

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 844 184**

51 Int. Cl.:

C07D 213/71 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2017** **PCT/US2017/037370**
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2017** **WO17218617**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2017** **E 17731794 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2020** **EP 3468952**

54 Título: **4-hidroxi-3-sulfonilpiridin-2(1H)-onas como agonistas del receptor de APJ**

30 Prioridad:

14.06.2016 US 201662349719 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2021

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

JIANG, JI;
FINLAY, HEATHER;
KIM, SOONG-HOON;
MENG, WEI y
TORA, GEORGE O.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 844 184 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

4-hidroxi-3-sulfonilpiridin-2(1H)-onas como agonistas del receptor de APJ

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de sulfonilpiridina y análogos de los mismos, que son agonistas de APJ, a composiciones que las contienen y a usos de las mismas, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca isquémica y afecciones relacionadas.

10 Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardíaca (IC) complicaciones relacionadas constituyen una carga importante sobre la salud en los países desarrollados, con una prevalencia estimada de 5.700.000 solo en Estados Unidos (Roger, V.L. *et al.*, *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012)). A pesar de los considerables avances en las últimas dos décadas, el pronóstico sigue siendo muy malo, con tasas de supervivencia de únicamente el 50 % a los 5 años del diagnóstico (Roger, V.L. *et al.*, *JAMA*, 292(3):344-350 (2004)). Además de la mala supervivencia, la calidad de vida alterada y las recurrentes hospitalizaciones constituyen una clara necesidad médica no satisfecha del desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

La IC es un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad del corazón para proporcionar suficiente irrigación sanguínea y de oxígeno para satisfacer las demandas metabólicas de los órganos del cuerpo. Muchos síntomas asociados con la IC incluyen falta de aliento debido a edema pulmonar, fatiga, tolerancia reducida al ejercicio y edemas en las extremidades inferiores. La etiología de la IC es muy compleja, con múltiples factores de riesgo asociados y causas potenciales.

Entre las causas principales de la IC son arteriopatía coronaria e isquemia cardíaca, infarto agudo de miocardio, miocardiopatías intrínsecas e hipertensión no controlada crónica. La IC se puede desarrollar de forma aguda (deterioro funcional tras un infarto de miocardio) o como una afección crónica, caracterizada por un remodelado de tejido cardíaco maladaptativo a largo plazo, hipertrofia y disfunción cardíaca (por ejemplo debido a hipertensión no controlada a largo plazo). De acuerdo con los criterios diagnósticos y el tipo de disfunción ventricular, la IC se clasifica en dos grupos principales, IC con "fracción de eyección reducida" (ICFER) o IC con "fracción de eyección conservada" (ICFEC). Ambos tipos están asociados con signos y síntomas similares, pero difieren en el tipo de deterioro funcional ventricular (Borlaug, B.A. *et al.*, *Eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011)).

El receptor de APJ (APLNR) y su ligando peptídico endógeno, la apelina, se han implicado como importantes moduladores de la función cardiovascular y candidatos para intervención terapéutica en la IC (para una revisión véase Japp, A.G. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 75(10):1882-1892 (2008)).

La evidencia acumulada de modelos preclínicos de enfermedad y pacientes con insuficiencia cardíaca humana ha implicado al agonismo de la apelina y la APJ como beneficiosos en el contexto de la IC. Los ratones que carecen del gen de la apelina o APJ tienen alteración de la contractilidad de los miocitos (Charo, D.N. *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). Los ratones con deficiencia (KO) de apelina desarrollan una disfunción cardíaca progresiva con el envejecimiento y son más susceptibles a la IC en el modelo de constricción transaórtica (TAC) (Kuba, K. *et al.*, *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). El deterioro funcional en la IC crónica es el resultado de una demanda prolongada del corazón y está asociado con una remodelación cardíaca desadaptativa, que se manifiesta con hipertrofia cardíaca, aumento de la inflamación y fibrosis intersticial que eventualmente conducen a una disminución del rendimiento cardíaco.

La administración aguda de apelina aumenta el gasto cardíaco en roedores en condiciones normales y también en modelos de insuficiencia cardíaca (Berry, M.F., *Circulation*, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). El aumento del gasto cardíaco es el resultado del aumento directo de la contractilidad cardíaca y la reducción de la resistencia vascular periférica en la técnica de los lechos arteriales y venosos (Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). La reducción de la resistencia vascular conduce a una menor precarga y poscarga en el corazón y, por lo tanto, a una menor carga de trabajo (Cheng, X. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3): 171-175 (2003)). Similar a los estudios con roedores, la infusión aguda de apelina a sujetos humanos sanos y pacientes con insuficiencia cardíaca produce respuestas hemodinámicas similares con aumento del gasto cardíaco y aumento de la respuesta vasodilatadora en las arterias periféricas y coronarias. (Japp, A.G. *et al.*, *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Los mecanismos de acción inotrópica subyacente de la apelina no se entienden bien, pero parecen ser distintos de los agonistas adrenérgicos β_1 utilizados clínicamente (dobutamina) debido a la falta de aumento de la frecuencia cardíaca. La acción vasodilatadora de la apelina está mediada principalmente por las vías endoteliales de la óxido nítrico sintasa. (Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3):87-92 (2001)). La apelina se induce en condiciones hipóxicas, estimula la angiogénesis y se ha demostrado que limita el tamaño del infarto en modelos de isquemia-reperusión (Simpkin, J.C., *Basic Res. Cardiol.*, 102(6):518-528 (2007)).

Además a los estudios antes mencionados que evalúan la administración aguda de apelina, varios estudios han demostrado claramente los efectos beneficiosos de la administración prolongada de apelina en varios modelos IC crónica en roedores, incluido el modelo de angiotensina II, modelo TAC y modelo sensible a la sal Dahl de rata (Siddiquee, K. *et al.*, J. Hypertens., 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. *et al.*, Nature, 488(7411):394-398 (2012); Koguchi, W. *et al.*, Circ. J., 76(1):137-144 (2012)). En estos estudios, la infusión prolongada de apelina redujo la hipertrofia cardíaca y la fibrosis cardíaca, y se asoció con una mejora en el rendimiento cardíaco.

También está surgiendo evidencia genética de que los polimorfismos en el gen de APJ están asociados con una progresión más lenta de la IC (Sarzani, R. *et al.*, J. Card. Fail., 13(7):521-529 (2007)). Cabe destacar que, mientras que la expresión de APJ y apelina puede reducirse o variar considerablemente con la progresión de la IC, los efectos hemodinámicos cardiovasculares de la apelina se mantienen en los pacientes que han desarrollado IC y reciben tratamiento estándar. (Japp, A.G. *et al.*, Circulation, 121(16):1818-1827 (2010)).

En resumen, existe una cantidad significativa de evidencia que indica que el agonismo del receptor de APJ desempeña un papel cardioprotector en la IC y podría ser de beneficio potencial para los pacientes con IC. La muy corta semivida de la apelina en la circulación limita su utilidad terapéutica y, en consecuencia, existe la necesidad de agonistas del receptor de APJ con un perfil farmacocinético y de señalización mejorado mientras se mantienen o potencian los efectos beneficiosos de la apelina agonista de APJ endógena.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de sulfonilpiridina y análogos de los mismos, que son útiles como agonistas de APJ, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la APJ, tales como insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, diabetes y afecciones relacionadas, incluyendo, aunque sin limitaciones, síndrome coronario agudo, isquemia miocárdica, hipertensión, hipertensión pulmonar, vasoespasma coronario, vasoespasma cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, angina de pecho, enfermedad renal, síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con APJ.

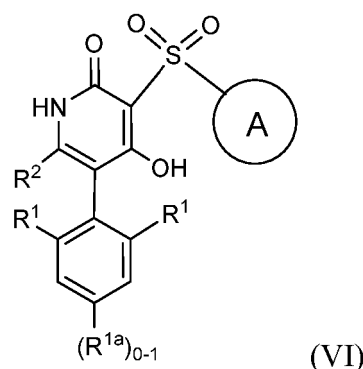
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

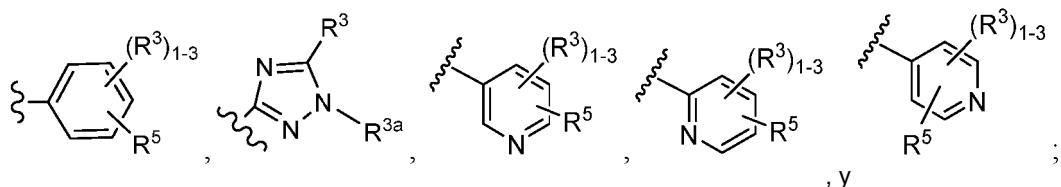
I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente divulgación proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula (VI)



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

5 el anillo A se selecciona independientemente entre



R¹ se selecciona independientemente entre F, Cl, OH y Oalquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl y alquilo C₁₋₂;

R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; arilo sustituido con 0-3 R^e, heterociclilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₅ y -(CH₂)₁₋₃Ocicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, alquilo C₁₋₅-OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -NHC(=O)R^b, -NHC(=O)OR^b y -NHC(=O)NHR^a;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, -C(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)OR^b, -R⁶, -S(O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR^aR⁶, -C(=O)OR⁶ y -S(O)_pNR^aR⁶;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, alquenilo C₂₋₅ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R⁵ se selecciona independientemente entre H, R⁶, -OR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -NR^aR⁶, -C(=O)NR^aR⁶, -NR^aC(=O)R⁶, -NR^aC(=O)OR⁶ y -OC(=O)NR^aR⁶, con la condición de que R³ y R⁵ no sea ninguno H;

R⁶ se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -OR^b, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aR^a, CN, -C(=O)NR^aR^a, -NHC(=O)OR^b, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

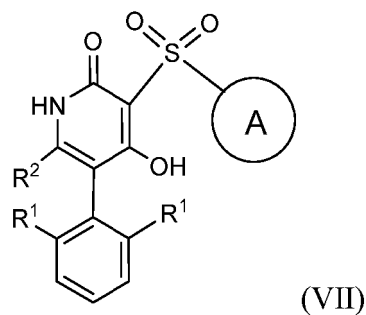
R^e se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_f, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_f, NR_fC(=O)OR_f, OC(=O)NR_fR_f y -(CH₂)_nNR_fR_f;

R_f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅ (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

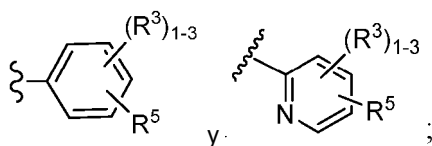
p se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

5 el anillo A se selecciona independientemente entre



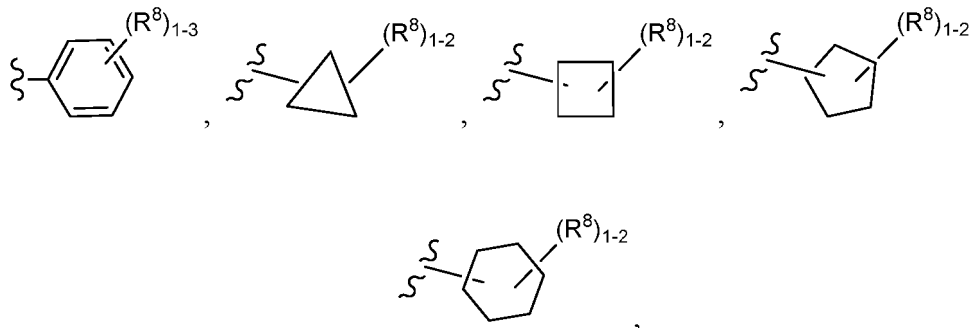
10 R^1 es -O-alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; arilo sustituido con 0-3 R^e , heterociclilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_{1-4}$ Oalquilo C_{1-5} y $-(CH_2)_{1-3}$ Ocicloalquilo C_{3-6} ;

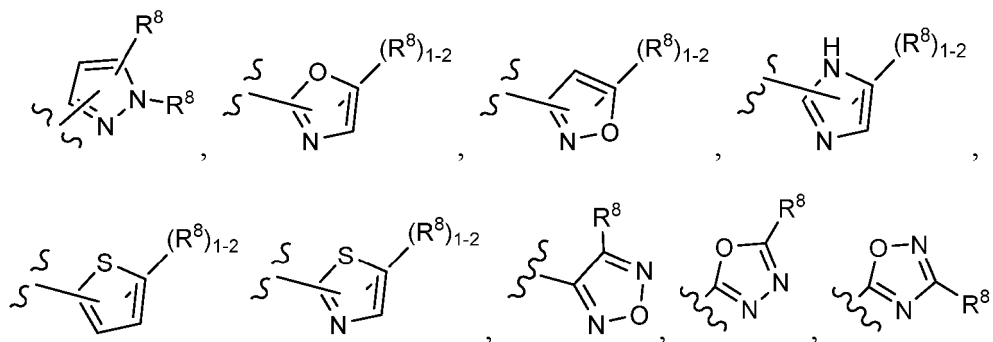
R^3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , $-NHR^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NHR^a$, $-NHC(=O)R^b$, $-NHC(=O)OR^b$ y $-NHC(=O)NHR^a$;

15 R^5 se selecciona independientemente entre H, R^6 , $-C(=O)R^6$, $-NR^aR^6$, $-C(=O)NR^aR^6$ y $-NHC(=O)R^6$

R^6 se selecciona independientemente entre carbociclilo seleccionado entre



20 y heterociclilo seleccionado entre





10

15

20

25

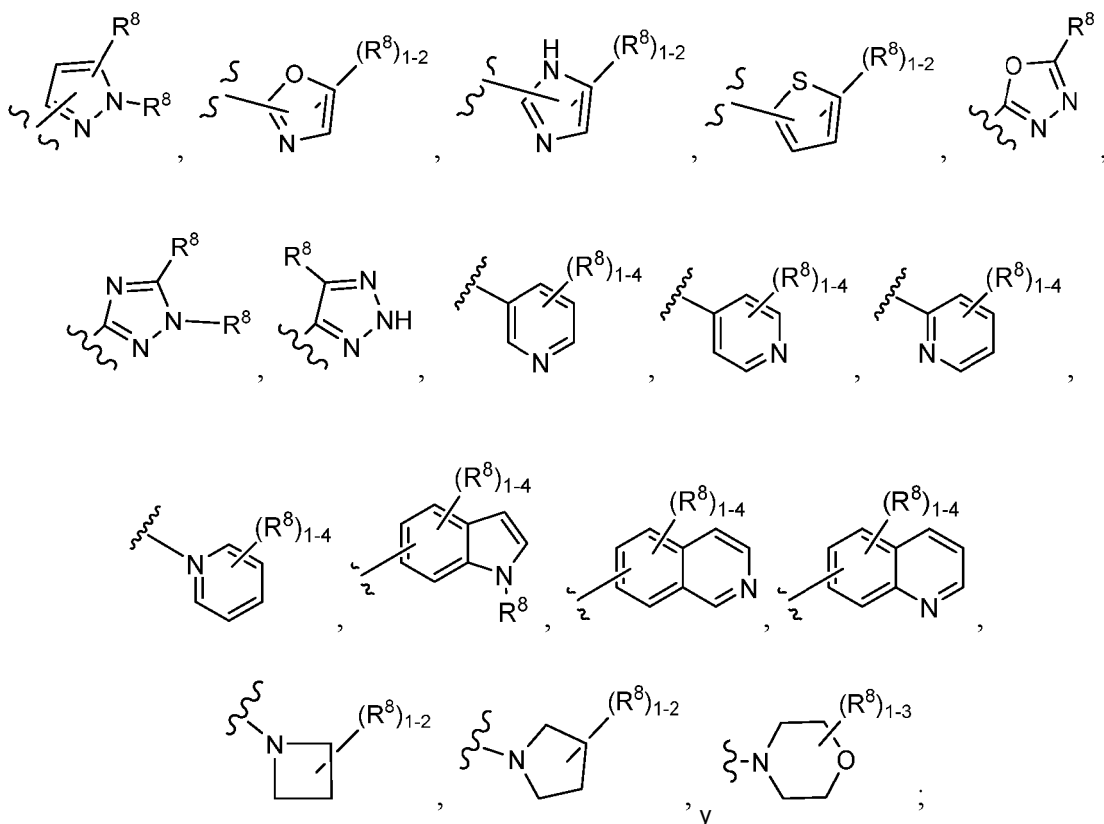
R² se selecciona independientemente entre -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂,



R⁶ se selecciona independientemente entre carbociclilo seleccionado entre



y heterociclilo seleccionado entre



R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH₂)_nOR^b, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -C(=O)NR^a, -R^a, -NHC(=O)R^b, -NHC(=O)OR^b, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

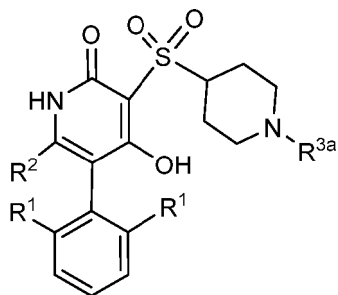
R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₁₀ y heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O y CO₂H; y

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, y 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VIII):



(VIII)

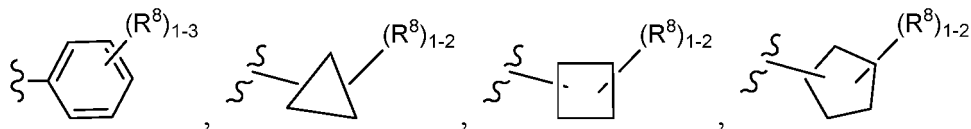
o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R¹ es -O-alquilo C₁₋₄;

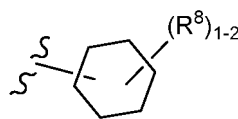
R^2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alquenilo C_{2-5} , arilo sustituido con 0-3 R^e , heterociclilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_{1-4}$ Oalquilo C_{1-5} y $-(CH_2)_{1-3}$ Ocicloalquilo C_{3-6} ;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e , $-S(O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)OR^b$, $S(O)_pNR^aR^a$, R^6 , $-S(O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^aR^6$, $-C(=O)OR^6$ y $-S(O)_pNR^aR^6$;

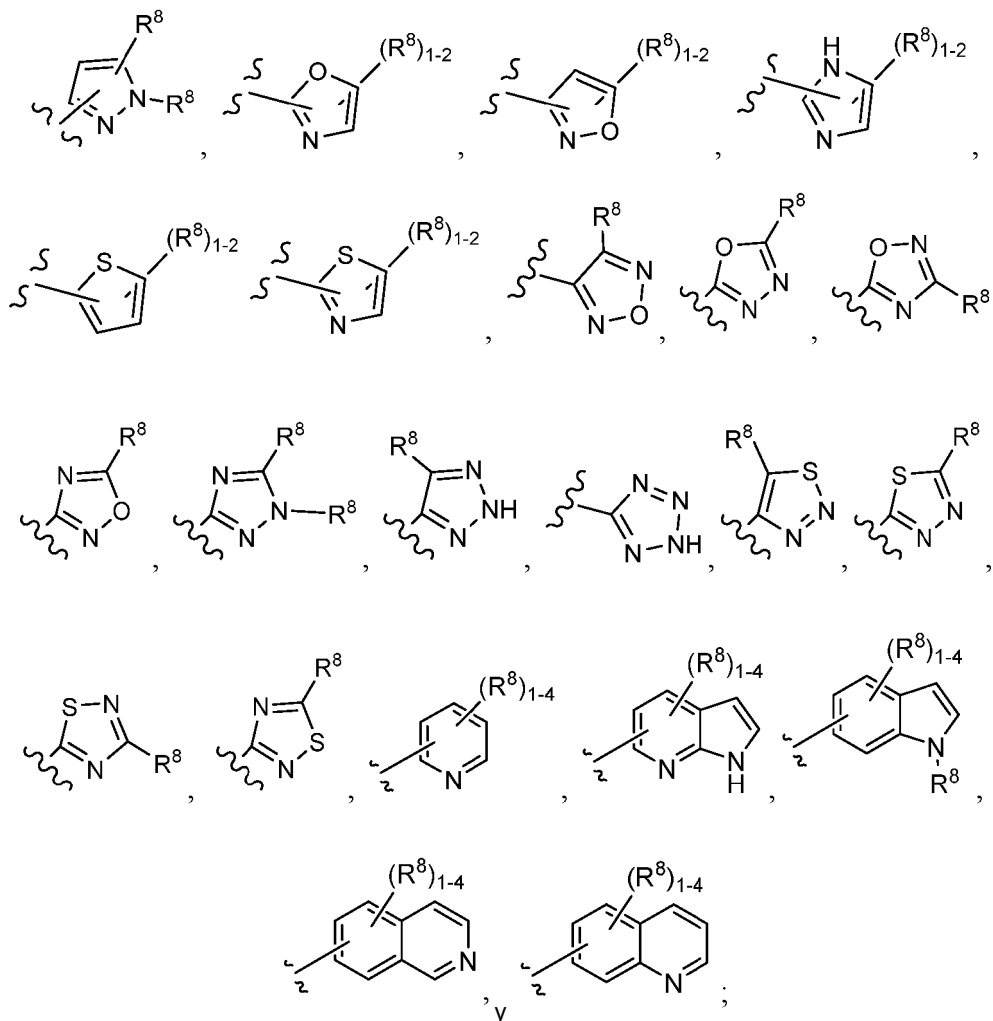
R^6 se selecciona independientemente entre carbociclilo seleccionado entre



y



y heterociclilo seleccionado entre



R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^aR^a$, CN, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NHC(=O)OR^b$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-10} y heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O y CO_2H ; y n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, y 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VIII), o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R^1 es -O-alquilo C_{1-4} ;

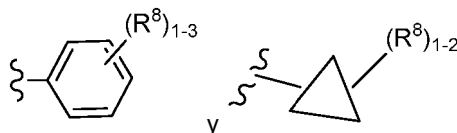
R^2 se selecciona independientemente entre $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$,



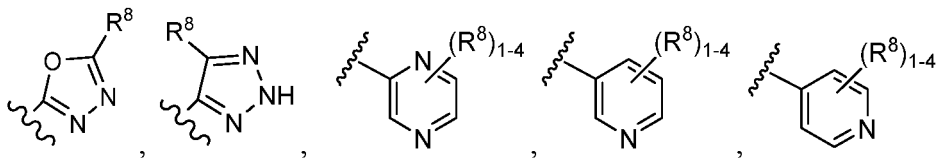
$-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2OCH(CH_3)_2$;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$ - R^6 y $-C(=O)R^6$;

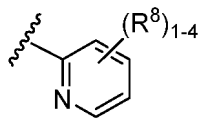
R^6 se selecciona independientemente entre carbociclilo seleccionado entre



y heterociclilo seleccionado entre



y



R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $-(CH_2)_nOR^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NHC(=O)R^b$, $-NHC(=O)OR^b$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e ;

R^e se selecciona independientemente entre OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O y CO_2H ; y n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, y 3.

Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en combinación con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, se pretende que cualquier elemento (incluyendo definiciones individuales variables) de una realización se combine con cualquiera y todos los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula VI o un enantiómero, diaestereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $CE_{50} \leq 10 \mu M$, usando el ensayo

hcAMP de APJ desvelado en el presente documento, preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 5 \mu M$, más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 1 \mu M$, incluso más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 0,5 \mu M$, incluso más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 0,1 \mu M$, incluso más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 0,01 \mu M$.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre el subconjunto en que el intervalo de potencia de CE_{50} de APJ hcAMP es A.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre el subconjunto en que el EC_{50} intervalo de potencia de APJ hcAMP es B.

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre el subconjunto en que el intervalo de potencia de CE_{50} de APJ hcAMP es C.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 25 En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 35 En otra realización, la presente divulgación proporciona un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, diuréticos, antagonistas de la aldosterona y compuesto digitálico.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con APJ o la actividad de la apelina.

- 50 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de APJ y apelina que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ICDA), fibrilación auricular, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastornos cerebrovasculares y sus secuelas, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por reperfusión, reestenosis angioplásticas, complicaciones vasculares de la diabetes y la obesidad.

- 60 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, angina de pecho, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por reperfusión, reestenosis angioplásticas, complicaciones vasculares de la diabetes u obesidad.

- 65 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de insuficiencia cardíaca, tal como ICDA.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes y la obesidad.

5 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.

10 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión pulmonar.

15 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis del síndrome coronario agudo y la isquemia cardíaca.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo determinados agentes inotrópicos, tales como agonistas β -adrenérgicos (por ejemplo dobutamina).

30 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina.

40 Cuando se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes cardiovasculares y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agentes cardiovasculares que se puede emplear opcionalmente en combinación con el agonista de APJ de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes cardiovasculares administrados por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: agentes antihipertensores, inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, bloqueantes del receptor de angiotensina, bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos, diuréticos, agentes de vasorelajación, tales como nitratos, agentes antiateroscleróticos, agentes antidislipídicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiisquémicos, bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiobesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirreestenóticos, agentes antipancréaticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, agentes que mejoran la memoria, agentes antidemencia, agentes estimulantes de la cognición, supresores del apetito, agentes para tratar la insuficiencia cardíaca, agentes para tratar la arteriopatía periférica, agentes para tratar tumores malignos y agentes antiinflamatorios.

50 En otra realización, uno o más agentes terapéuticos adicionales usados en las composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: inhibidores de ACE, β -bloqueantes, diuréticos, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la renina, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, nitratos, compuestos digitálicos, agentes inotrópicos.

65 Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que

cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

5 III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y
 10 racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o
 15 racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del
 20 proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las
 25 sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las cuales los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Como ejemplos, "alquilo C₁ a C₁₂" o "alquilo C₁₋₁₂" (o alquileno), pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; "alquilo C₄ a C₁₈" o "alquilo C₄₋₁₈" (o alquileno), pretende incluir los grupos alquilo C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ y C₁₈. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o
 35 sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (*por ejemplo*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquilo C₂, C₃, C₄, grupos alquenilo C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir los grupos alquilo C₂, C₃, C₄, grupos alquinilo C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Cuando se usa el término "cadena de hidrocarburos", este pretende incluir "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", salvo que se indique lo contrario.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, grupos alcoxi C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y

heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

- 5 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, grupos haloalcoxi C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono
10 unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Por ejemplo, se pretende que "cicloalquilo C₃ a C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆" incluya los grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-
15 metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. se pretende que cicloalquenilo C₄₋₆ incluya los grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

- 20 Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 miembros monocíclico o bicíclico o de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, o 13 miembros bicíclico o tricíclico, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina),
25 [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de
40 carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

- Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2007). "Arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo.

- El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los
50 átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

- Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo estable monocíclico o bicíclico de 3-, 4-, 5-, 6-, o 7 miembros o heterocíclico policíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene
55 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N=O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, 5 cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, 10 fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, 15 tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, 25 benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, 30 pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende 35 indicar un sistema de anillos heterocíclico, estable, de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros el cual está 40 saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono 45 que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea superior a 1.

50 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4- tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" 55 signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los 60 grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, 65 pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo,

tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en donde n=0-4 y m=0-4) y similares.

Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R₄-M y R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P.G.M. *et al.*, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4^a edición, Wiley (2007) y The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (*por ejemplo*, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (*por ejemplo*, mCPBA y/o peróxido de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en donde se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u

orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como,

- 5 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílicos, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.
- 10 Pueden sintetizarse sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se
- 15 encuentran listas de sales adecuadas en Allen, Jr., L. V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

También se desvelan compuestos de formas profármaco de fórmula VI. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el principio bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula VI) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- 25 b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. *et al.*, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); y
- 30 f) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley- VCH (2011).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula VI *per se*. Tales

- 35 profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula VI incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (segunda edición, reproducida (2006)); Testa, B. *et al.*, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3ª Edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

- Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "ac" para "acuoso", "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuádruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E", "Z" y "ee" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

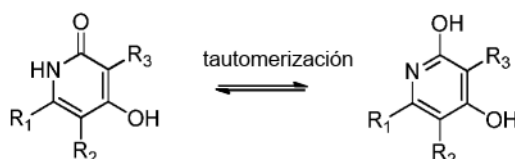
AcOH u HOAc	ácido acético
ACN	acetoniitrilo
Alk	alquilo
BuLi	butillitio
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CD ₃ OD	deutero-metanol
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	éter dietílico
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
HPLC (<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>)	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS (<i>Liquid Chromatography Mass Spectroscopy</i>)	cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas
LG	grupo saliente
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
K ₂ HPO ₄	fosfato dipotásico
Me	metilo
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
N ₂	nitrógeno
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaCl	cloruro sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NH ₄ OAc	acetato amónico
OXONE®	peroximonosulfato de potasio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd-XPhosG3	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) metanosulfonato

THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhosG3	(2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) metanosulfonato

Descripción de los procedimientos LCMS analíticos:

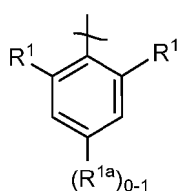
- 5 Método A: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,1 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, después una retención de 0,5 minutos a 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 10 Método B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH_4OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH_4OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 15 Método C: Columna: Phenomenex Luna 3u C18(2) 2,0x30 mm; Fase móvil A: MeOH:agua 10:90 con NH_4OAc 10 mM; Fase móvil B: MeOH:agua 90:10 con NH_4OAc 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 minutos, después una retención de 1 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 20 Método D: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

- 20 Como un experto en la técnica sería capaz de entender que una piridona en una molécula puede tautomerizarse a sus formas ceto y enol como se muestra en la siguiente ecuación, en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente, esta divulgación pretende cubrir todos los posibles tautómeros incluso cuando una estructura representa solo uno de ellos.



25

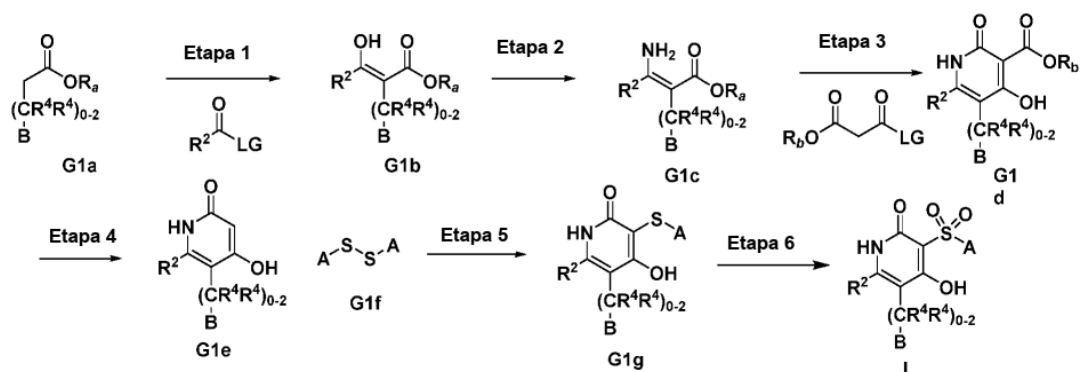
En los compuestos de Fórmula VI, (CR^4R^4) está ausente y el anillo B es



30

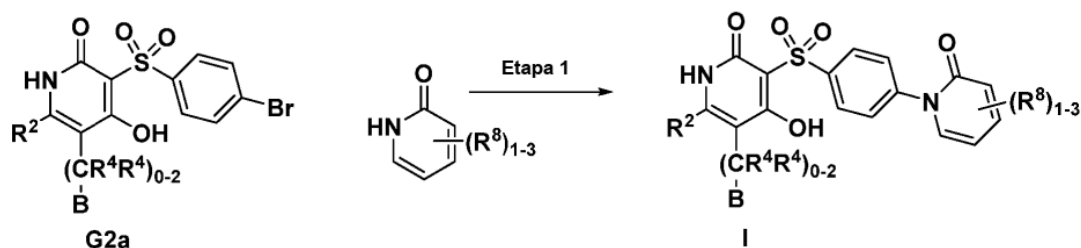
Esquemas genéricos

Esquema 1



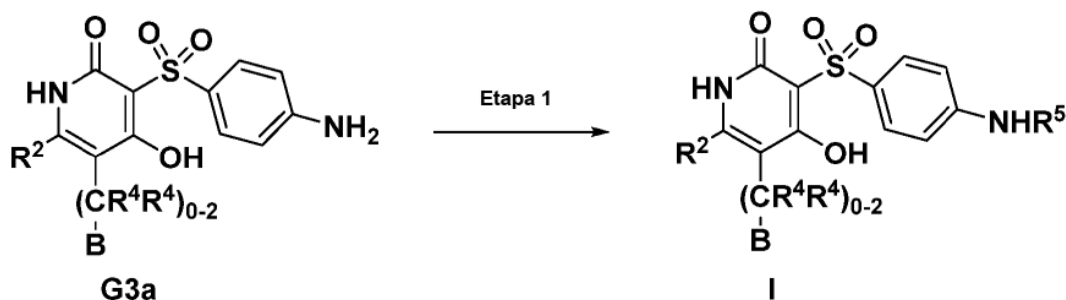
- La Etapa 1 describe la preparación de compuestos de Fórmula G1b mediante condensación de un éster de Fórmula G1a con un ácido activado R^2CO-LG , en donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos y similares). Los disolventes preferidos son éteres (tales como tetrahydrofurano, dioxano y similares) y disolventes apróticos polares (tales como N, N-dimetilformamida). Las bases preferidas son amidas metálicas (tales como bis(trimetilsilil)amida de litio y diisopropilamida de litio y similares) e hidruros metálicos (tales como hidruro de sodio y similares).
- La Etapa 2 describe la preparación de compuestos de Fórmula G1c mediante condensación de compuestos de Fórmula G1b con amoníaco. Las fuentes preferidas de amoníaco son amoníaco (gas) o sales del mismo (tales como acetato de amonio, formiato de amonio y similares). Los disolventes preferidos son alcoholes (tales como metanol, etanol y similares).
- La Etapa 3 describe la preparación de compuestos de piridina de Fórmula G1d a partir de compuestos de fórmula G1c mediante condensación con derivados de malonato R_bOCOCH_2 , en donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos y similares o alcóxidos, tales como etóxido y similares) en presencia de base. El proceso se puede llevar a cabo en una sola etapa o en dos etapas. Los disolventes preferidos para la primera etapa del proceso de dos etapas son disolventes halogenados (tal como DCM y similares), éteres (tal como tetrahydrofurano, dioxano y similares) y agua. Las bases preferidas para la primera etapa del proceso de dos etapas son aminas terciarias (tal como TEA, DIEA y similares) y carbonatos de metales alcalinos, - bicarbonatos, - hidróxidos (tal como carbonato sódico, bicarbonato de sodio, hidróxido sódico y similares). Los disolventes preferidos para la segunda etapa y para el proceso de una etapa son alcoholes (tal como MeOH y EtOH y similares). Las bases preferidas para la segunda etapa y para el proceso de una etapa son alcóxidos de metales alcalinos (tal como etóxido de sodio y similares).
- La Etapa 4 describe la preparación de compuestos de Fórmula G1e a partir de un compuesto de Fórmula G1d, mediante descarboxilación mediante calentamiento en presencia de ácido (como HCl). Los disolventes preferidos son disolventes inertes (tales como dioxano).
- La Etapa 5 describe la preparación de compuestos de tioéter de Fórmula G1g a partir de compuestos de fórmula G1e mediante condensación con disulfuro (G1f) en condiciones de calentamiento con base. Los disolventes preferidos son disolventes próticos (como DMF). Las bases preferidas son carbonatos de metales alcalinos (tales como carbonato potásico).
- La Etapa 6 describe la preparación de compuestos de Fórmula (I) mediante oxidación de compuestos de Fórmula G1 g en la correspondiente sulfona usando oxidantes (como OXONE® y similares). Los disolventes preferidos son disolventes de alcohol (tales como metanol y similares) y agua.

Esquema 2



- La Etapa 1 describe la preparación de compuestos de Fórmula (I) mediante acoplamiento de piridinona con un compuesto de Fórmula G2a, mediante aminación catalizada con cobre. Los catalizadores preferidos son sales de cobre (II) (acetato de cobre (II) y similares). Las bases preferidas son DBU y similares. Los disolventes preferidos son DBU y similares.

Esquema 3



La Etapa 1 describe la preparación de compuestos de Fórmula I a partir de un compuesto de Fórmula G3a mediante aminación catalizada con paladio, acilación y formación de urea. La aminación catalizada con paladio implica reacción entre anilina y haluros de arilo. Los catalizadores de paladio preferidos son Pd₂(dba)₃ y similares. Las bases preferidas son Cs₂CO₃ y similares. Los disolventes preferidos son dioxano y similares. La acilación implica reacción entre anilina y cloruros de ácido, las bases son base de Hunig y similares. La formación de urea implica reacción entre anilina e isocianatos. Las bases preferidas son base de Hunig y similares. Los disolventes preferidos son DCM y similares.

IV. BIOLOGÍA

El receptor de APJ se descubrió en 1993 como un receptor acoplado a proteína G huérfano (GPCR) y posteriormente se descubrió que reconocía el péptido apelina como su ligando endógeno. Pertenece a la clase A de GPCR y tiene una estructura clásica de 7 dominios transmembrana, exhibiendo la mayor homología de secuencia con el receptor de angiotensina AT1 (para una revisión, véase Pitkin, S.L. *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342 (2010)). APJ se expresa en una amplia variedad de tejidos periféricos y el SNC, y tiene una expresión relativamente alta en la placenta, miocardio, células endoteliales vasculares, células de músculo liso, así como miocitos cardíacos (Kleinz, J.M. *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211(2005)). El péptido apelina se identificó originalmente en un extracto de estómago bovino y sigue siendo hasta la fecha el único ligando endógeno y agonista del receptor de APJ conocido. (Tatemoto, K. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255:471-476 (1998)). La expresión tisular del gen de la apelina refleja fielmente el patrón de expresión de APJ y se ha postulado que actúa de manera autocrina o paracrina, a menudo ejemplificado por referencia al "sistema apelina-APJ". El gen de apelina codifica un péptido precursor de 77 aminoácidos que se escinde para formar un péptido secretado maduro que experimenta una escisión proteolítica adicional formando fragmentos C-terminales más cortos. La apelina-36, -17 y -13 representan las principales formas activas, siendo la forma pirrolidina de la apelina-13 la forma más estable y más abundante presente en el tejido cardíaco (Maguire, J.J. *et al.*, *Hypertension*, 54(3):598-604 (2009)). La apelina tiene una semivida muy corta en la circulación, que se ha estimado en menos de 5 minutos (Japp, A.G. *et al.*, *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Se sabe que la activación del receptor de APJ inhibe los niveles de AMP cíclico estimulado por forskolina (AMPC) de manera sensible a la toxina pertussis, indicando acoplamiento a las proteínas Gi. Se informa que la afinidad de unión de la apelina y los valores de CE₅₀ en el ensayo de AMPC están en el rango sub-nanomolar (para una revisión, véase Pitkin, S.L. *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 62(3): 331-342(2010)). Además de la inhibición del AMPC, la activación del receptor de APJ también conduce al reclutamiento de β-arrestina, internalización del receptor y activación de quinasas reguladas extracelulares (ERK) (para una revisión, véase Kleinz, J.M. *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211 (2005)). Actualmente no está claro cuál de estos mecanismos de señalización contribuye a la modulación de los efectos fisiológicos posteriores de la apelina. Se ha demostrado que el receptor de APJ interactúa con el receptor AT1. Mientras que la apelina no se une a AT1 y la angiotensina II no se une a APJ, se ha postulado que ciertas acciones fisiológicas de la apelina están mediadas, al menos en parte, a través del antagonismo funcional de la vía del receptor de angiotensina II y AT1 (Chun, A.J. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 118(10):3343-3354 (2008)).

También es deseable y preferente hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con agentes conocidos de tratamiento de la IC, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y que no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de la concentración sanguínea del fármaco de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que disminuyen la posibilidad de que se presenten efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un agonista de APJ. Los sujetos de ejemplo incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y las secuelas de la misma, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplásticas, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, ictus, así como aterosclerosis, arteriopatía coronaria, síndrome coronario agudo y/o dislipidemias.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" incluyen el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigida a reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias "profilácticas" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" incluye terapias que reducen la frecuencia de desarrollar una patología clínica. Como tal, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular APJ y/o prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

Ensayo de acumulación de AMPc intracelular

Se utilizaron células HEK293 que expresan de forma estable el receptor de APJ humano para evaluar la actividad de los compuestos. Las células cultivadas se separaron y se resuspendieron en el tampón de ensayo de fluorescencia homogénea de tiempo resuelto (HTRF) de AMPc (Cisbio cat; #62AM4PEJ). El ensayo se realizó en placas de ensayo de 384 pocillos (Perkin-Elmer; n.º cat. 6008289) de acuerdo con el protocolo de ensayo proporcionado por el fabricante. Se añadieron diluciones en serie de un compuesto junto con tampón de ensayo que contenía IBMX 0,2 nM y forskolina 2 µM a cada pocillo que contenía 5.000 células y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió el reactivo de AMPc D2 en el tampón de lisis, seguido de anticuerpo EuK (Cisbio; n.º cat. 62AM4PEJ) y se incubó durante 60 minutos. La relación de emisión de fluorescencia se midió usando un fluorómetro. Las concentraciones de AMPc intracelular (inhibición estimulada por compuesto de la producción de AMPc mediada por forskolina) se calcularon mediante extrapolación a partir de una curva patrón usando concentraciones de AMPc conocidas. Los valores de CE_{50} se obtuvieron ajustando los datos a una curva de concentración-respuesta sigmoidea con pendiente variable. La inhibición máxima alcanzable de los niveles de AMPc inducidos por forskolina ($Y_{\text{máx}}$) para cada compuesto se expresó como porcentaje relativo de inhibición alcanzado usando péptido de apelina-13 piroglutamada ((Pir1)apelina-13), los cuales se establecieron en 100 %.

Los ejemplos desvelados a continuación se probaron en los ensayos *in vitro* de APJ descritos anteriormente y se encontró que tenían actividad de AMP cíclico de APJ humano (hcAMP). El valor de CE_{50} de cada compuesto se presenta al final de la descripción del ejemplo.

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas de los receptores de APJ y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de APJ. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, de seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico y sus secuelas, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastornos cerebrovasculares, fibrilación auricular, angina de pecho, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por reperfusión, reestenosis angioplásticas, complicaciones vasculares de la diabetes y la obesidad.

La actividad biológica de los compuestos de esta invención ejemplificados determinada por el ensayo descrito anteriormente se muestra al final de cada ejemplo. Los intervalos de potencia CE_{50} de APJ AMPc son los siguientes: A = 0,01 - 10 nM; B = 10,01 - 100 nM; C = 100,01 - 300 nM.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (casi una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluidas nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, inyección intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero por lo general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores incluidos dentro del alcance de los expertos habituales en la técnica. Estas incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se va a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirigen. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas o semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, p. ej., estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, Jr., L.V. *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volúmenes), 22ª edición, Pharmaceutical Press (2012).

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg al día y, de la forma más preferente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg al día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, p. ej., comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y conformes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener desde aproximadamente 1 miligramo hasta aproximadamente 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1.

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un transportador farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, p. ej., agentes utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros agonistas de APJ o uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes para tratar la insuficiencia cardíaca, agentes antihipertensores, agentes antiateroscleróticos, agentes antidislipídicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiisquémicos, agentes antiobesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirreestenóticos, agentes antipancaéuticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, agentes que mejoran la memoria, agentes antidemencia, agentes estimulantes de la cognición, supresores del apetito y agentes para tratar la arteriopatía periférica.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía coronaria: inhibidores de ACE, β -bloqueantes, diuréticos, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la renina, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, nitratos, compuestos digitálicos, agentes inotrópicos t agonistas de β -receptores, agentes antihiperlipidémicos, agentes de elevación de HDL en plasma, agentes antihipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa), agonista de LXR, probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico, o aminos cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de la lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozil, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, agentes anti-diabetes, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas de receptor de fibrinógeno, aspirina o derivados de ácido fibríco.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes antidiabéticos dependiendo de la terapia diana deseada. Estudios indican que la modulación de la hiperlipidemia y la diabetes se pueden mejorar adicionalmente mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. Los ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen, pero sin limitación, sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinadionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona), y sensibilizadores a la insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; deshidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); anti-glucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4) (tal como sitagliptina, saxagliptina), agonistas o análogos de GLP-1 (tal como exenatide), inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida), insulina, así como los agentes terapéuticos analizados anteriormente para tratar la insuficiencia cardíaca y la aterosclerosis.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes anti-obesidad seleccionados entre fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas de receptores β_3 -adrenérgicos; sibutramina, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistato) y leptinas. Otros agentes usados en el tratamiento de obesidad o trastornos relacionados con la obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecistocinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H₃, moduladores del receptor de dopamina D₂, hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de corticotrofina, galanina y ácido gamma amino butírico (GABA).

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes indicadas anteriormente o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible, no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también

sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma farmacéutica o en formas separadas pero a la vez de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en distintos momentos en el tiempo. Por tanto, cada componente se puede administrar por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, como un patrón o control de calidad, en pruebas o ensayos que implican el receptor de APJ actividad de apelina. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica APJ y apelina o actividad anti-insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, se puede usar un compuesto de la presente invención como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto garantizaría al investigador que el ensayo se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, podrían usarse compuestos según la presente invención para analizar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican APJ y apelina.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende que el artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo contenedor y el componente (c) se localiza fuera del segundo contenedor. Ubicado dentro del primer y segundo contenedor significa que el contenedor respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente guarde una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo contenedor incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

El prospecto es un sello, una etiqueta, un marcador, etc. que enumera información relacionada con la composición farmacéutica localizada en el primer recipiente. La información citada se determinará habitualmente por la agencia

reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, el papel, plástico, cartulina, papel de aluminio, papel o plástico adhesivo posterior, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, imprimida o aplicada).

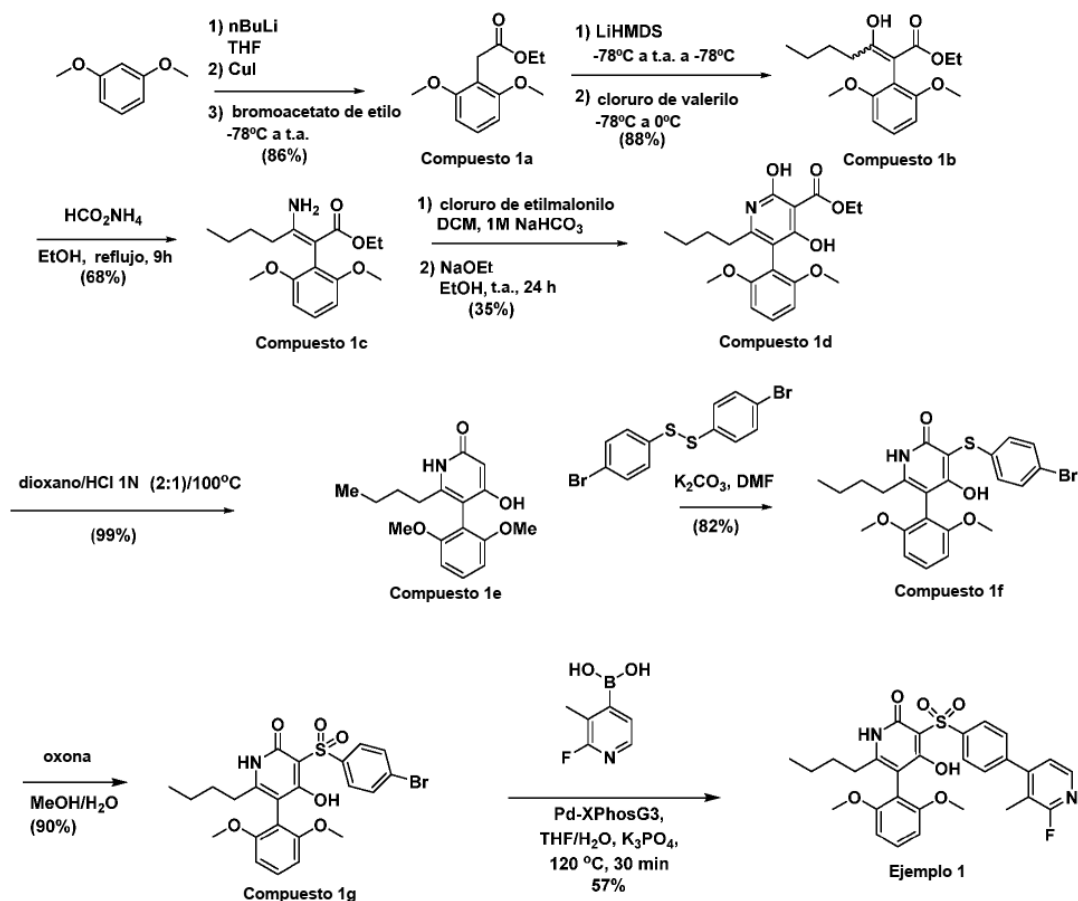
Otras características de la invención serán obvias en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se ofrecen para ilustrar la invención y que no pretenden limitarla.

VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento han sido preparados, aislados y caracterizados usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

Ejemplo 1

6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)fenil)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona



Compuesto 1a. 2-(2,6-dimetoxifenil)acetato de etilo

A una solución de 1,3-dimetoxibenceno (3.3 ml, 25 mmol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota 2.5M nBuLi en hexanos (10 ml, 25 mmol) durante un periodo de 10 minutos, a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Lentamente se añadió yoduro de cobre (I) (2.38 g, 12.5 mmol), después la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, volviéndose homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, a continuación gota a gota se añadió bromoacetato de etilo (2.8 ml, 25 mmol) durante 20 minutos. Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua, después se añadió Et₂O y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con K₂HPO₄ 1,5N y se extrajo con Et₂O (2x).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de 0 a 15 % de EtOAc/hexanos para dar el compuesto 1a (4,8 g, rendimiento del 86 %) como un aceite de color marrón claro que solidificó después de un periodo de reposo. MS m/z 225,1 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Compuesto 1b. 2-(2,6-dimetoxifenil)-3-hidroxihept-2-enoato de etilo

A una solución del Compuesto 1a (1,50 g, 6,7 mmol) en THF (14 ml) a -78°C se añadió gota a gota LHMDs 1,0M en THF (16,7 ml, 16,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C , después, gota a gota se añadió cloruro de valerilo (1,34 ml, 11,0 mmol) y la mezcla se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de 0 a 30 % de EtOAc/hexanos para dar una mezcla isomérica del Compuesto 1b (1,80 g, rendimiento del 88 %) como un aceite claro incoloro. MS m/z 309,1 (M+H). RMN ^1H del isómero principal (400 MHz, CDCl_3) δ 13,22 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 5H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,22 - 1,17 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Compuesto 1c. 3-amino-2-(2,6-dimetoxifenil)hept-2-enoato de etilo

A una mezcla del Compuesto 1b (1,81 g, 5,90 mmol) y formiato amónico (1,85 g, 29,0 mmol) en etanol absoluto (35 ml) se añadieron tamices moleculares, después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de 0 a 35 % de EtOAc/hexanos para dar el Compuesto 1c (1,2 g, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite incoloro transparente. MS m/z 308,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compuesto 1d. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinato de etilo

A una solución del Compuesto 1c (1,20 g, 4,0 mmol) en una mezcla de DCM (20 ml) y NaHCO_3 1N (24 ml, 24 mmol) se añadió gota a gota una solución de cloruro de etilmalonilo (1,54 ml, 12,0 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con DCM, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Se lavaron los extractos combinados con NH_4Cl saturado y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH absoluto (20 ml), después se añadió etóxido sódico 2,5M en etanol (6,4 ml, 16 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas, generando un precipitado. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad después se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con DCM (3x). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se decantaron y se concentraron a presión reducida sobre celite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de 5 a 75 % de EtOAc/ DCM para dar el Compuesto 1d (0,52 g, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido blanco. MS m/z 376,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,30 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 5H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compuesto 1e. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de Compuesto 1d (2 g, 5,33 mmol) en dioxano (30 ml) y HCl 1 N (15 ml) se calentó a 100°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar compuesto 1e (1,6 g, 99 % de rendimiento). MS m/z = 304,2 (M+H) (Método A, Tr = 0,73 min). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,49 - 2,33 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 1,23 - 1,07 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compuesto 1f. 3-((4-bromofenil)tio)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

Una mezcla del compuesto 1e (300 mg, 0,99 mmol), 1,2-bis(4-bromofenil)disulfuro (223 mg, 0,59 mmol) y carbonato potásico (205 mg, 1,48 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 1f (400 mg, rendimiento del 82 %). MS m/z = 490,1 (M+H) (Método A, Tr = 1,01 min). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,20 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compuesto 1g. 3-((4-bromofenil)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

A una mezcla de 1f (400 mg, 0,82 mmol) en MeOH (24 ml) se añadió peroximonosulfato de potasio (OXONE, 1,0 g, 1,63 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo de nuevo mediante DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el

Compuesto 1g (411 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* = 524,0 (M+H) (Método A, Tr=1,02 min). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 5H), 3,66 (s, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 2H), 0,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)

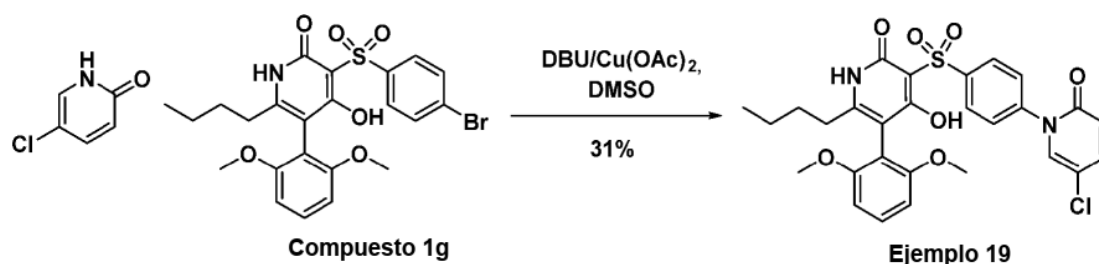
Ejemplo 1. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

La mezcla del Compuesto 1g (10 mg, 0,019 mmol), ácido (2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)borónico (8,9 mg, 0,057 mmol) y Pd-XPhos G3 (1,22 mg, 0,001 mmol) en THF (1 ml) se añadió ácido fosfórico, sal de potasio (0,5 M) (0,077 ml, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó en reactor de microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 1 (6,3 mg, rendimiento del 57 %). MS *m/z* = 553,1 (M+H) (Método B, Tr=1,87 min). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 - 8,06 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,62 (t, *J*=7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

Los siguientes compuestos, Ejemplo 2 a Ejemplo 18, se prepararon con los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 19

6-Butil-3-((4-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

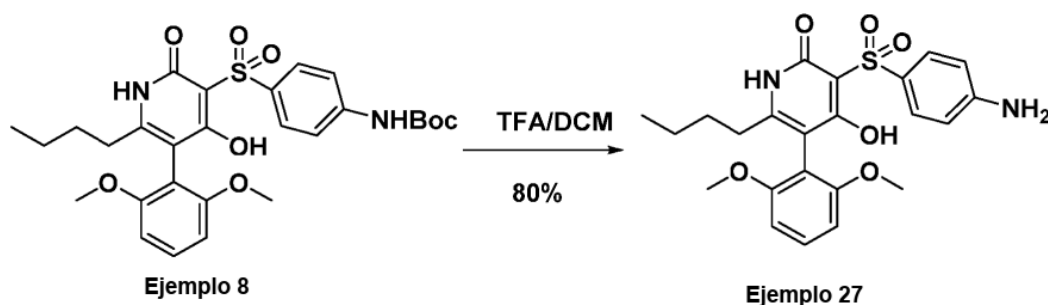


Una mezcla de 5-cloropiridin-2(1H)-ona (29,8 mg, 0,23 mmol) y acetato de cobre (II) anhidro (20,9 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DMSO seco (1,0 ml). Se añadieron Compuesto 1g (30 mg, 0,057 mmol) y DBU (0,034 ml, 0,23 mmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 19 (10 mg, rendimiento del 30,5 %). MS *m/z* = 571,0 (M+H) (Método A, Tr=0,95 min). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,50 (s, 1H), 8,36 - 8,29 (m, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,55 (m, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 6,71 - 6,62 (m, 3H), 3,79 (s, 6H), 2,28 - 2,21 (m, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 4H), 0,79 (t, *J*=7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

Los ejemplos siguientes, del Ejemplo 20 con el Ejemplo 26, se prepararon con los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 19.

Ejemplo 27

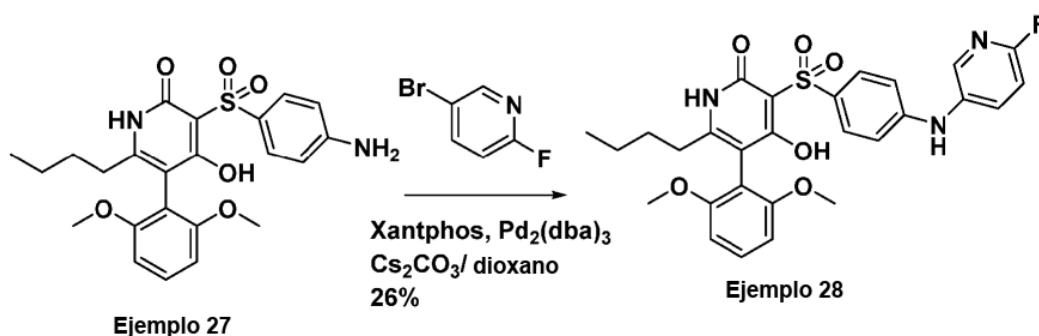
3-((4-aminofenil)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona



Se añadió TFA (0,10 ml, 1,3 mmol) a una mezcla del Ejemplo 8 (4,3 mg, 0,008 mmol) en DCM (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 27 (2,8 mg, rendimiento del 80 %). MS m/z = 459,0 (M+H) (Método B, Tr=1,714 min). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 - 7,57 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 - 6,67 (m, J =8,4 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,20 (s a, 2H), 3,69 (s, 5H), 3,46 (s a, 1H), 2,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,34 - 1,17 (m, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 2H), 0,61 (t, J =7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

10 Ejemplo 28

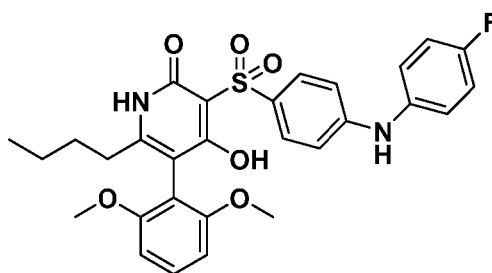
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-((6-fluoropiridin-3-il)amino)fenil)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona



Una mezcla del Ejemplo 27 (10 mg, 0,022 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (4,22 mg, 0,024 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,52 mg, 4,36 μmol), Pd₂(dba)₃ (2,00 mg, 2,18 μmol) y carbonato de cesio (14,2 mg, 0,044 mmol) en dioxano (1 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 minutos, después se calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 28 (3,1 mg, 26 %). MS m/z = 554,2 (M+H) (Método B, Tr=1,56 min). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,30 (s a, 1H), 7,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,09 - 6,96 (m, J =8,4 Hz, 2H), 6,77 - 6,56 (m, J =8,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,01 (s a, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 2H), 1,10 - 0,91 (m, 2H), 0,61 (t, J =7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

25 Ejemplo 29

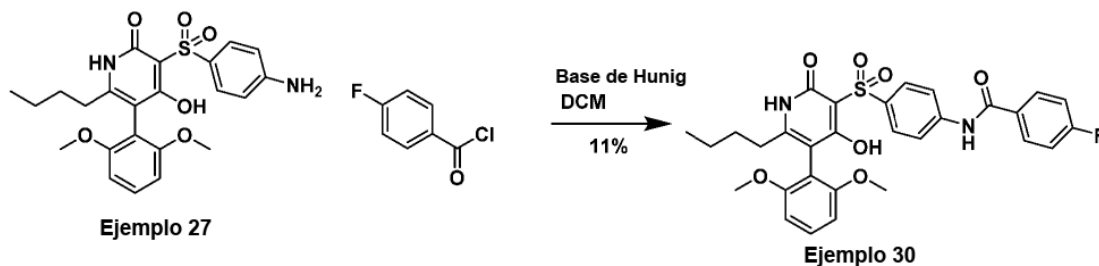
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-((4-fluorofenil)amino)fenil)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona



El Ejemplo 29 se preparó a partir del Ejemplo 27 usando el método descrito en el Ejemplo 28. MS m/z = 553,1 (M+H) (Método A, Tr=0,95 min). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 7,89 - 7,68 (m, 2H), 7,46 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,08 (t, J =7,4 Hz, 2H), 1,39 - 1,17 (m, 3H), 1,10 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (t, J =7,2 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

Ejemplo 30

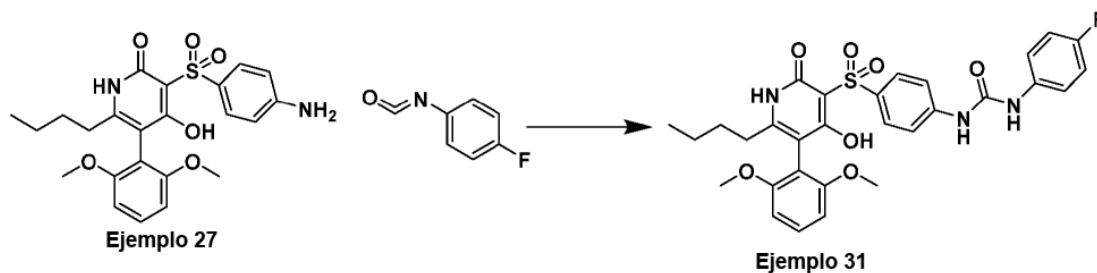
N-(4-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonyl)fenil)-4-fluorobenzamida



A una mezcla del Ejemplo 27 (10 mg, 0,022 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió base de Hunig (5,64 mg, 0,044 mmol) seguido de cloruro de 4-fluorobenzoilo (3,09 μl , 0,026 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 30 (1,4 mg, rendimiento del 11 %). MS m/z = 581,2 (M+H) (Método D, Tr=2,16 min). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s a, 1H), 8,05 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 - 7,13 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 2H), 1,09 - 0,95 (m, 2H), 0,62 (t, J =7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE_{50} de APJ humana AMPc.

Ejemplo 31

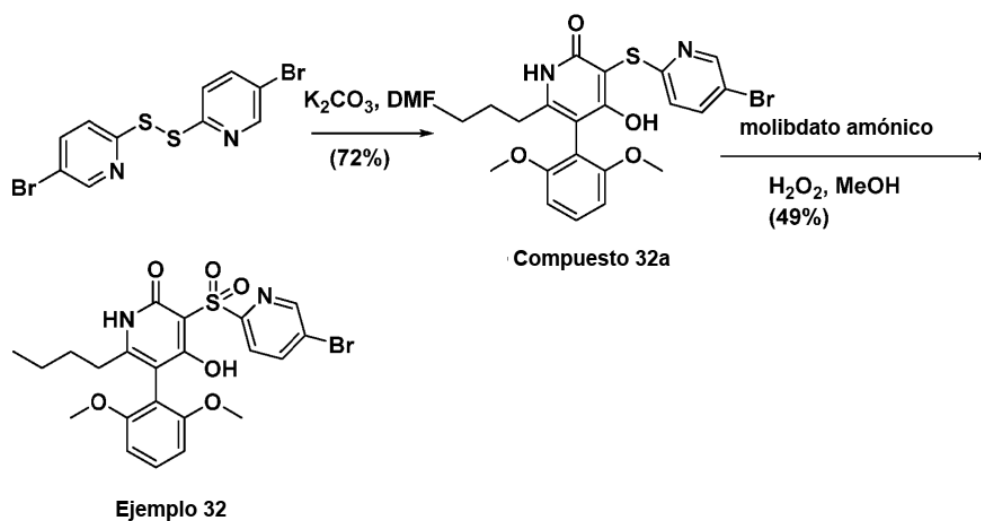
1-(4-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonil)fenil)-3-(4-fluorofenil)urea



A una mezcla del Ejemplo 27 (10 mg, 0,022 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió 1-fluoro-4-isocyanatobenceno (4,5 mg, 0,033 mmol) seguido de base de Hunig (0,011 ml, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 31 (1,5 mg, rendimiento del 11 %). MS m/z = 596,1 (M+H) (Método B, Tr=1,76 min). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,99 - 7,83 (m, J =8,5 Hz, 2H), 7,70 - 7,57 (m, J =8,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 7,33 (s a, 1H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,63 - 3,43 (m, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,05 (s a, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 1,08 - 0,94 (m, 2H), 0,61 (t, J =7,2 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE_{50} de APJ humana AMPc.

Ejemplo 32

3-((5-bromopiridin-2-il)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona



Compuesto 32a. 3-((5-bromopiridin-2-il)tio)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

- 5 El Compuesto 32a se preparó a partir de 1,2-bis(5-bromopiridin-2-il)disulfuro usando el método descrito para el Compuesto 1f. MS m/z = 491,1 (M+H) (Método B, Tr=1,616 min). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,26 (m, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

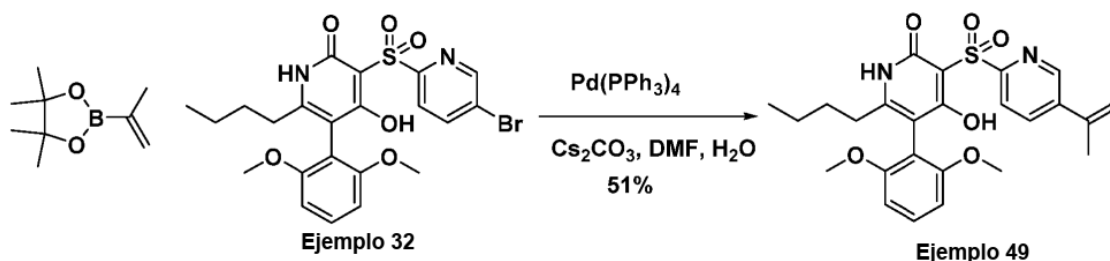
- 10 **Ejemplo 32.** 3-((5-bromopiridin-2-il)sulfonyl)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

A una mezcla del Compuesto 32a (76 mg, 0,16 mmol) y molibdato de amonio (18 mg, 0,015 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió H_2O_2 (0,035 ml, 50 % ac. 0,62 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 32 (40 mg, rendimiento del 49 %). MS m/z = 523,2 (M+H) (Método B, Tr=2,00 min). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,70 (s a, 2H), 3,68 (s a, 6H), 2,05 (s a, 2H), 1,26 (s a, 2H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 0,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

- 20 Los siguientes compuestos, del Ejemplo 33 al Ejemplo 48 se prepararon mediante los procedimientos generales descritos para el Ejemplo 32 y el Ejemplo 1.

Ejemplo 49

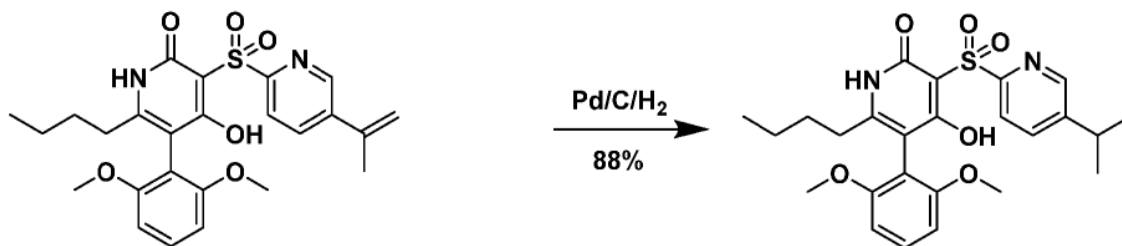
- 25 6-Butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona



- 30 Una mezcla de éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (7,2 mg, 0,043 mmol), El Ejemplo 32 (15 mg, 0,029 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,31 mg, 2,87 μmol) y carbonato de cesio (28,0 mg, 0,086 mmol) en DMF (0,6 ml) y agua (0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 minutos, después se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 49 (7,5 mg, 51 %). MS m/z = 485,2 (M+H) (Método B, Tr= 1,48 min. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s a, 1H), 8,13 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,65 (s a, 1H), 5,33 (s a, 1H), 3,65 (s a, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (s a, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 2H), 1,15 - 0,93 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

Ejemplo 50

6-Butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-isopropilpiridin-2-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona

**Ejemplo 49****Ejemplo 50**

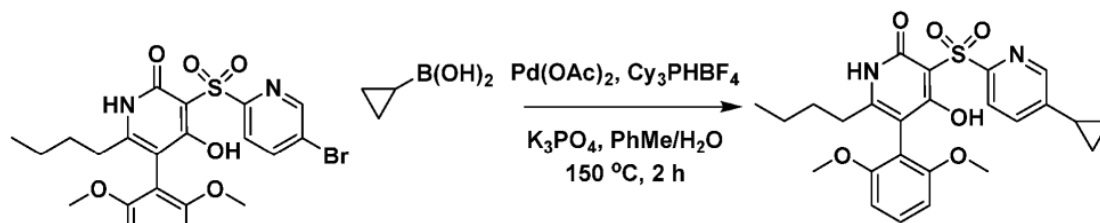
5

Una mezcla del Ejemplo 49 (5,3 mg, 11 μ mol) y 10 % de paladio sobre carbono (11,6 mg, 0,011 mmol) en MeOH (1 ml) se agitó con globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 50 (4,7 mg, rendimiento del 88 %). MS m/z = 487,2 (M+H) (Método B, Tr= 1,46 min) RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 2H), 1,37 - 1,15 (m, 8H), 1,10 - 0,96 (m, 2H), 0,62 (t, J =7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

10

Ejemplo 51

6-Butil-3-((5-ciclopropilpiridin-2-il)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona

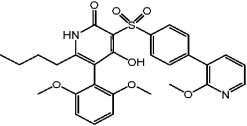
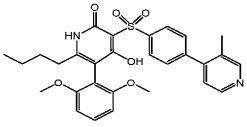
**Ejemplo 32****Ejemplo 51**

20

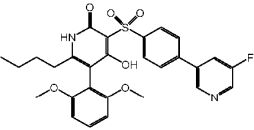
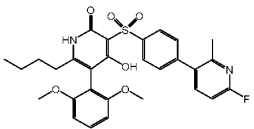
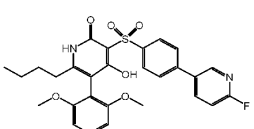
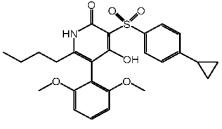
El Ejemplo 32 (9 mg, 0,02 mmol), ácido ciclopropilborónico (8,86 mg, 0,1 mmol), acetato de paladio (II) (0,77 mg, 0,003 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (2,53 mg, 6,88 μ mol) y ácido fosfórico, sal de potasio (14,6 mg, 0,069 mmol) se introdujeron en un vial a presión y la mezcla se purgó con gas argón tres veces. Se añadieron tolueno (1,0 ml) y agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2 horas, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 51 (1,8 mg, rendimiento del 22 %). MS m/z = 485,3 (M+H) (Método B, Tr=1,52 min) RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,49 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,55 - 3,31 (m, 4H), 2,17 - 1,93 (m, 3H), 1,32 - 1,25 (m, 2H), 1,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,93 - 0,78 (m, 2H), 0,62 (t, J =7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A CE₅₀ de APJ humana AMPc.

25

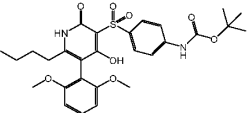
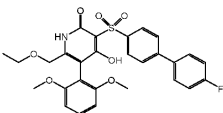
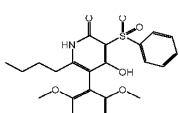
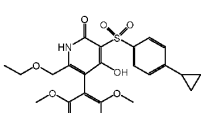
30

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
2		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 (d, J=3,7 Hz, 1H), 8,14 - 8,01 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,89 - 7,76 (m, 3H), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,81 - 6,66 (m, J=8,5 Hz, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 3H), 1,14 - 0,97 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,969 B 551,3	A
3		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(3-metilpiridin-4-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,51 (s a, 2H), 8,20 - 8,04 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,76 - 7,58 (m, J=7,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,24 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,38 - 1,18 (m, 2H), 1,12 - 0,97 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,726 B 535,1	A

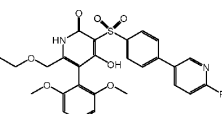
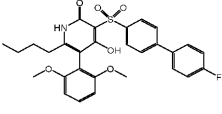
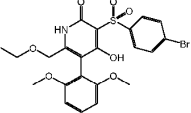
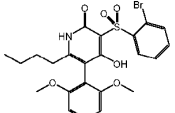
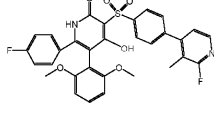
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
4		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,88 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,05 (s a, 2H), 7,34 (s a, 1H), 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,07 (s a, 2H), 1,37 - 1,18 (m, 2H), 1,15 - 0,97 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,749 B 539,0	A
5		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)fenil)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 - 8,04 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,61 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 1,11 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,746 B 553,2	A
6		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,20 - 8,05 (m, J=7,9 Hz, 2H), 8,04 - 7,91 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 1,11 - 0,90 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,679 B 539,2	A
7		6-butil-3-((4-ciclopilfenil)sulfonyl)-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,91 - 7,80 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 - 7,22 (m, 3H), 6,79 - 6,63 (m, J=8,3 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,05 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 1,35 - 1,16 (m, 2H), 1,14 - 0,95 (m, 4H), 0,80 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	2,130 C 484,3	A

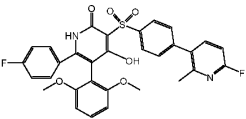
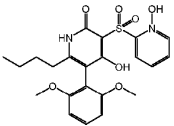
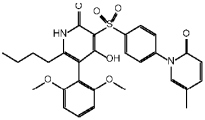
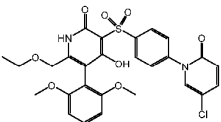
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
8		(4-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonil)fenil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s a, 1H), 7,96 - 7,82 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 1H), 6,79 - 6,60 (m, J=8,2 Hz, 2H), 2,51 (s a, 6H), 2,04 (s a, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 - 1,16 (m, 2H), 1,08 - 0,94 (m, 2H), 0,61 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	2,007 B 559,1	A
9		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-((4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14 - 7,99 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,84 - 7,71 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,7 Hz, 3H), 6,82 - 6,65 (m, J=8,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,44 (s a, 1H), 3,23 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 0,96 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,500 B 540,4	A
10		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-(fenilsulfonil)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07 - 7,93 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (s a, 2H), 7,34 (s a, 1H), 6,80 - 6,64 (m, J=8,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,07 (s a, 2H), 1,34 - 1,17 (m, 2H), 1,12 - 0,95 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,709 B 444,2	A
11		3-((4-ciclopropilfenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,91 - 7,84 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, J=8,3 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,22 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 4,6 Hz, 2H)	0,99 A 486,2	A

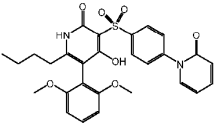
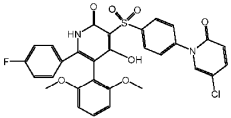
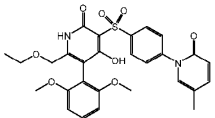
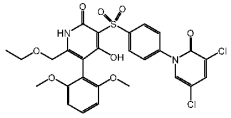
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
12		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-((4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-hidroxi piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (s a, 1H), 8,33 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 8,12 - 7,98 (m, J=8,0 Hz, 2H), 7,92 - 7,80 (m, J=7,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,72 (s a, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,22 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 0,96 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,309 B 541,3	A
13		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)-4-hidroxi piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,82 (s a, 3H), 7,76 (s a, 3H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 6,66 (s a, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,53 (s a, 2H), 2,01 (s a, 2H), 1,37 - 1,14 (m, 2H), 1,14 - 0,93 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,07 A 538,2	B
14		3-((4-bromofenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,50 (s, 1H), 8,08 - 7,95 (m, 2H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,45 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,916-D 523,9	B
15		3-((2-bromofenil)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 6H), 1,34 - 1,15 (m, 2H), 1,11 - 0,94 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,776 B 522,1	B
16		5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)fenil)sulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4-hidroxi piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,07-7,16 (m, 4H), 7,01 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,18 (s, 3H)	1,638 B 591,3	A

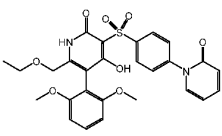
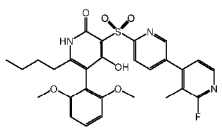
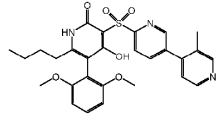
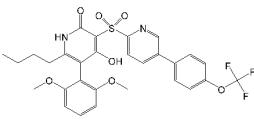
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
17		5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)fenil)sulfonyl)-6-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s a, 2H), 7,09-7,20 (m, 4H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 6H), 2,55 (s, 3H)	1,528 B 591,1	A
18		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((1-hidroxi-114-piridin-2-il)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,79 (s a, 1H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,20 (s a, 2H), 1,40 (s a, 2H), 1,19 - 0,97 (m, 2H), 0,67 (s a, 3H)	1,327-D 461,1	C
20		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s a, 2H), 7,64 (s a, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 6,65 (s a, 2H), 6,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,65 (s a, 3H), 3,58 - 3,42 (m, 6H), 2,06 (s a, 2H), 1,22 (s a, 2H), 1,00 (s a, 2H), 0,59 (s a, 3H)	1,387 B 551,9	A
21		3-((4-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonyl)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 - 8,02 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,25 (s a, 1H), 6,69 - 6,59 (m, J=8,2 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 6H), 0,98 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,106 B 574,1	A

(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
22		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19 - 8,09 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 - 7,65 (m, 3H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 - 6,67 (m, J=8,2 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,17 - 1,96 (m, 2H), 1,39 - 1,15 (m, 2H), 1,13 - 0,94 (m, 2H), 0,61 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,278 B 537,0	A
23		3-((4-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonyl)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,04 (s a, 2H), 7,56-7,68 (m, 3H), 7,07-7,15 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 2H), 6,57 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 6H)	1,428 B 609,1	A
24		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-3-((4-(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 - 8,09 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 - 7,62 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,22 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,601 B 553,1	A
25		3-((4-(3,5-dicloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonyl)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,88 (s a, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 0,96 (t, J = 6,3 Hz, 3H)	1,604 B 606,9	B

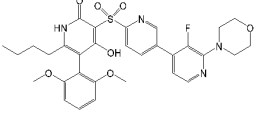
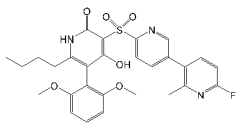
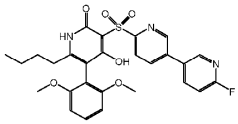
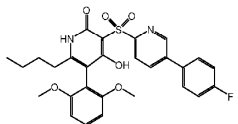
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
26		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-3-((4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 - 8,08 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 - 7,65 (m, 3H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 - 6,65 (m, J=8,2 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,71 (s, 5H), 3,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,23 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	0,81 A 539,0	A
33		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((2'-fluoro-3'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,22 - 2,08 (m, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,08 - 0,96 (m, 2H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,526 B 554,3	A
34		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((3'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63 (s a, 2H), 8,10 (s a, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,61 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,28 (s a, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 2H), 1,11 - 0,90 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,273 B 536,0	A
35		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il) sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,03 - 7,86 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,60 - 7,44 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,32 (s a, 1H), 6,70 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,51 (s a, 6H), 2,05 (s a, 2H), 1,34 - 1,18 (m, 2H), 1,11 - 0,95 (m, 2H), 0,61 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,10 A 605,0	A

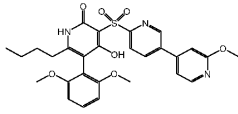
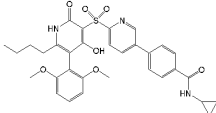
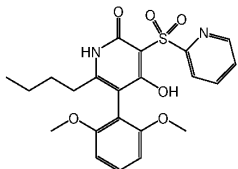
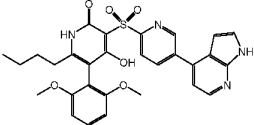
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
36		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((5-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s a, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,31 - 2,20 (m, 3H), 2,07 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,39 - 1,16 (m, 2H), 1,13 - 0,95 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,817 B 553,1	A
37		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-(o-tolil)piridin-2-il)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63 (s a, 1H), 8,23 - 8,03 (m, 2H), 7,43 - 7,19 (m, 5H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,34 - 1,18 (m, 3H), 1,12 - 0,94 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	2,181 B 535,1	A
38		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((5-(3-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,71 (s a, 3H), 3,38 (s a, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s a, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,817 B 553,1	A
39		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-metilpiridin-2-il)sulfonyl)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,51 - 3,33 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,07 (s a, 2H), 1,28 (quint., J = 7,4 Hz, 2H), 1,05 (sxt, J = 7,3 Hz, 2H), 0,63 (t, J = 7,4 Hz, 3H)	0,92 A 459,0	A

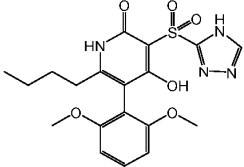
(continuación)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
40		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((3'-fluoro-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,51 (s a, 6H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 1,12 - 0,95 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,353 B 625,3	A
41		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((6'-fluoro-2'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s a, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,96 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,99 (s a, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 2H), 1,19 - 0,97 (m, 3H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,403 B 554,1	A
42		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((6'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,53 - 8,38 (m, 2H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,59 (s a, 4H), 2,08 (s a, 2H), 1,26 (dd, J = 15,1, 7,7 Hz, 2H), 1,11 - 0,93 (m, 2H), 0,61 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,911-D 540,2	A
43		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonyl)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,96 - 7,81 (m, 2H), 7,46 - 7,24 (m, 3H), 6,72 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,71 (m, 5H), 2,55 (s, 1H), 2,07 (s a, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,673 B 539,3	A

(continuación)

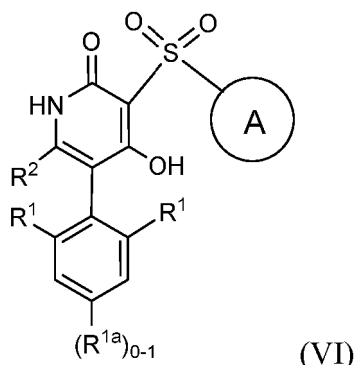
N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
44		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((2'-metoxi[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,38 - 8,27 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,34 - 1,17 (m, 2H), 1,09 - 0,92 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,417 B 552,1	A
45		4-(6-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonil)piridin-3-il)-N-ciclopropilbenzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,87 (m, 4H), 7,38 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,88 (dd, J=7,2, 3,4 Hz, 1H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,67 - 0,49 (m, 5H)	1,861-D 604,4	A
46		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-(piridin-2-ilsulfonil)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,19 (s a, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 1,14 - 0,95 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,256 B 445,3	A
47		3-((5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-il)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (m a, 2H), 7,66 (m a, 1H), 7,28 (m, 4H), 6,78 - 6,58 (m, 3H), 3,68 (s a, 6H), 1,42 - 1,19 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,69 - 0,48 (m, 3H)	1,344 B 561,2	A

(continuación)

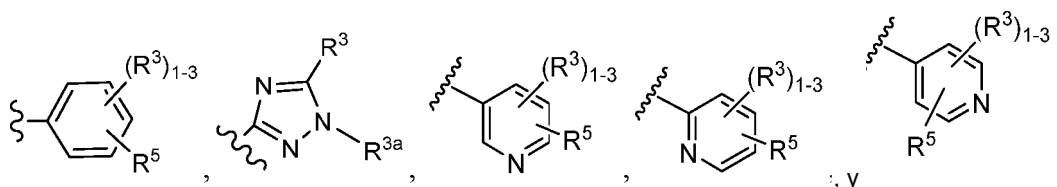
N.º de ej.	Estructura	Nombre	RMN H	Tr (min) Método M+H	Intervalo de potencia A CE ₅₀ de APJ humana AMPc
48		3-((4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonyl)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35 (s a, 1H), 7,23 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,01 - 1,85 (m, 3H), 1,28 (quint., J = 7,6 Hz, 2H), 1,12 - 0,97 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	0,970 B 435,1	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (VI):



o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el anillo A se selecciona independientemente entre



R¹ se selecciona independientemente entre F, Cl, OH y Oalquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente entre F, Cl y alquilo C₁₋₂;

R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; arilo sustituido con 0-3 R^e, heterociclilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₅ y -(CH₂)₁₋₃Ocicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, alquilo C₁₋₅-OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -NHC(=O)R^b, -NHC(=O)OR^b y -NHC(=O)NR^aR^a;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, -C(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)OR^b, -R⁶, -S(O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR^aR⁶, -C(=O)OR⁶ y -S(O)_pNR^aR⁶;

R⁵ se selecciona independientemente entre H, R⁶, -OR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -NR^aR⁶, -C(=O)NR^aR⁶, -NR^aC(=O)R⁶, -NR^aC(=O)OR⁶, and -OC(=O)NR^aR⁶; con la condición de que R³ y R⁵ no sea ninguno H;

R⁶ se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 R⁸;

R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -OR^b, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aR^a, CN, -C(=O)NR^aR^a, -NHC(=O)OR^b, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

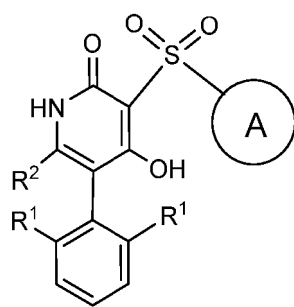
R^e se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

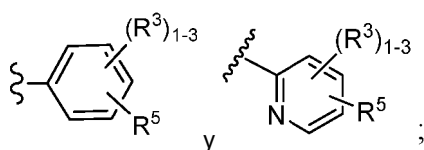
p se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (VII):



o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 el anillo A se selecciona independientemente entre



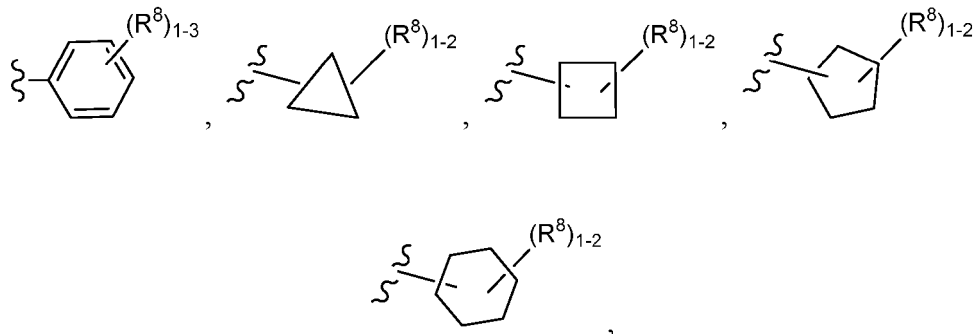
R¹ es -O-alquilo C₁₋₄;

10 R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; arilo sustituido con 0-3 R^e, heterociclilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₅ y -(CH₂)₁₋₃Ocicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, -NHR^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NHR^a, -NHC(=O)R^b, -NHC(=O)OR^b y -NHC(=O)NHR^a;

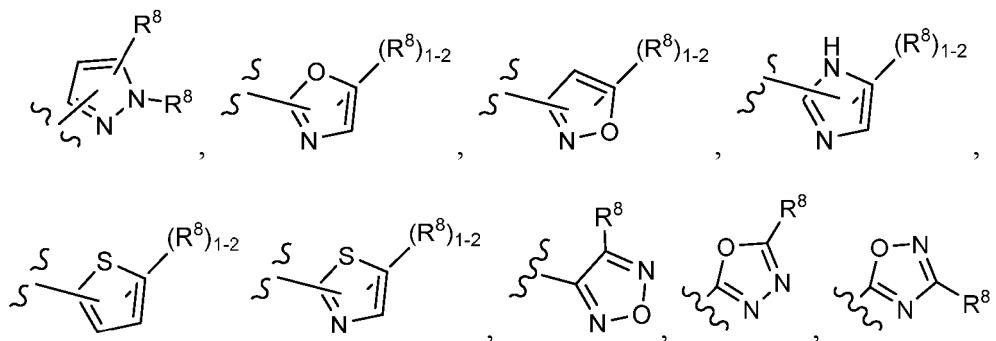
15 R⁵ se selecciona independientemente entre H, R⁶, -C(=O)R⁶, -NR^aR⁶, -C(=O)NR^aR⁶ y -NHC(=O)R⁶

R⁶ se selecciona independientemente entre carbociclilo seleccionado entre



20

y heterociclilo seleccionado entre



25



10

15

15

20

20

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

25

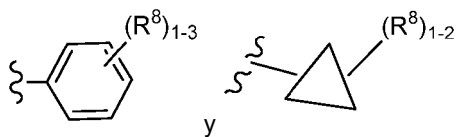
R^2 se selecciona independientemente entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,


$$-\text{CH}_2\text{OCH}_3, -\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \text{ y } -\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2;$$

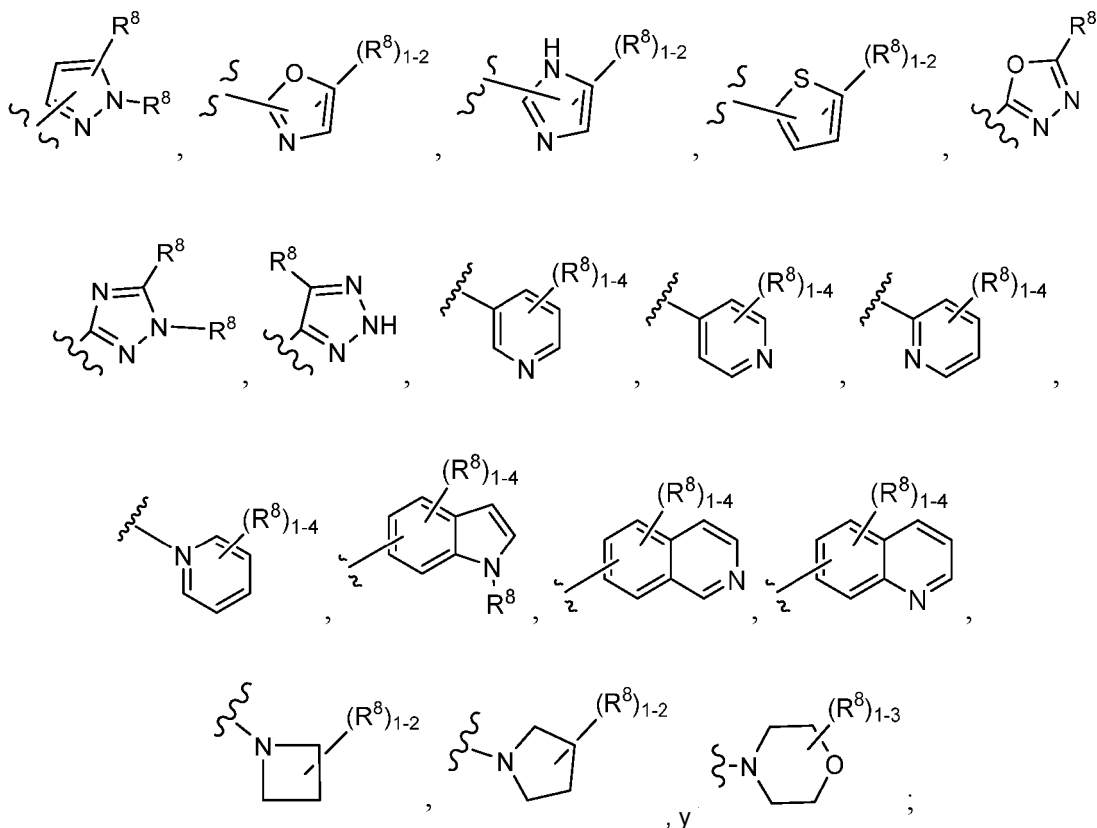
R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -C(=CH₂)CH₃, -C(=O)OR^b, -C(=O)NHR^a, -NHC(=O)OR^b y -NHC(=O)NHR^a.

R⁵ se selecciona independientemente entre R⁶, -C(=O)R⁶, -NR^aR⁶, -C(=O)NHR⁶ y -NHC(O)R⁶;

35



y heterociclilo seleccionado entre



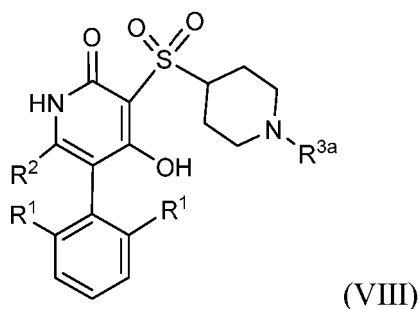
R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $-(CH_2)_nOR^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NHC(=O)R^b$, $-NHC(=O)OR^b$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-10} y heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^e se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O y CO₂H; y n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, y 3.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (VIII):



(VIII)

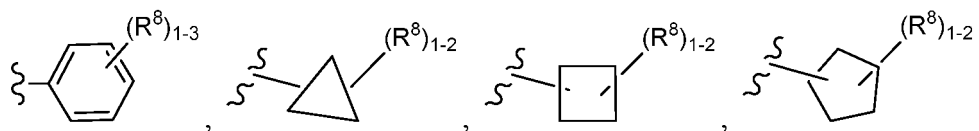
o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es -O-alquilo C₁₋₄;

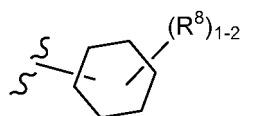
R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; alquenilo C₂₋₅, arilo sustituido con 0-3 R^e, heterociclilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₅ y -(CH₂)₁₋₃Ocicloalquilo C₃₋₆;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, -S(O)_pR_C, -C(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)OR^b, S(O)_pNR^aR^a, R⁶, -S(O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR^aR⁶, -C(=O)OR⁶ y -S(O)_pNR^aR⁶;

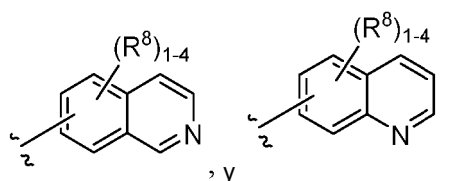
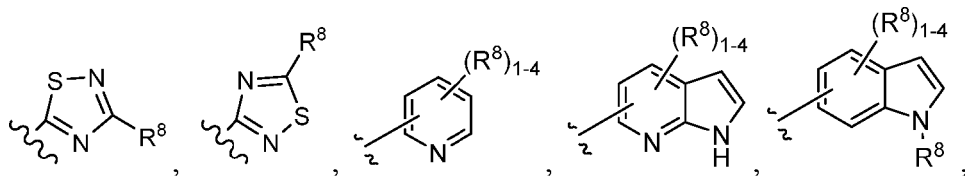
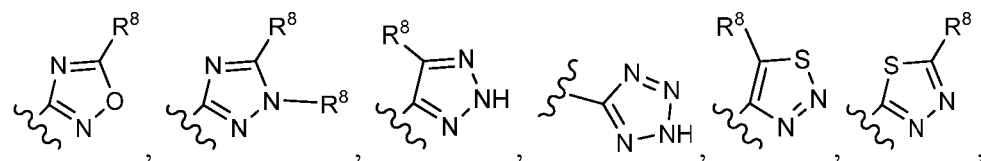
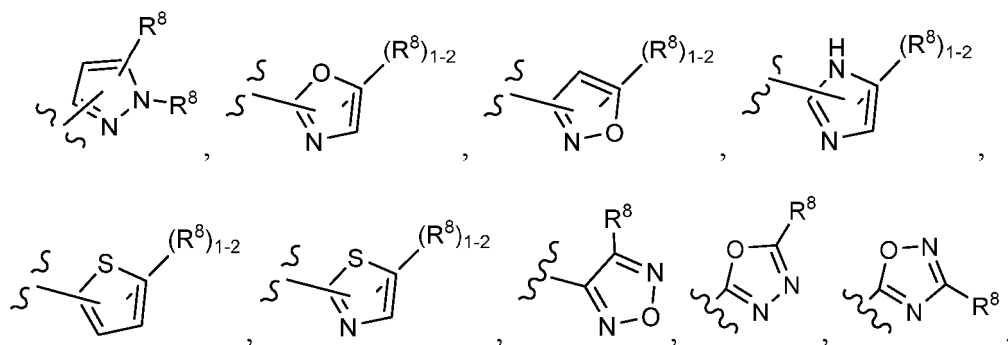
R⁶ se selecciona independientemente entre carbocíclico seleccionado entre



y



y heterociclilo seleccionado entre



R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -OR^b, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aR^a, CN, -C(=O)NR^aR^a,

-NHC(=O)OR^b, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

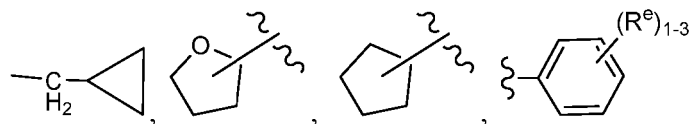
R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₁₀ y heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O y CO₂H; y n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, y 3.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es -O-alquilo C₁₋₄;

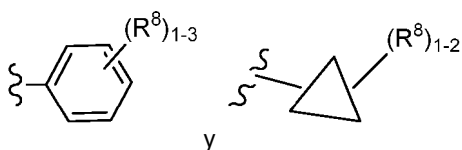
R² se selecciona independientemente entre -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂,



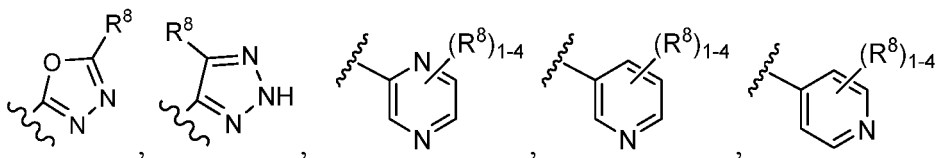
-CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃ y -CH₂OCH(CH₃)₂;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-R⁶ y -C(=O)R⁶;

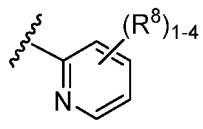
R⁶ se selecciona independientemente entre carbociclilo seleccionado entre



y heterociclilo seleccionado entre



y



R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, -(CH₂)_nOR^b, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -C(=O)NR^aR^a, -NHC(=O)R^b, -NHC(=O)OR^b, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente entre OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O y CO₂H; y n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, y 3.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, que se selecciona entre:

- 5 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(3-metilpiridin-4-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-3-((4-ciclopropilfenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
10 (4-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonil)fenil)carbamato de *terc*-butilo;
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
3-((4-ciclopropilfenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-((4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
15 3-((4-bromofenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
3-((2-bromofenil)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)fenil)sulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)fenil)sulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-3-((4-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
20 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
3-((4-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
3-((4-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-3-((4-(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
25 3-((4-(3,5-dicloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-3-((4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
3-((4-aminofenil)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(6-fluoropiridin-3-il) amino)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((4-(4-fluorofenil)amino)fenil)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
30 N-(4-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonil)fenil)-4-fluorobenzamida;
1-(4-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonil)fenil)-3-(4-fluorofenil)urea;
3-((5-bromopiridin-2-il)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((2'-fluoro-3'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((3'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
35 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((5-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-(o-tolil)piridin-2-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((5-(3-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-metilpiridin-2-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
40 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((3'-fluoro-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((6'-fluoro-2'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((6'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-((5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((2'-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
45 4-(6-((6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)sulfonil)piridin-3-il)-N-ciclopropilbenzamida;
3-((5-(1H-pirrol-2-il)piridin-2-il)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
3-((4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-isopropilpiridin-2-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona; y
50 6-butil-3-((5-ciclopropilpiridin-2-il)sulfonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona.

7. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre:

- 55 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-(fenilsulfonil)piridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((1-hidroxi-1H-piridin-2-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona;
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-(piridin-2-ilsulfonil)piridin-2(1H)-ona; y
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-3-((5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)sulfonil)piridin-2(1H)-ona.

60 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

9. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a -7, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, o compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

- 5 11. La composición o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dichas enfermedades cardiovasculares son cardiopatía coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular izquierda tras infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, remodelado miocárdico, remodelado miocárdico tras infarto o tras cirugía cardíaca y
- 10 valvulopatía cardíaca.