidores de antagonista de receptor AT<sub>1</sub>/neprilisina de acción dual y bloqueantes multifuncionales de receptor de angiotensina, antagonistas de receptor de bradiquinina, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores de quimasa, digoxina, diuréticos, agonistas de dopamina, inhibidores del enzima conversor de la endotelina, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de HMG-CoA reductasa, estrógenos, agonistas y/o antagonistas de receptor de estrógeno, inhibidores de la recaptación de monoamina, relajantes musculares, péptidos natriuréticos y sus análogos, antagonistas de receptor de eliminación de péptido natriurético, inhibidores de neprilisina, donantes de óxido nítrico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de receptor de N-metil D-aspartato, agonistas de receptor de opioide, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandina, agonistas de receptor de prostaglandina, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina, bloqueante de los canales del sodio, estimuladores y activadores de la guanilato ciclase soluble, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de receptor de vasopresina y combinaciones de los mismos.

30 13. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende las etapas de:

40 (a) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 2,



o (b) acoplar el compuesto 1 con el compuesto 2a para formar el compuesto 3,



y hacer reaccionar el compuesto 3 con  $R^4-L$ , en el que L es un grupo saliente, y  
 (c) opcionalmente desproteger el producto de la etapa (a) o (b) para producir un compuesto de fórmula I  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en terapia.

15. Compuesto según la reivindicación 14 para la utilización en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal.