AGONISTAS DEL RECEPTOR DE APELINA (APJ) Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio del documento US 62/008.688 presentado el 6 de junio de 2014, Runyon *et al.,* titulado "Agonistas del receptor de apelina (APJ) y usos de los mismos" que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

1. CAMPO

La presente divulgación se refiere en general al descubrimiento de agonistas del receptor de apelina (APJ) y usos de dichos agonistas.

2. ANTECEDENTES

2.1. Introducción: apelina y el receptor de apelina (APJ)

El receptor de apelina (APJ) se clonó en 1993 como un receptor huérfano acoplado a proteína G (GPCR, del inglés *G-protein coupled receptor*). El gen del APJ humano se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 y codifica un receptor acoplado a proteína G de 377 aminoácidos. El gen para el APJ se indicó como similar al receptor de la angiotensina 1 (AGTRL1) debido a las similitudes de secuencia entre los dos receptores. Carpene *et al., J. Physiol. Biochem.* 2007; 63(4):359-373. Sin embargo, ninguno de los ligandos peptidérgicos conocidos para los receptores de la angiotensina, incluyendo la angiotensina, activa el APJ. El APJ permaneció como un GPCR huérfano hasta 1998 cuando el péptido apelina se identificó como su ligando endógeno. Lee *et al., J. Neurochem.* 2000; 74(1):34-41; Habata *et al., Biochim. Biophys. Acta*. 1999; 1452(1):25-35.

A lo largo de los años, la apelina y el APJ han surgido como un importante regulador de diversos procesos fisiológicos. Tanto la apelina como el APJ se expresan en el sistema nervioso central (SNC) y periféricamente en una serie de tejidos. Se ha observado expresión de APJ dentro de la vasculatura de algunos órganos y es un potente regulador de procesos relacionados incluyendo la angiogénesis y la vasoconstricción. Cobellis *et al.* informan del aumento de los niveles de expresión tanto de apelina como del receptor APJ en los embarazos complicados por preeclampsia. Cobellis *et al., Histol Histopathol*. 2007; 22(1):1-8. El APJ también se expresa en tipos celulares no vasculares en el corazón, el hígado y el sistema nervioso central, donde su función principal es actualmente objeto de investigación. Medhurst *et al., J. Neurochem*. 2003; 84(5):1162-1172. La apelina y el APJ con frecuencia se localizan conjuntamente dentro del mismo órgano lo que indica una regulación autocrina del receptor por su ligando. Sin embargo, desde entonces se ha detectado apelina en la sangre lo que indica que la regulación paracrina conjunta del receptor también es posible. Se ha implicado al sistema apelina-APJ como regulador de diversas funciones fisiológicas y se cree que desempeña un papel importante en la termorregulación, la inmunidad, el metabolismo de la glucosa, la angiogénesis, la homeostasis de fluidos, la función cardíaca, la función hepática y la función renal. Ladeiras-Lopes *et al., Arq. Bras. Cardiol.* 2008; 90(5):343-349. El APJ también actúa como correceptor durante la infección por VIH. O'Donnell *et al., J. Neurochem.* 2007; 102(6):1905-1917; Zou *et al., FEBS Lett*. 2000; 473(1):15-18.

La expresión de apelina y APJ se regula ya sea positivamente o negativamente en diversas afecciones fisiopatológicas. En particular, el APJ

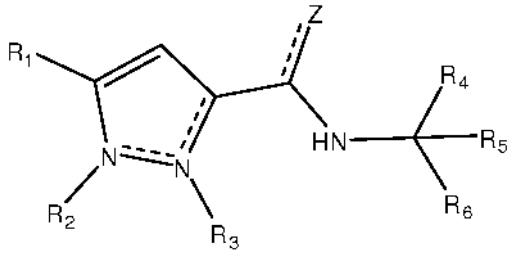
parece ser una diana emergente para el tratamiento de la insuficiencia cardiovascular, la fibrosis hepática, el cáncer, las angiopatías, la pancreatitis y como agente profiláctico contra la infección por VIH. En 2011 Andersen *et al.* revisaron la apelina y el APJ como una oportunidad para usos terapéuticos para la hipertensión pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Andersen *et al. Pulm. Circ.* 2011; 1(3) 334-346.

Desafortunadamente, faltan ligandos de molécula pequeña del APJ que tengan propiedades farmacológicas adecuadas. Se han notificado pocos sistemas de ligandos no peptídicos hasta la fecha. Iturrioz *et al.* informan de compuestos que contienen fluoróforos policíclicos, tales como la lisamina, que los hacen inadecuados para usos farmacéuticos. Iturrioz *et al.*, *FASEB J. 2010*; 24:1506-1517; documento EP 1903052 (Llorens-Cortés *et al.*). La solicitud de publicación de patente de los EE.UU. 2014/0094450 (Hachtel *et al.*) desvela derivados de amida de ácido benzoimidazol-carboxílico como moduladores del receptor APJ.

En consecuencia, existe una necesidad de agonistas de molécula pequeña de APJ.

3. SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

En realizaciones particulares no limitantes, la presente divulgación proporciona en la realización 1 un compuesto representado por la Fórmula I:

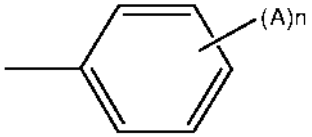


I

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o una sal de un profármaco,

en la que

R_1 se representa por la fórmula:



cada A es independientemente alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} arilo, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, $-CF_3$, $-(CH_2)_xNR_7R_8$, -CN, $-CONR_7R_8$, $-COR_7$, $-CO_2(CH_2)_xRN_7R_8$, $-CO_2R_7$, halógeno, hidroxilo, $-N_3$, $-NHCOR_7$, $-NHSO_2$-alquilo C_{1-8}, $-NHCO_2$-alquilo C_{1-8}, $-NO_2$, $-NR_7R_8$, $-O(CH_2)_xRN_7R_8$, $-O(CH_2)_xCO_2R_7$, -OCO-alquilo C_{1-8}, $-OCO(CH_2)_xRN_7R_8$, $-SO_{(1-3)}R_7$ o $-SR_7$;

R_7 y R_8 son independientemente arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8} alcohol, alquil C_{1-8} amino, alquil C_{1-8} amido, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), alquil C_{1-8} guanidinilo, alquil C_{1-8} heteroarilo, alquil C_{1-8} imidazolilo, alquil C_{1-8} indolilo, alquil C_{1-8} tioéter, alquil C_{1-8} tiol, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, $-(CH_2)_xCONHR_9$, $-(CH_2)_xCOR_9$, $-(CH_2)_xCO_2R_9$ o H; o R_7 y R_8 juntos hacen un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada x es independientemente 0-8;

R_2 está presente o ausente y, si está presente, es arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), cicloalquilo C_{3-8};

R_3 está presente o ausente, está ausente si R_2 está presente, y si está presente es arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alquilo C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}),

cicloalquilo C_{3-8};

R_4, R_5 y R_6 son independientemente adamantilo, arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8} alcohol, alquil C_{1-8} amino, alquil C_{1-8} amido, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), alquil C_{1-8}(cicloalquilo C_{3-8})-CO_2R_7, alquil C_{1-8} guanidinilo, alquil C_{1-8} heteroarilo, alquil C_{1-8} imidazolilo, alquil C_{1-8} indolilo, alquil C_{1-8} tioéter, alquil C_{1-8} tiol, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil C_{3-8}-CO_2R_7, -$(CH_2)_xRN_7R_8$, -$(CH_2)_xOR_7$, -$(CH_2)_xNHCOR_7$, -$(CH_2)_xNHCO_2R_7$, -$(CH_2)_xCONR_7R_8$, -$(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, -$(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, -$(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, -$(CH_2)_xCOR_7$, -$(CH_2)_xCO_2R_7$, -$CHR_7COR_9$, -$CHR_7CONHCHR_8COR_9$, -$CONR_7R_8$, -$CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$, -$CONR_7CHR_8CO_2R_9$, -$CO_2R_9$ o H; o R_4 y R_5 juntos hacen un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos o seleccionado entre los grupos que comprenden R_6;

R_9 es arilo, alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), cicloalquilo C_{3-8}, H, heteroarilo o hidroxilo;

cada y es independientemente 1-8;

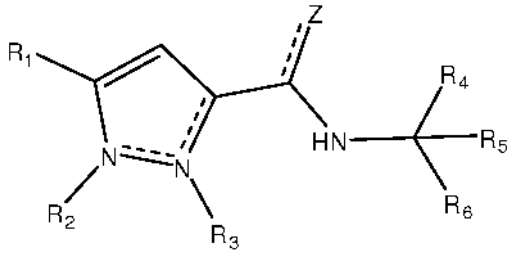
y Z es H_2 o =O.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Fig. 1** muestra un esquema general de síntesis para la síntesis de los compuestos de la presente divulgación. Los reactivos y condiciones para el esquema 1 son como se indican a continuación: (**a**) oxalato de dietilo, NaOEt, EtOH, reflujo, 3,5 h; (**b**) trifluoroacetato de isobutilhidrazina, ácido acético glacial, HCl conc., reflujo, 3,5 h; (**c**) LiOH, MeOH/THF/H_2O, ta, 18 h; (**d**) 3-amino-5-metilhexanoato de (S)-terc-butilo, BOP, Et_3N, THF, ta, 1,5 h; (**e**) TFA, DCM, ta, 1,5 h; (**f**) 1-Propilamina, BOP, Et_3N, THF, ta, 2 h.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DESCRIPCIÓN

En la realización no limitante I, la presente divulgación proporciona un compuesto representado por la Fórmula I:

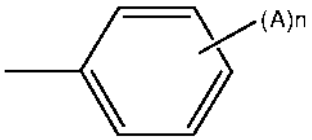


I

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o una sal de un profármaco,

en la que

R_1 se representa por la fórmula:



cada A es independientemente alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} arilo, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, $-CF_3$, $-(CH_2)_xNR_7R_8$, -CN, $-CONR_7R_8$, $-COR_7$, $-CO_2(CH_2)_xRN_7R_8$, $-CO_2R_7$, halógeno, hidroxilo, $-N_3$, $-NHCOR_7$, $-NHSO_2$-alquilo C_{1-8}, $-NHCO_2$-alquilo C_{1-8}, $-NO_2$, $-NR_7R_8$, $-O(CH_2)_xRN_7R_8$, $-O(CH_2)_xCO_2R_7$, -OCO-alquilo C_{1-8}, $-OCO(CH_2)_xRN_7R_8$, $-SO_{(1-3)}R_7$ o $-SR_7$;

R_7 y R_8 son independientemente arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8} alcohol, alquil C_{1-8} amino, alquil C_{1-8} amido, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), alquil C_{1-8} guanidinilo, alquil C_{1-8} heteroarilo, alquil C_{1-8} imidazolilo, alquil C_{1-8} indolilo, alquil C_{1-8} tioéter, alquil C_{1-8} tiol, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, $-(CH_2)_xCONHR_9$, $-(CH_2)_xCOR_9$, $-(CH_2)_xCO_2R_9$ o H; o R_7 y R_8

juntos hacen un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada x es independientemente 0-8;

R_2 está presente o ausente y, si está presente, es arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), cicloalquilo C_{3-8};

R_3 está presente o ausente, está ausente si R_2 está presente, y si está presente es arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alquilo C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), cicloalquilo C_{3-8};

R_4, R_5 y R_6 son independientemente adamantilo, arilo, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8} alcohol, alquil C_{1-8} amino, alquil C_{1-8} amido, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), alquil C_{1-8}(cicloalquilo C_{3-8})-CO_2R_7, alquil C_{1-8} guanidinilo, alquil C_{1-8} heteroarilo, alquil C_{1-8} imidazolilo, alquil C_{1-8} indolilo, alquil C_{1-8} tioéter, alquil C_{1-8} tiol, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquil C_{3-8}-CO_2R_7, -$(CH_2)_xRN_7R_8$, -$(CH_2)_xOR_7$, -$(CH_2)_xNHCOR_7$, -$(CH_2)_xNHCO_2R_7$, -$(CH_2)_xCONR_7R_8$, -$(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, -$(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, -$(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, -$(CH_2)_xCOR_7$, -$(CH_2)_xCO_2R_7$, -$CHR_7COR_9$, -$CHR_7CONHCHR_8COR_9$, -$CONR_7R_8$, -$CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$, -$CONR_7CHR_8CO_2R_9$, -$CO_2R_9$ o H; o R_4 y R_5 juntos hacen un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos o seleccionado entre los grupos que comprenden R_6;

R_9 es arilo, alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), cicloalquilo C_{3-8}, H, heteroarilo o hidroxilo; cada y es independientemente 1-8;

y Z es H_2 o =O.

En otra realización no limitante, n es 4; cada A es independientemente

alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} arilo o halógeno; R_2 es arilo, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8}; R_4 es alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}) o $-CO_2R_9$; R_5 es $-(CH_2)_xCNHCOR_7$, $-(CH_2)_xCNHCO_2R_7$, $-(CH_2)_xCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, $-(CH_2)_xCOR_7$, $-(CH_2)_xCO_2R_7$, $-CHR_7COR_9$, $-CHR_7CONHCHR_8COR_9$, $-CONR_7R_8$, $-CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ o $-CO_2R_9$; R_6 es H; R_9 es alquilo C_{1-8}, H o heteroarilo que es un oxazol; x es 1-4; y es 1-3; y Z es =O.

En otra realización no limitante, n es 4; cada A es independientemente alcoxi C_1, alcoxi C_1 arilo o halógeno; R_2 es arilo, alquilo C_4 o cicloalquilo C_6; R_4 es alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}) o $-CO_2R_9$; R_5 es $-(CH_2)_xCNHCOR_7$, $-(CH_2)_xCNHCO_2R_7$, $-(CH_2)_xCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, $-(CH_2)_xCOR_7$, $-(CH_2)_xCO_2R_7$, $-CHR_7COR_9$, $-CHR_7CONHCHR_8COR_9$, $-CONR_7R_8$, $-CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ o $-CO_2R_9$; R_6 es H; R_8 es alquilo C_{1-4} o H; R_9 es alquilo C_{1-8}, H o heteroarilo que es un oxazol; x es 1-4; y es 1-3; y Z es =O.

En otra realización no limitante, n es 4; cada A es independientemente alcoxi C_1, alcoxi C_1 arilo o flúor; R_2 es arilo, alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}) o cicloalquilo C_6; R_4 es alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}) o $-CO_2R_9$; R_5 es $-(CH_2)_xCNHCOR_7$, $-(CH_2)_xCNHCO_2R_7$, $-(CH_2)_xCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, $-(CH_2)_xCOR_7$, $-(CH_2)_xCO_2R_7$, $-CHR_7COR_9$, $-CHR_7CONHCHR_8COR_9$, $-CONR_7R_8$, $-CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ o $-CO_2R_9$; R_6 es H; R_8 es alquilo C_{1-4} o H; R_9 es alquilo C_{1-8}, H o heteroarilo que es un oxazol; x es

1-4; e y es 1-3.

En otra realización no limitante, n es 4; cada A es independientemente alcoxi C_1, alcoxi C_1 arilo o flúor; R_2 es arilo, alquilo C_4 o cicloalquilo C_6; R_4 es alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}(arilo), alquil C_{1-4} (cicloalquilo C_{5-8}) o $-CO_2R_9$; R_5 es $-(CH_2)_xCNHCOR_7$, $-(CH_2)_xCNHCO_2R_7$, $-(CH_2)_xCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, $-(CH_2)_xCOR_7$, $-(CH_2)_xCO_2R_7$, $-CHR_7COR_9$, $-CHR_7CONHCHR_8COR_9$, $-CONR_7R_8$, $-CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ o $-CO_2R_9$; R_6 es H; R_8 es H; R_9 es alquilo C_{1-8}, H o heteroarilo que es un oxazol; x es 1-4; e y es 1-3.

En otra realización no limitante, n es 2; cada A es independientemente alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} arilo; R_2 es arilo, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8}; R_4 es alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}) o $-CO_2R_9$; R_5 es $-(CH_2)_xCNHCOR_7$, $-(CH_2)_xCNHCO_2R_7$, $-(CH_2)_xCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, $-(CH_2)_xCOR_7$, $-(CH_2)_xCO_2R_7$, $-CHR_7COR_9$, $-CHR_7CONHCHR_8COR_9$, $-CONR_7R_8$, $-CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ o CO_2R_9; R_6 es H; R_8 es alquilo C_{1-4} o H; R_9 es alquilo C_{1-8}, H o heteroarilo que es un oxazol; x es 1-4; y es 1-3; y Z es =O.

En otra realización no limitante, n es 2; cada A es independientemente alcoxi C_1, alcoxi C_1 arilo; R_2 es arilo, alquilo C_4 o cicloalquilo C_6; R_4 es alquilo C_{1-8}, alquil C_{1-8}(arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}) o $-CO_2R_9$; R_5 es $-(CH_2)_xCNHCOR_7$, $-(CH_2)_xCNHCO_2R_7$, $-(CH_2)_xCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$, $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$, $-(CH_2)_xCOR_7$, $-(CH_2)_xCO_2R_7$, $-CHR_7COR_9$, -

$CHR_7CONHCHR_8COR_9$, $-CONR_7R_8$, $-CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ o-CO_2R_9; R_6 es H; R_8 es alquilo C_{1-4} o H; R_9 es alquilo C_{1-8}, H o heteroarilo que es un oxazol; x es 1-4; y es 1-3; y Z es =O.

R_4, R_5 o R_6 son alquil C_{1-8} heteroarilo y el alquil C_{1-8} heteroarilo es un alquil C_{1-8} tetrazol, tal como un alquil C_1 tetrazol o un alquil C_2 tetrazol.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; cada A es alcoxi C_1; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es $-CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es alcoxi C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, cada A es alcoxi C_1; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es $-CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es alcoxi C_3; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; cada A es alcoxi C_1; R_2 es cicloalquilo C_5; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_{1-4} heterocicloalquilo C_6; R_5 es $-CH_2CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es cicloalquilo C_{4-6}; y Z es =O; como alternativa, n es 2; R_2 es cicloalquilo C_5; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_{1-2} heterocicloalquilo C_6; R_5 es $-CH_2CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es cicloalquilo C_4; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; cada A es alcoxi C_1; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es $-CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es hidroxialquilo C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, cada A es alcoxi C_1; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es $-CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es hidroxialquilo C_4; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; cada A es alcoxi C_1; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es $-CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es $-(CH_2)_{1-4}CO_2R_9$; R_9 es alquilo C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, cada A es alcoxi C_1; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil

C_2(fenilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es -$(CH_2)_{1-2}CO_2R_9$; R_9 es alquilo C_{1-2}; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es alcoxi C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es alcoxi C_3; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es cicloalquilo C_5; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_{1-4} heterocicloalquilo C_6; R_5 es -$CH_2CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es cicloalquilo C_{4-6}; y Z es =O; como alternativa, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es cicloalquilo C_5; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_{1-2} heterocicloalquilo C_6; R_5 es -$CH_2CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es cicloalquilo C_4; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2 (arilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es hidroxialquilo C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es hidroxialquilo C_4; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es -$(CH_2)_{1-4}CO_2R_9$; R_9 es alquilo C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 arilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H;

R_7 es metilo; R_8 es-$(CH_2)_{1-2}CO_2R_9$; R_9 es alquilo C_{1-2}; y Z es =O.

En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es alcoxi C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es alcoxi C_3; y Z es =O.

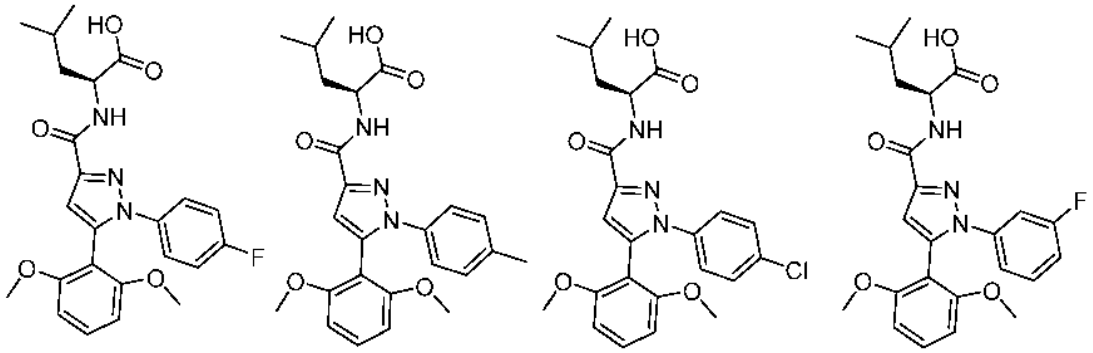
En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es cicloalquilo C_5; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_{1-4} heterocicloalquilo C_6; R_5 es -$CH_2CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es cicloalquilo C_{4-6}; y Z es =O; como alternativa, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es cicloalquilo C_5; R_3 está ausente; R_4 es alquilo C_{1-2} heterocicloalquilo C_6; R_5 es -$CH_2CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es cicloalquilo C_4; y Z es =O.

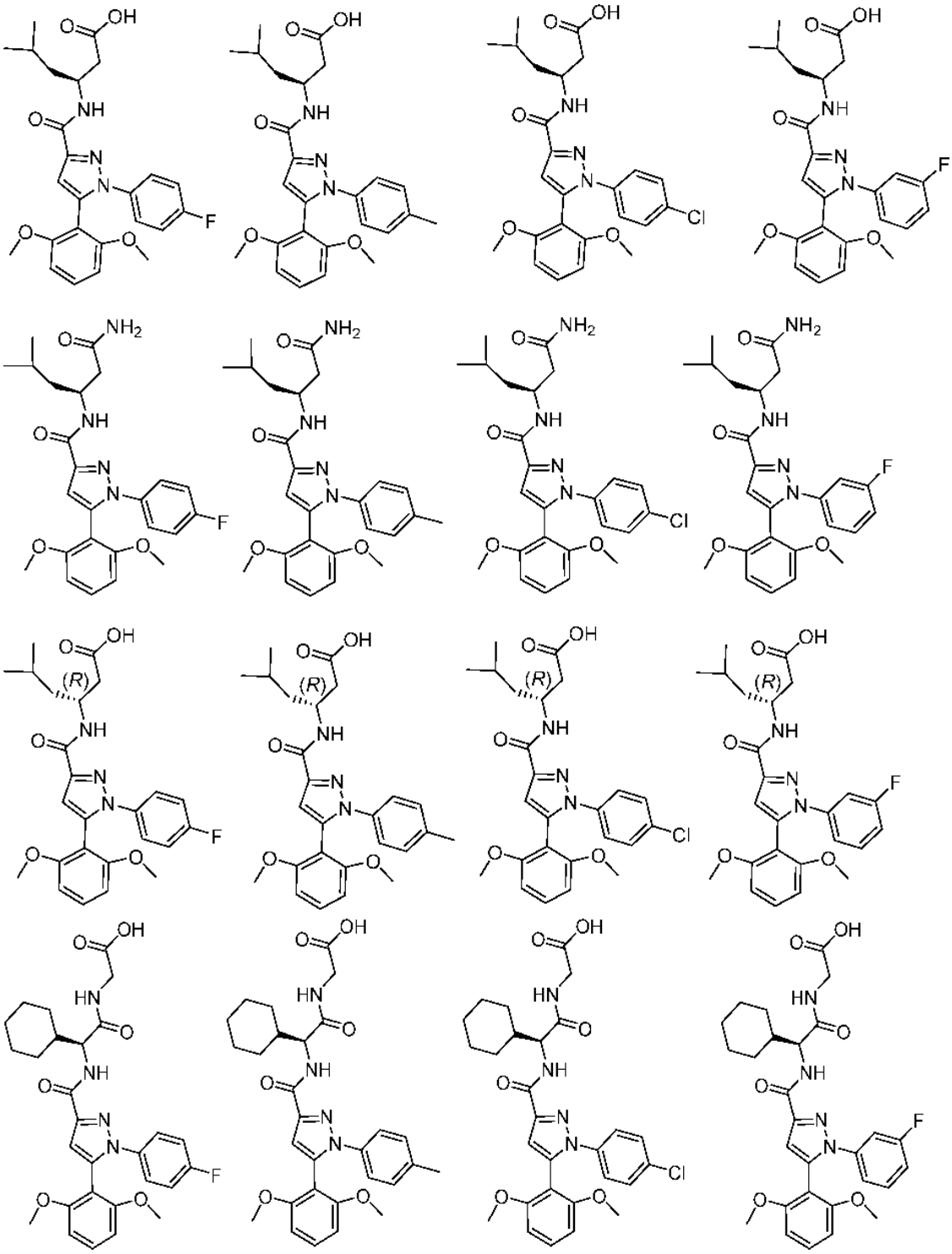
En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es hidroxialquilo C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es metilo; R_8 es hidroxialquilo C_4; y Z es =O.

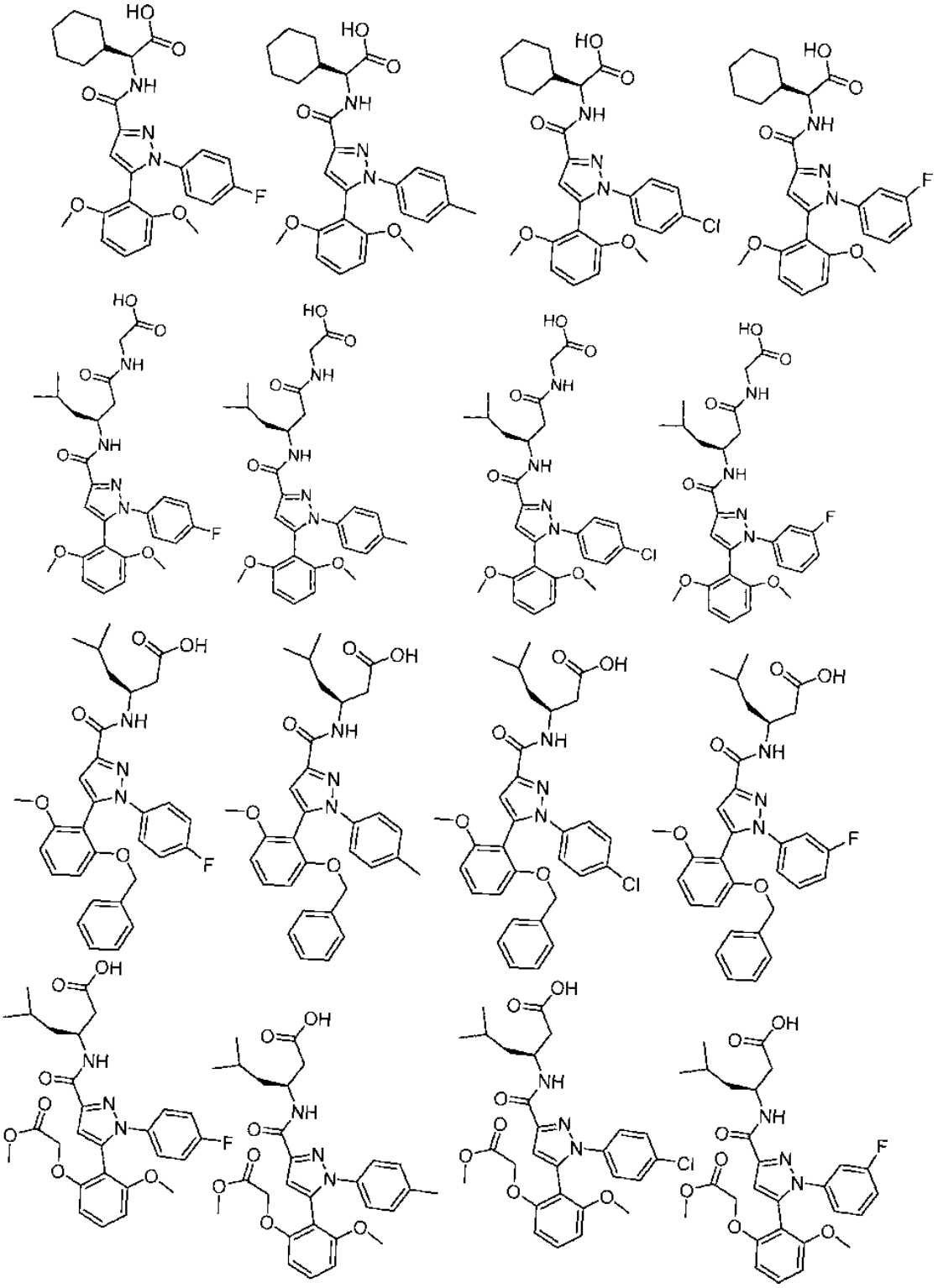
En otras realizaciones no limitantes, n es 2; un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(arilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es -$(CH_2)_{1-4}CO_2R_9$; R_9 es alquilo C_{1-4}; y Z es =O; n es 2; como alternativa, un A es alcoxi C_1 y un A es alquil C_1 fenilo; R_2 es alquilo C_4; R_3 está ausente; R_4 es alquil C_2(fenilo); R_5 es -$CONR_7R_8$; R_6 es H;

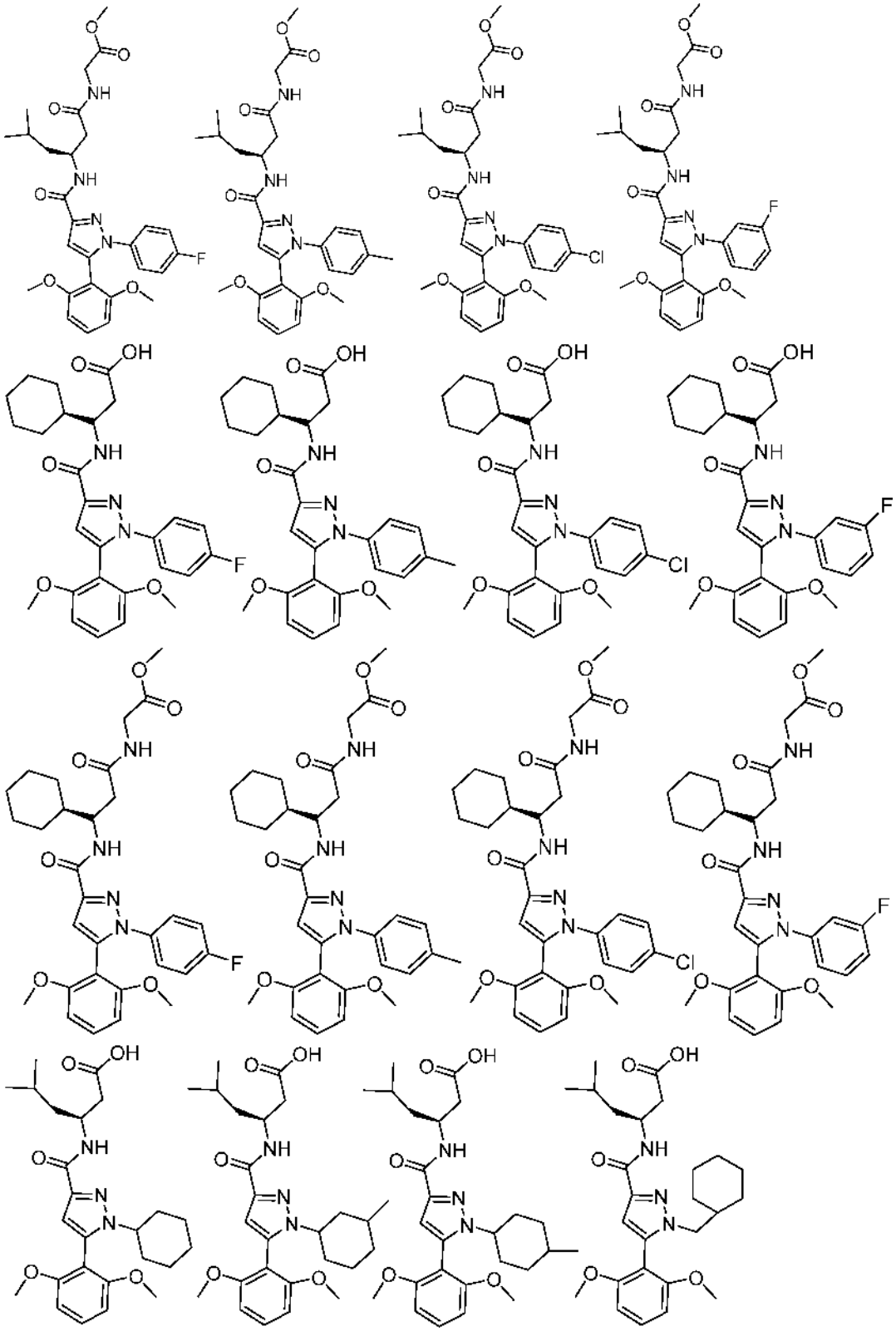
R_7 es metilo; R_8 es $-(CH_2)_{1-2}CO_2R_9$; R_9 es alquilo C_{1-2}; y Z es =O.

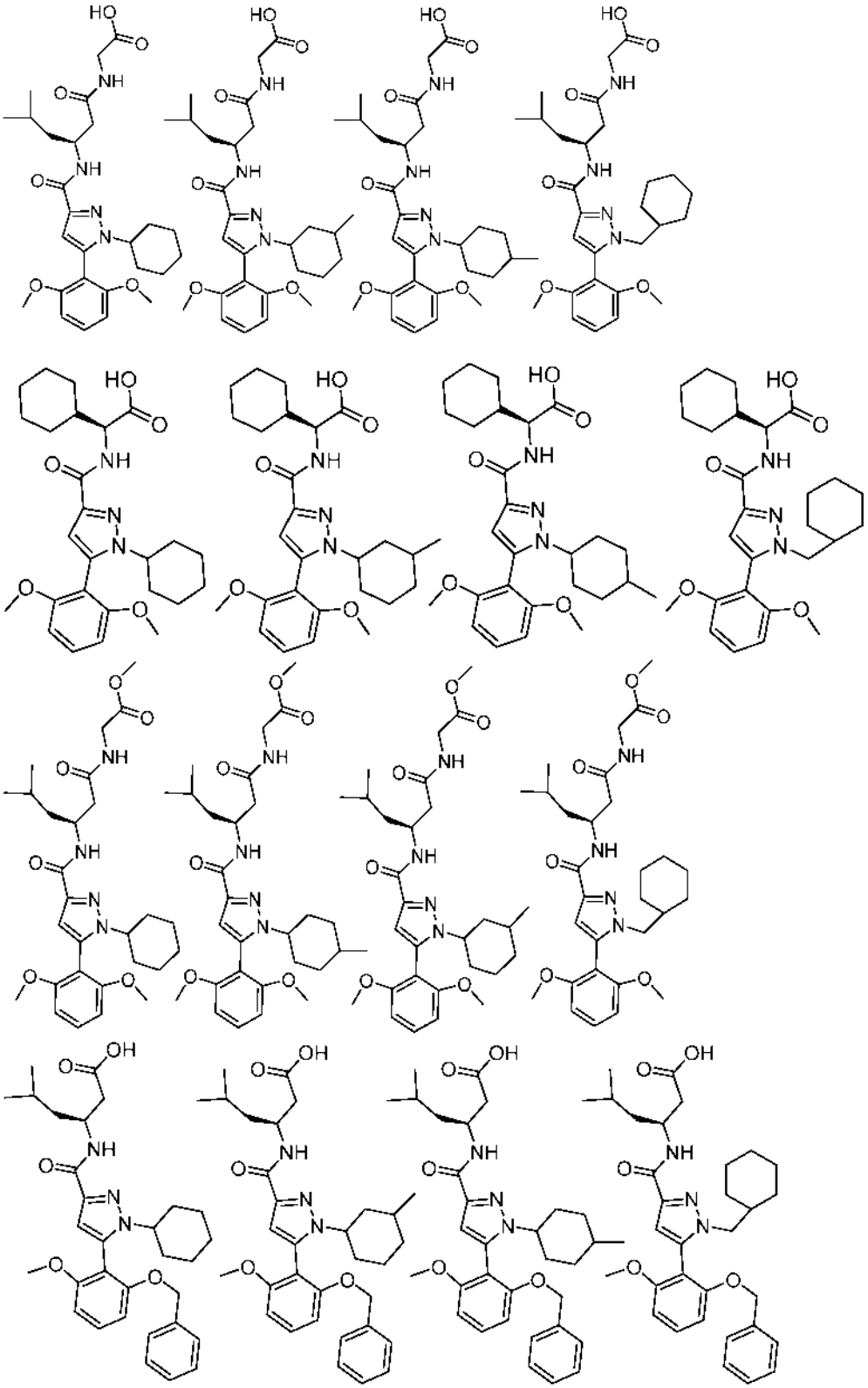
En formas de realización no limitantes adicionales, el compuesto puede tener una de las siguientes estructuras.

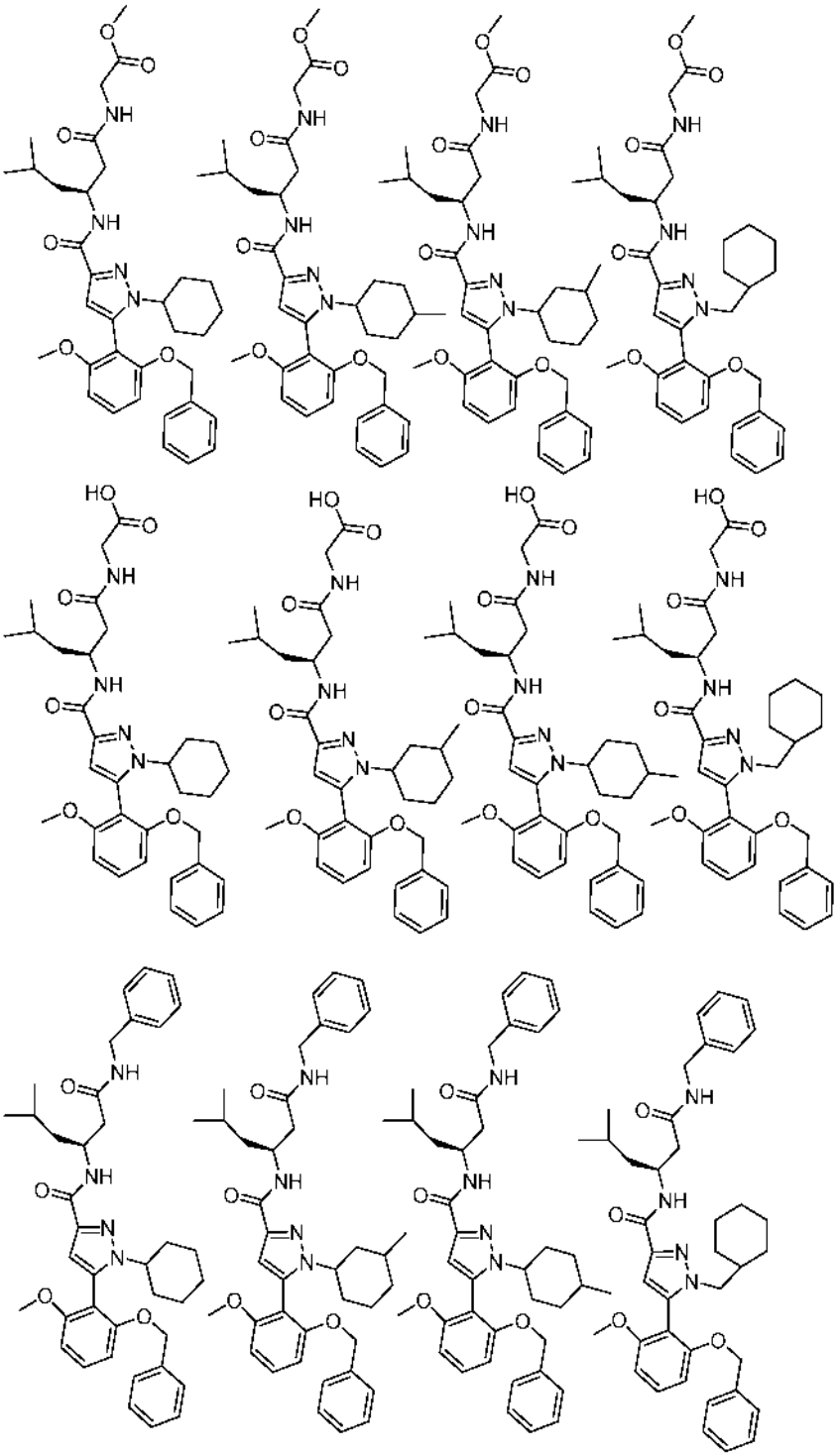


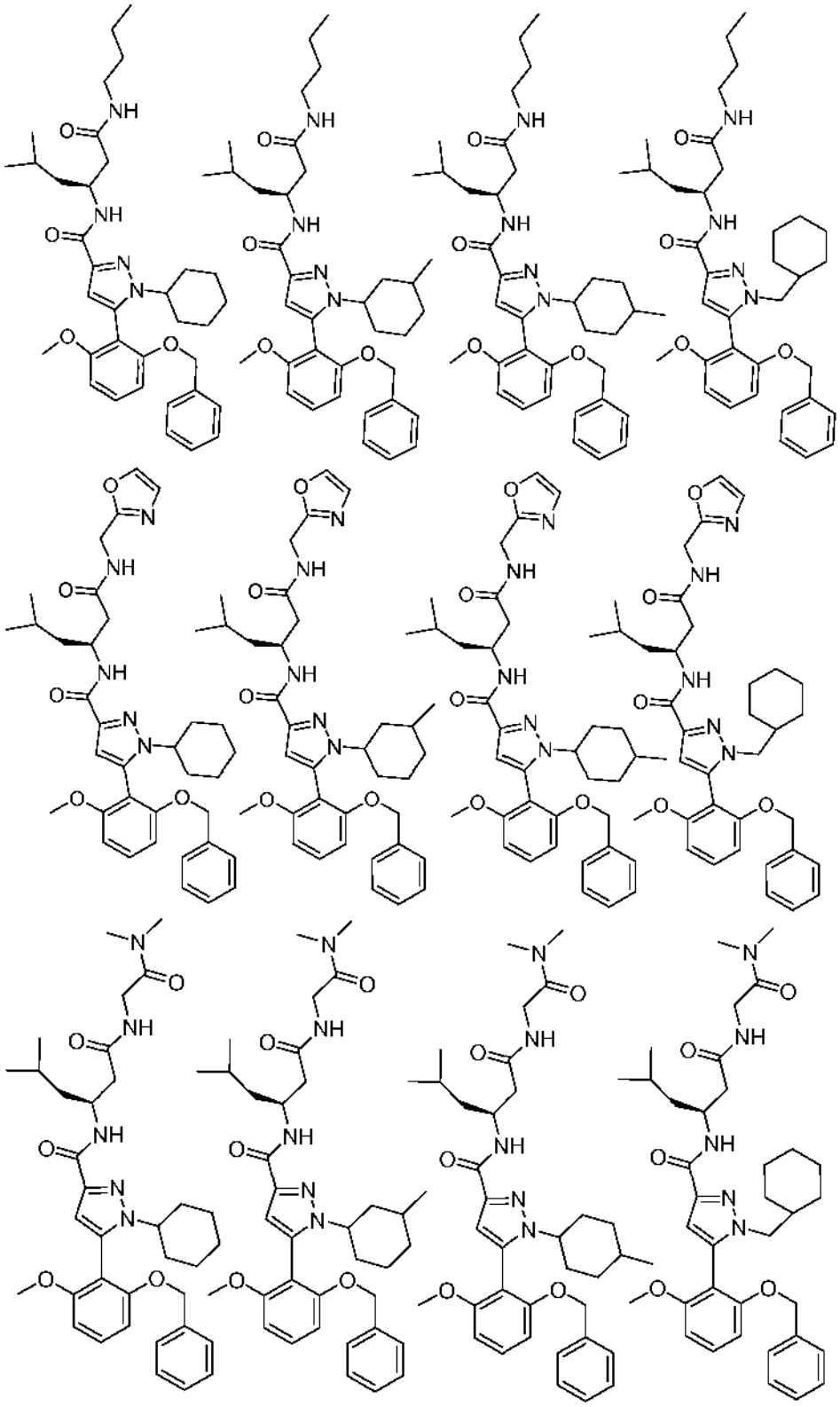


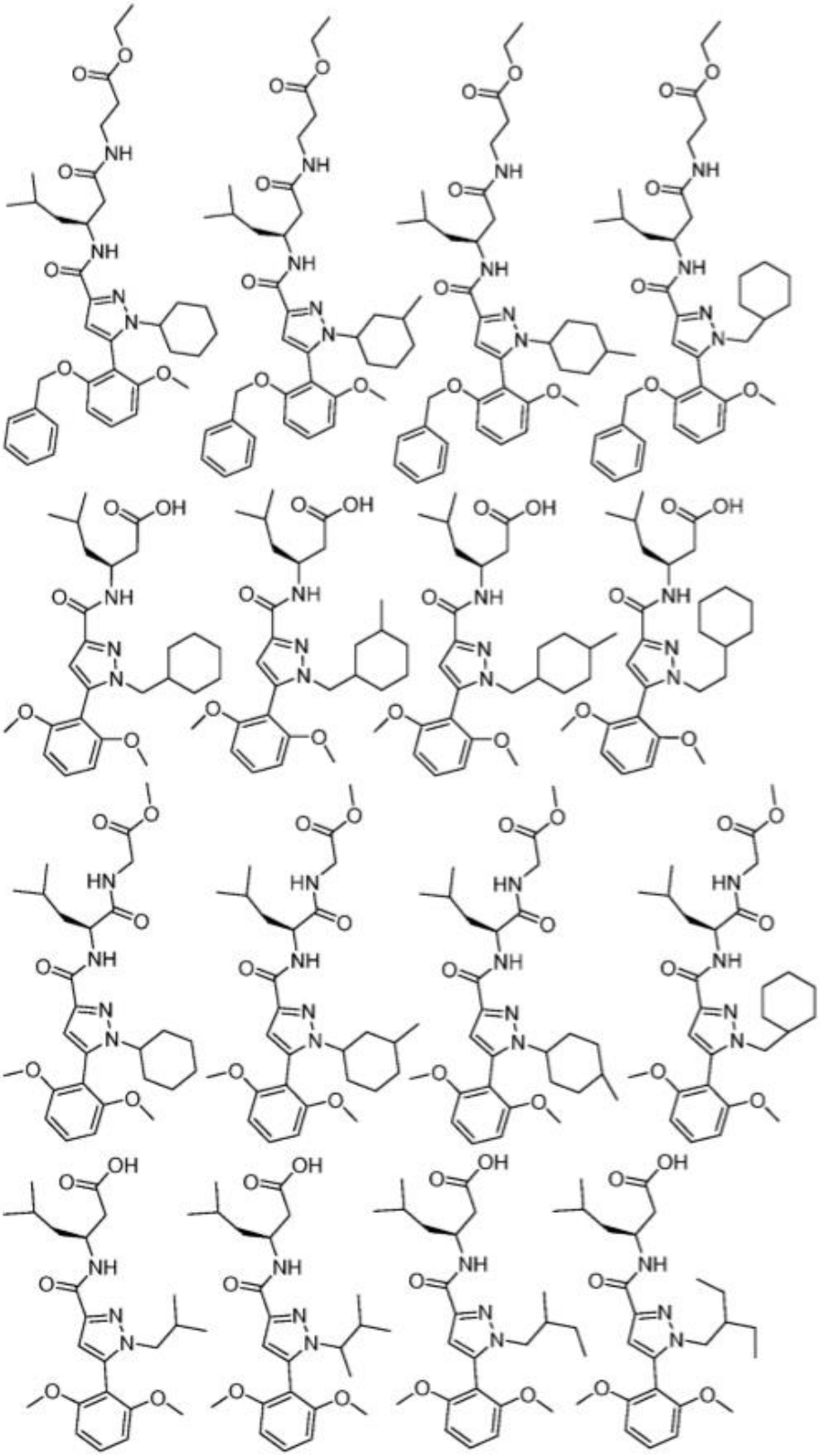


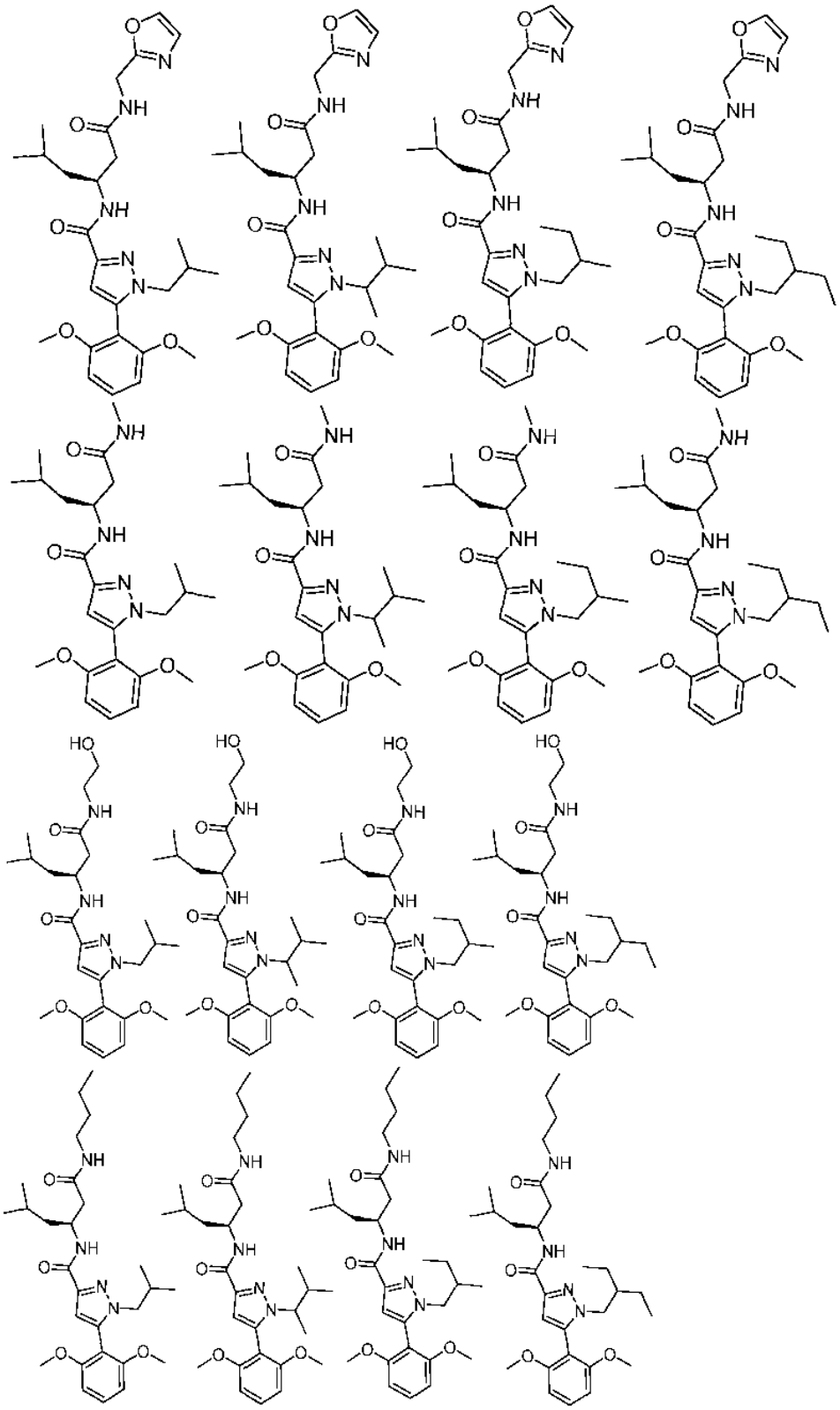


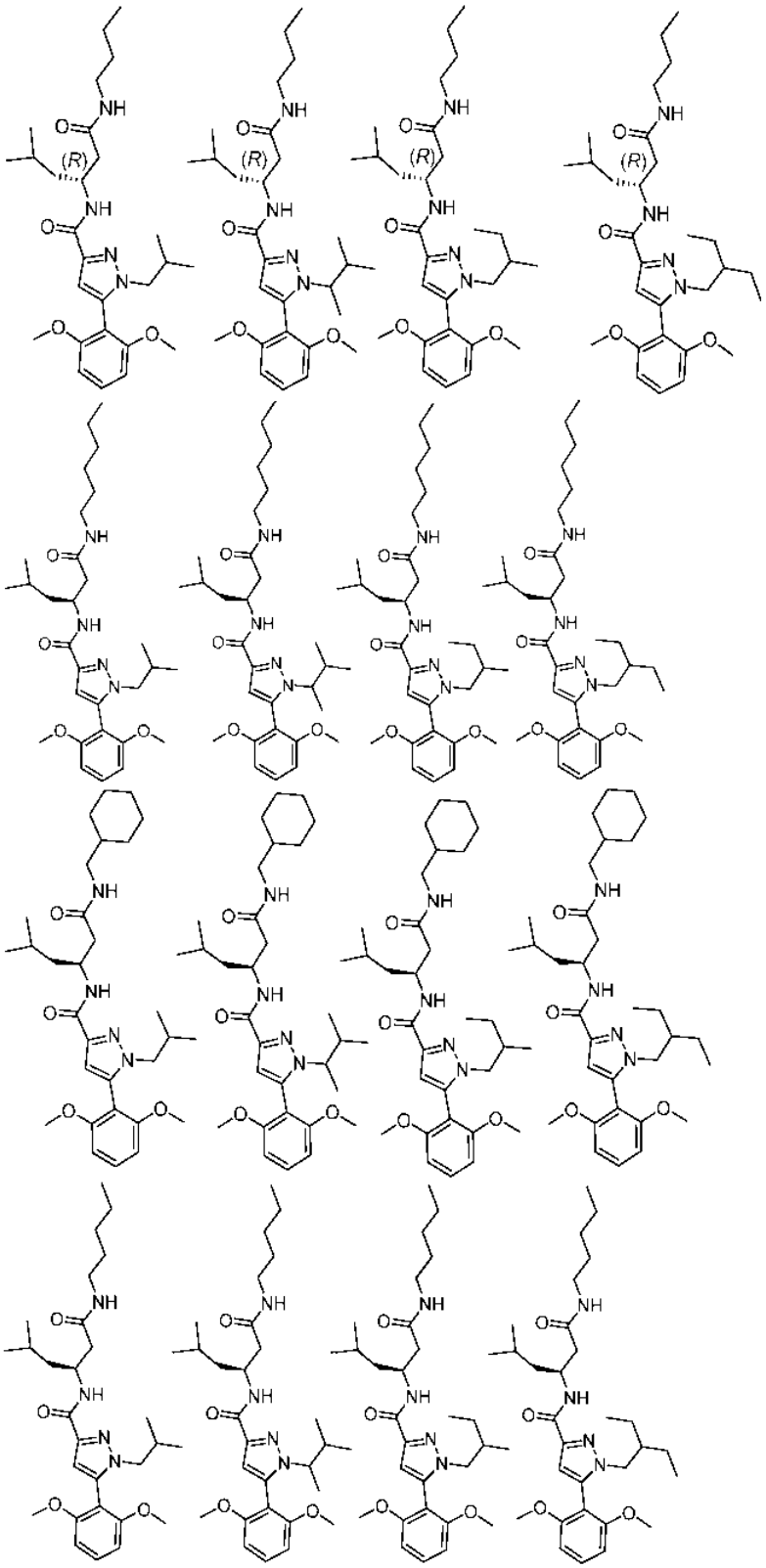


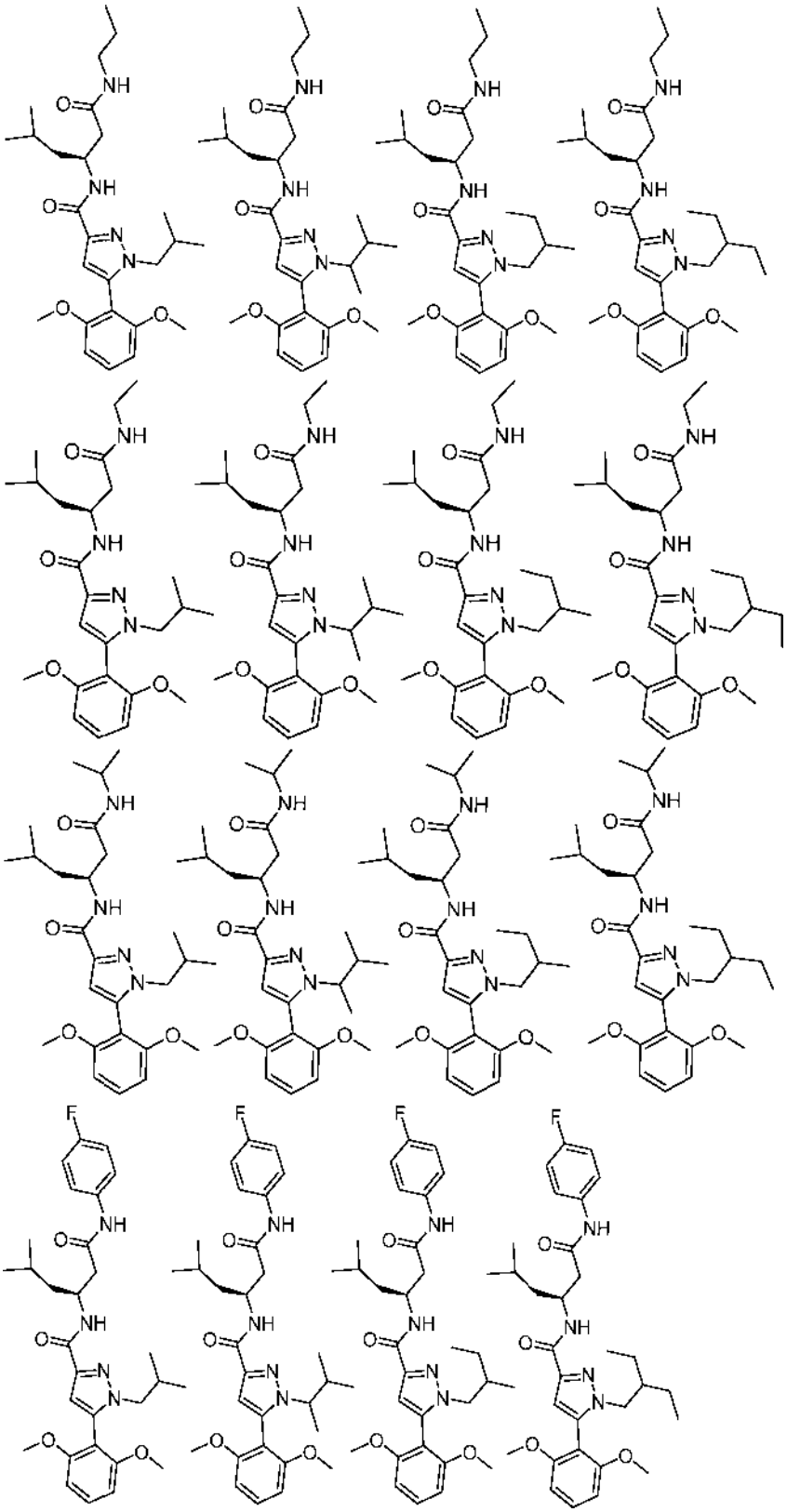


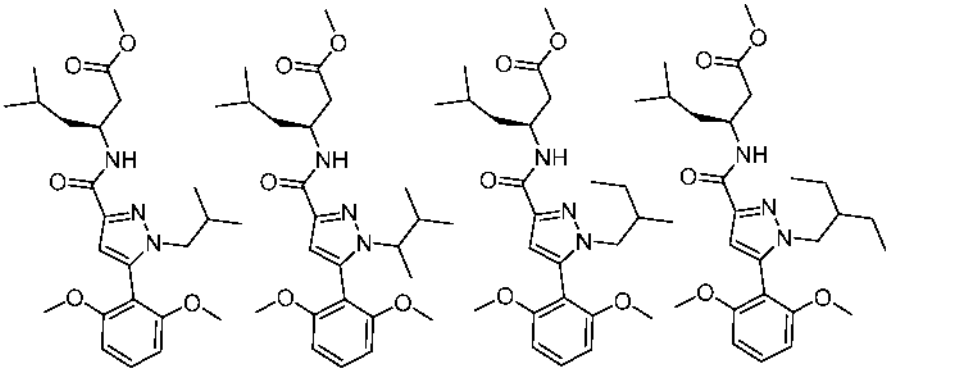


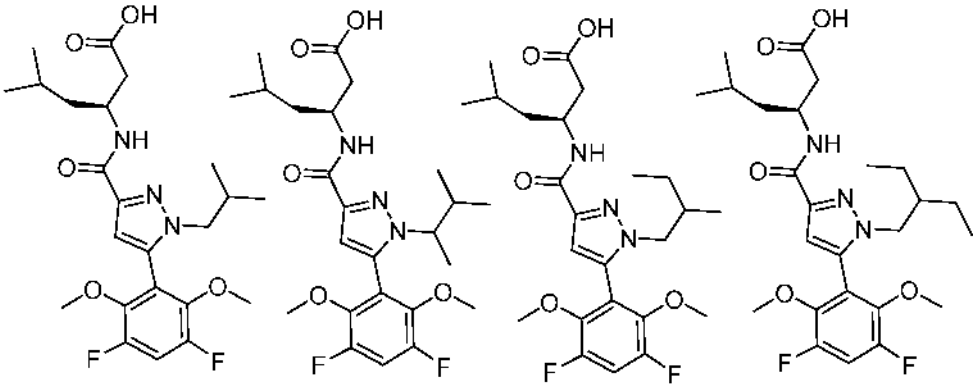


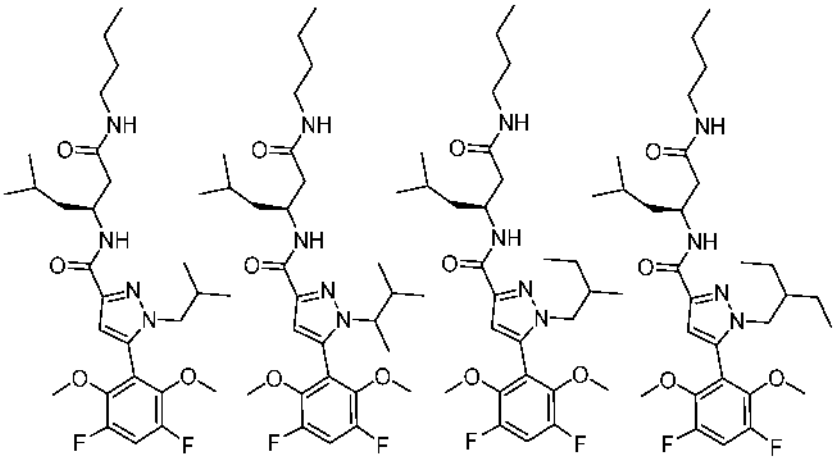


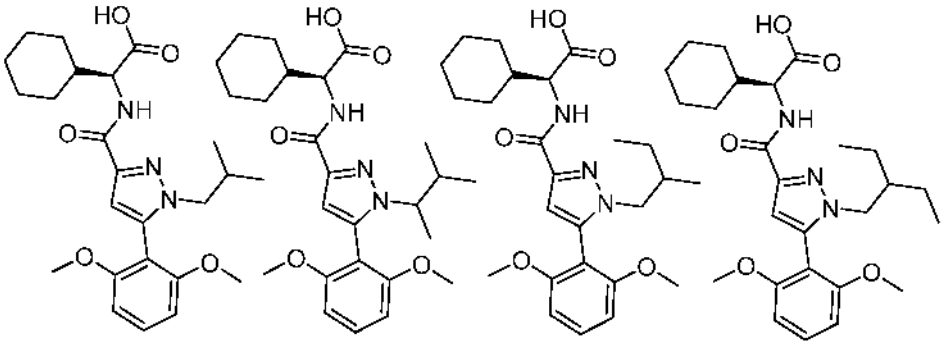


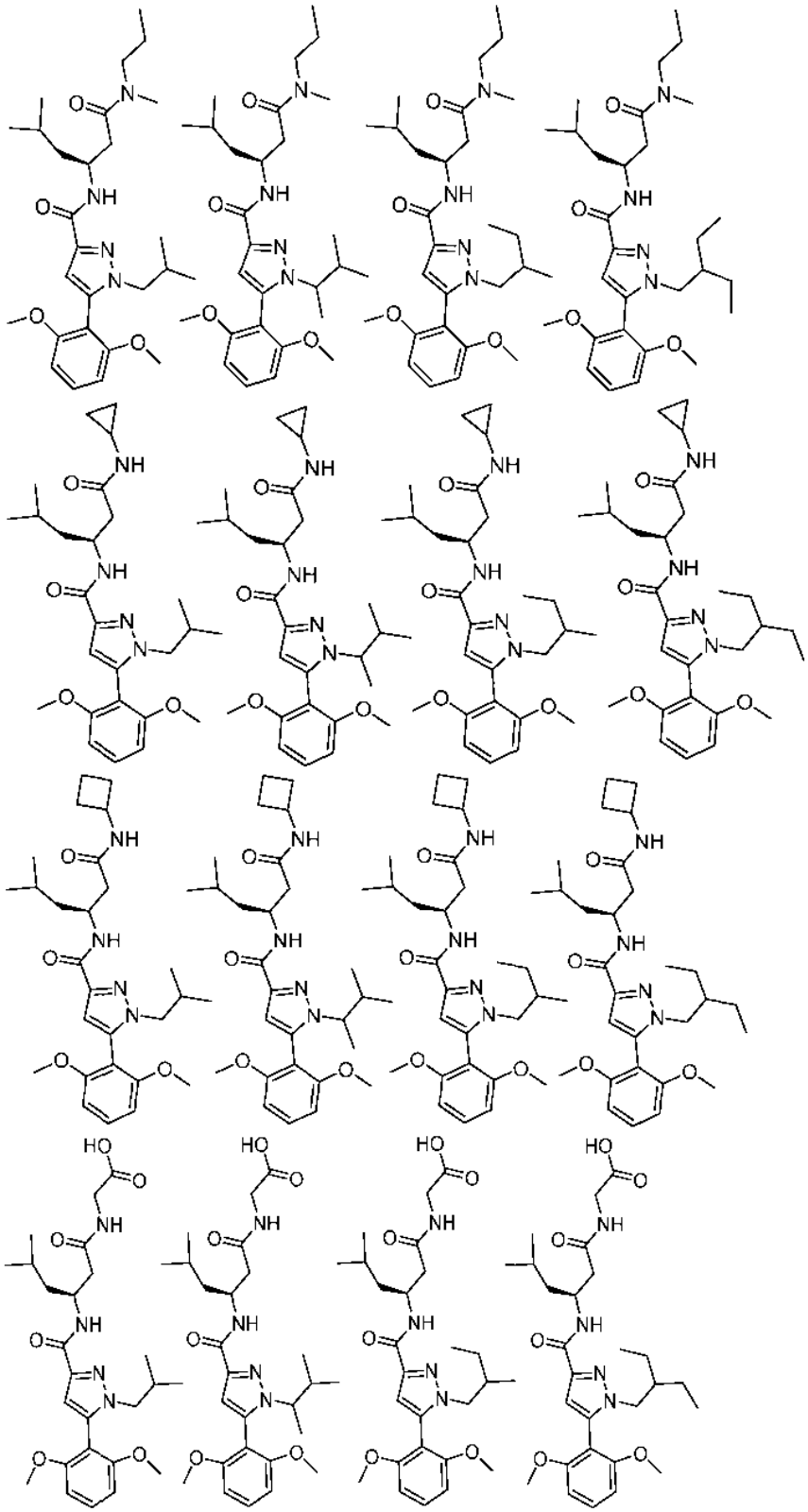


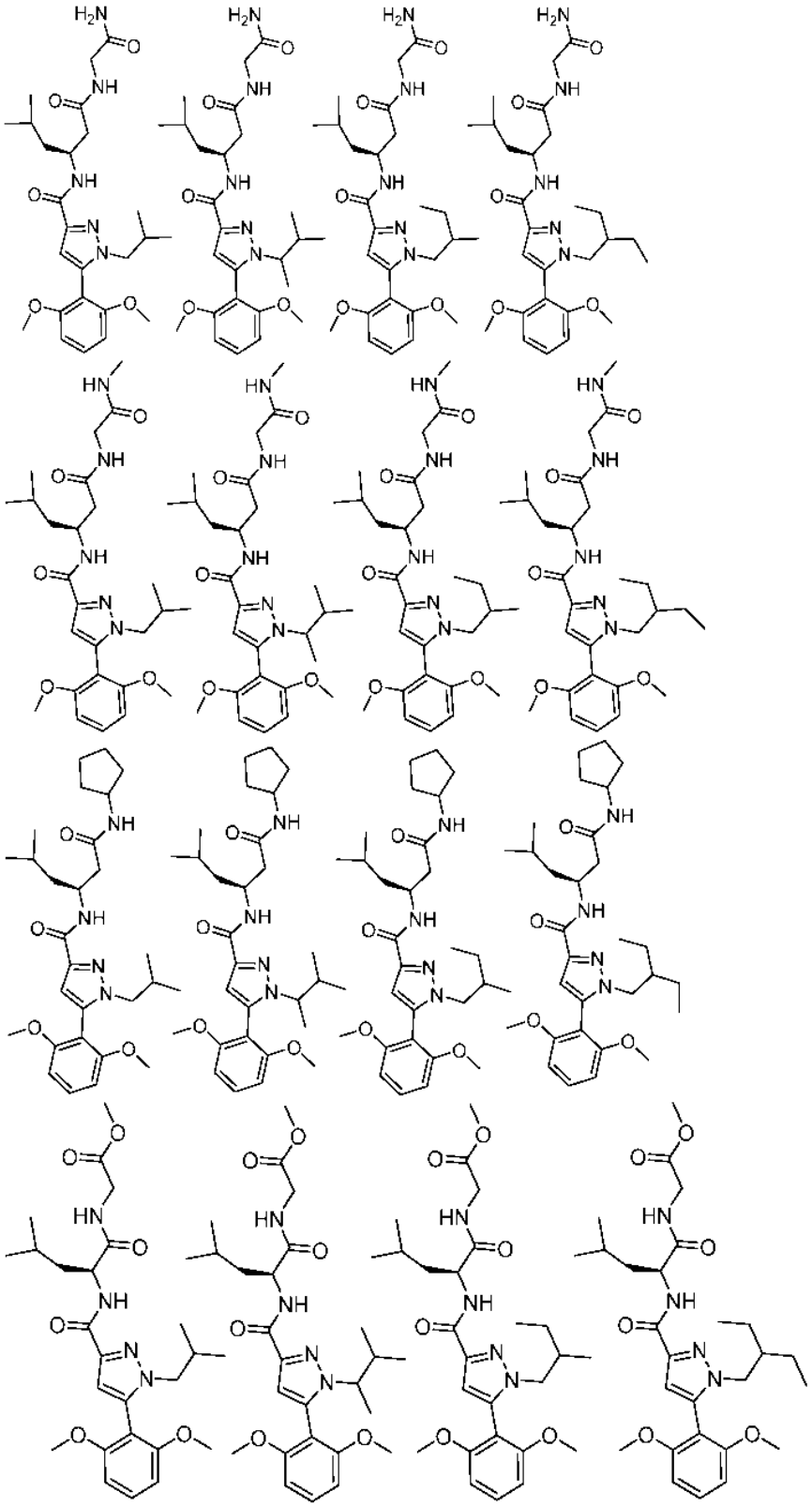


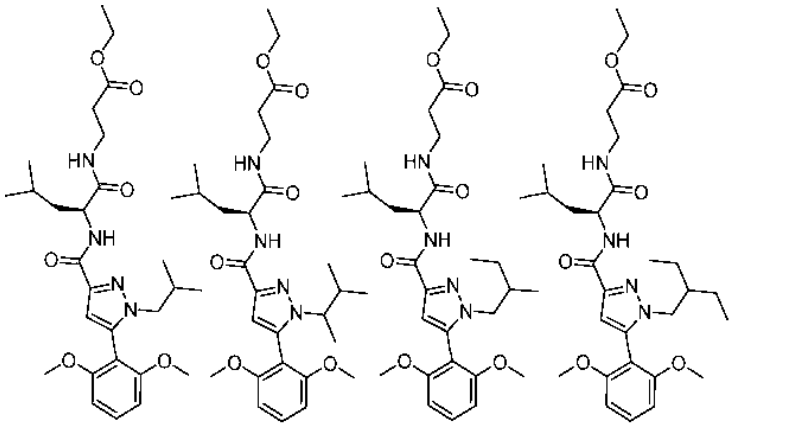


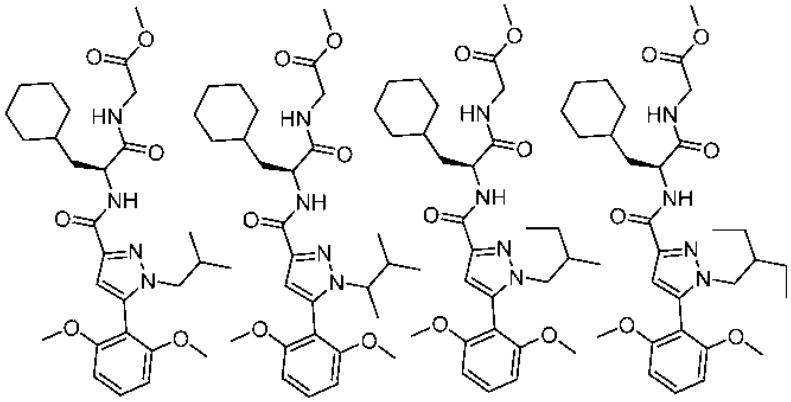


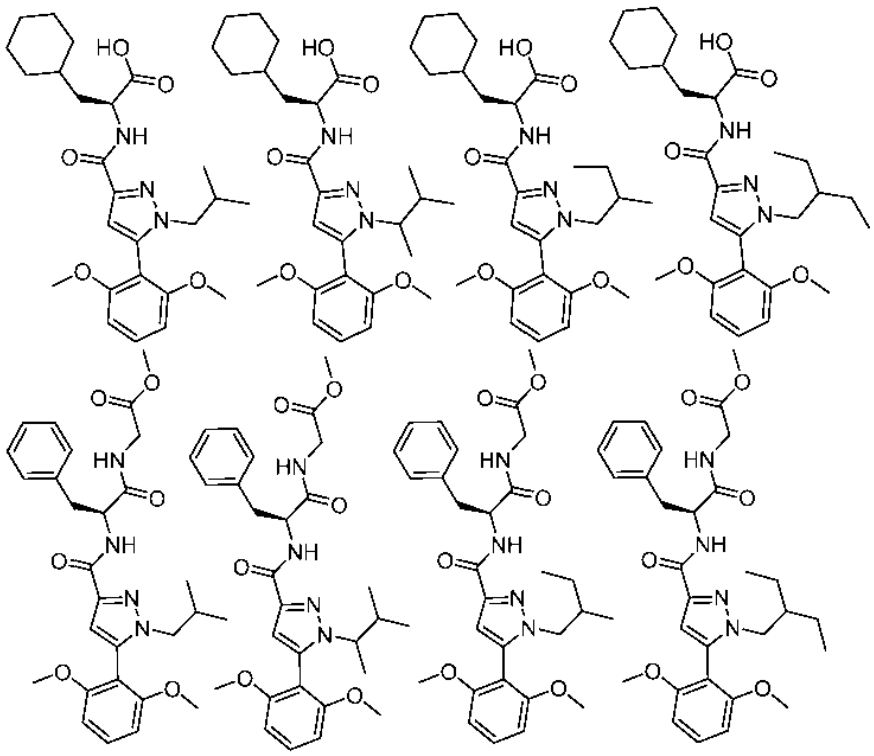


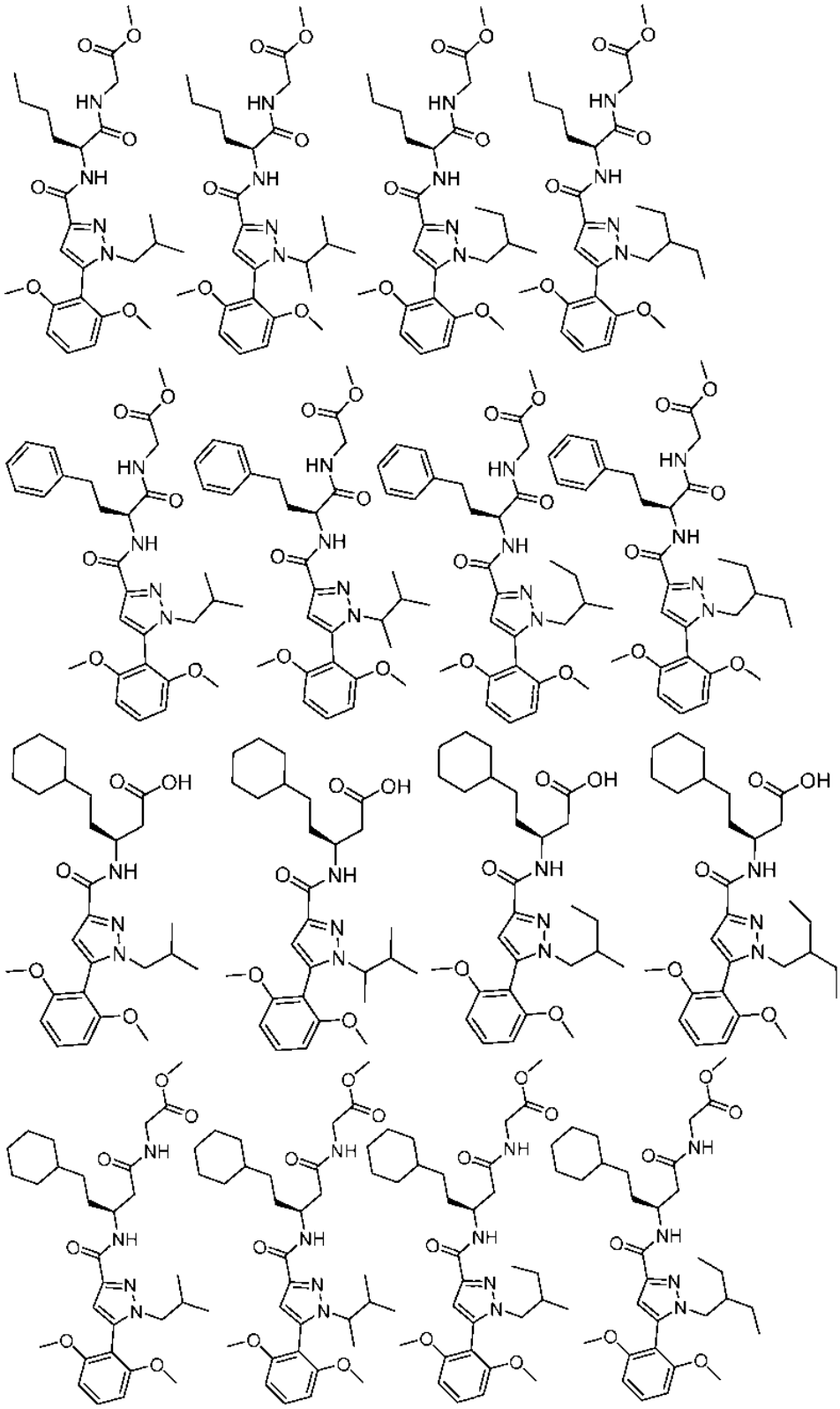


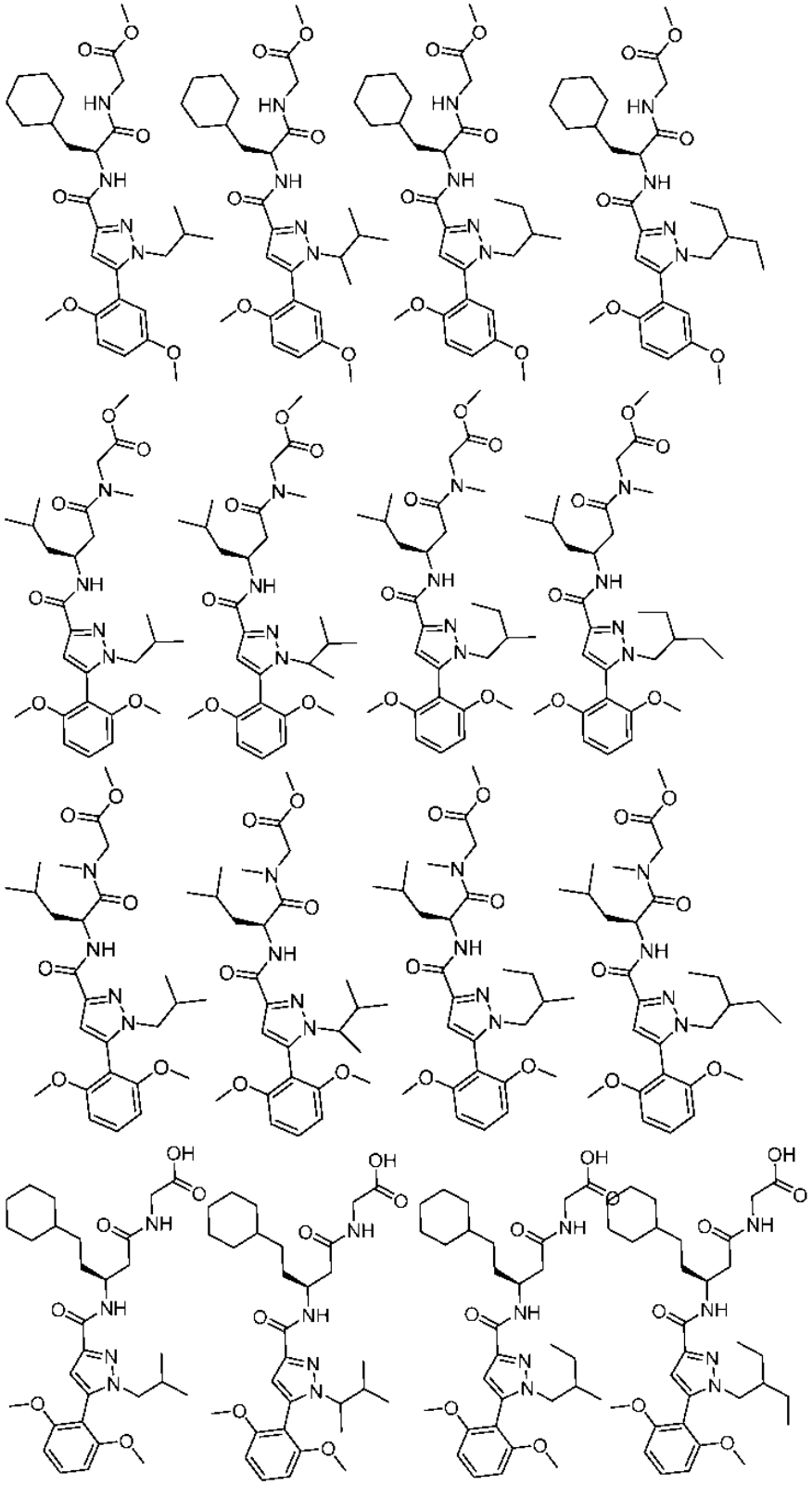


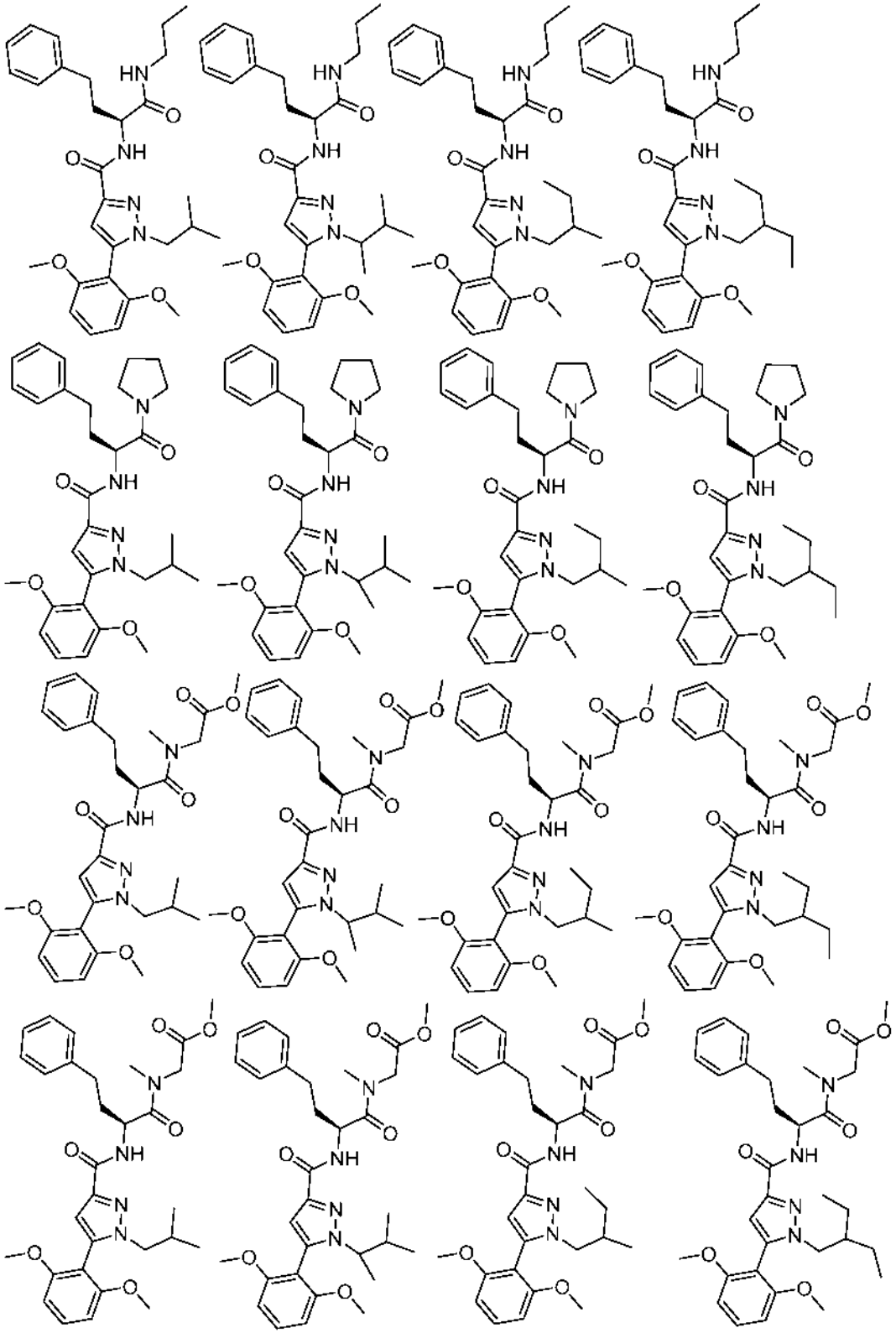


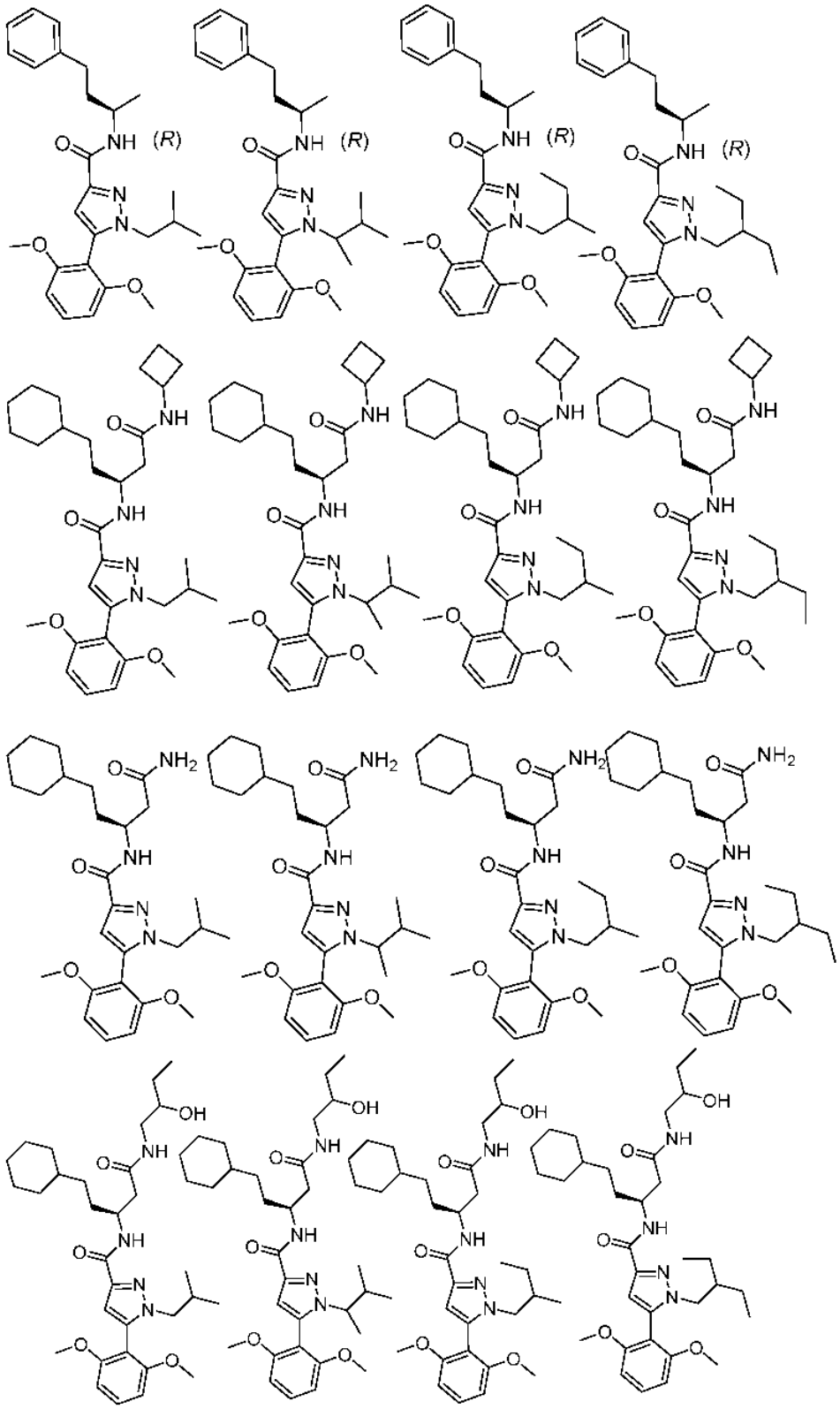


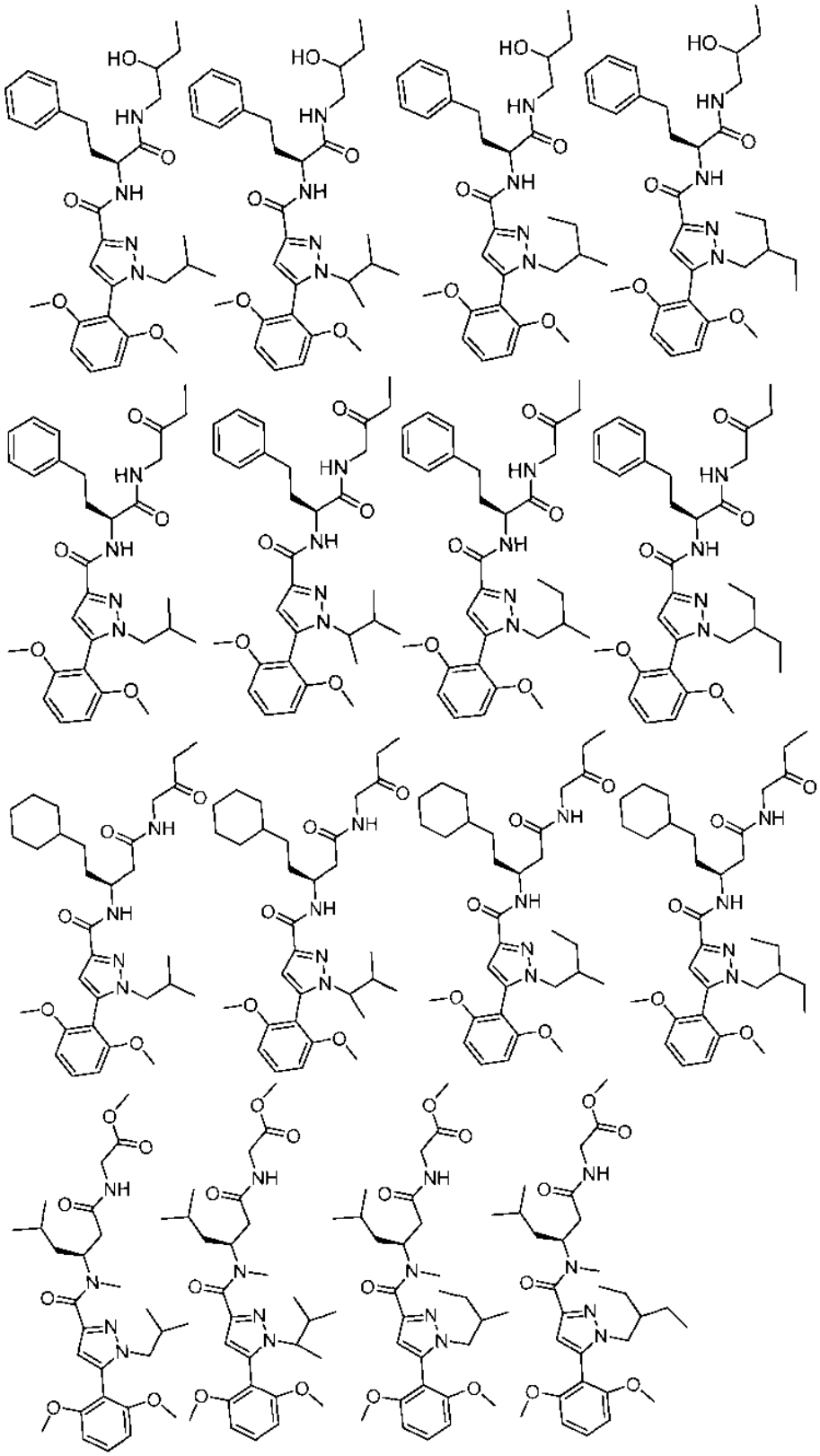


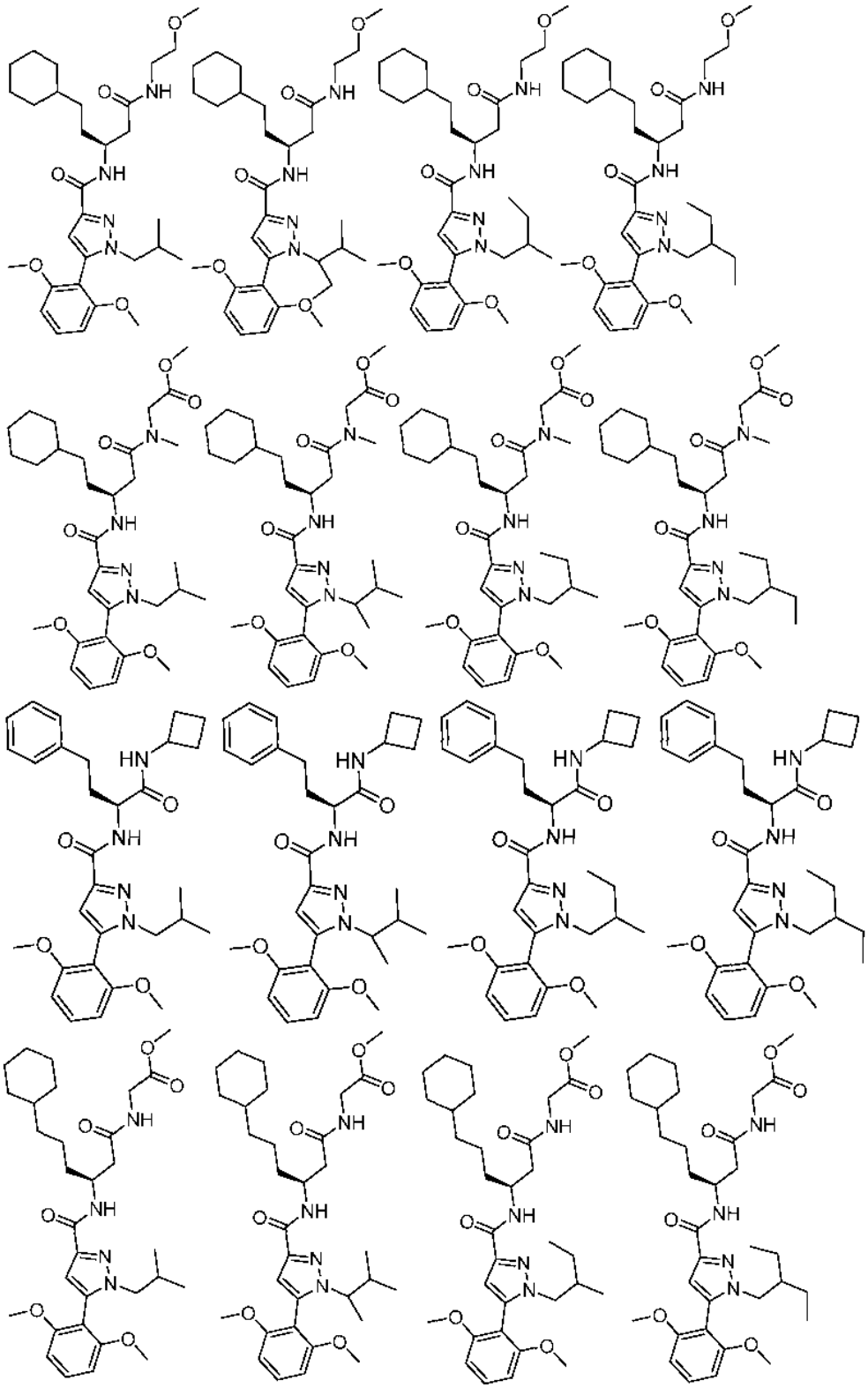


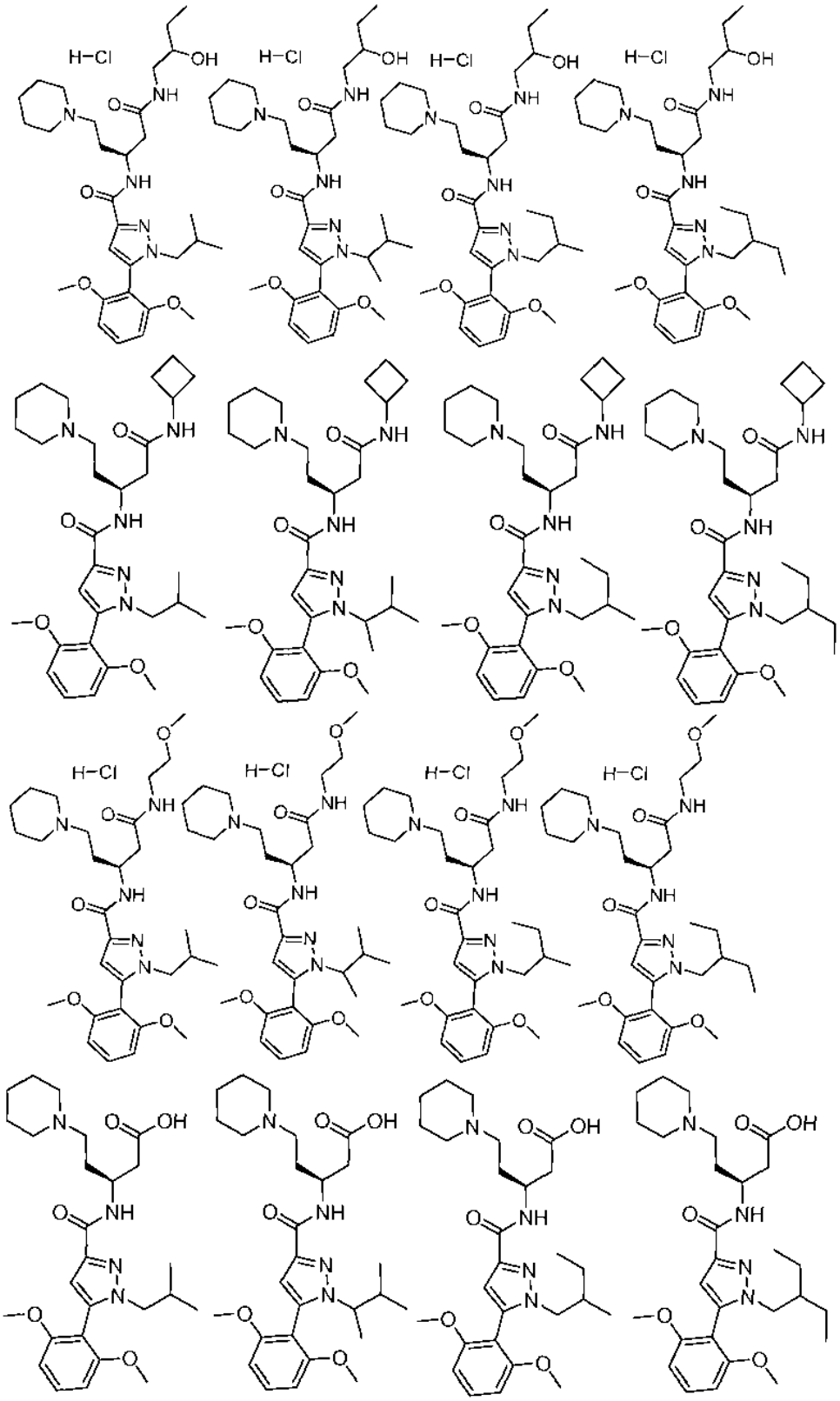


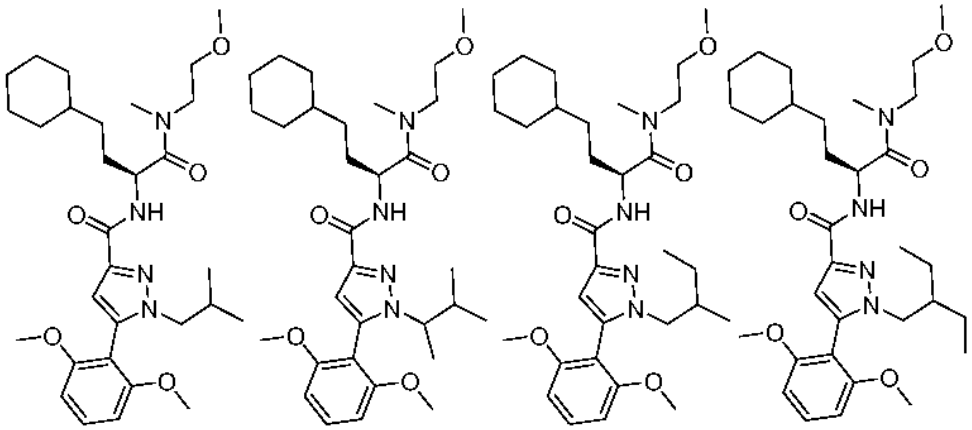


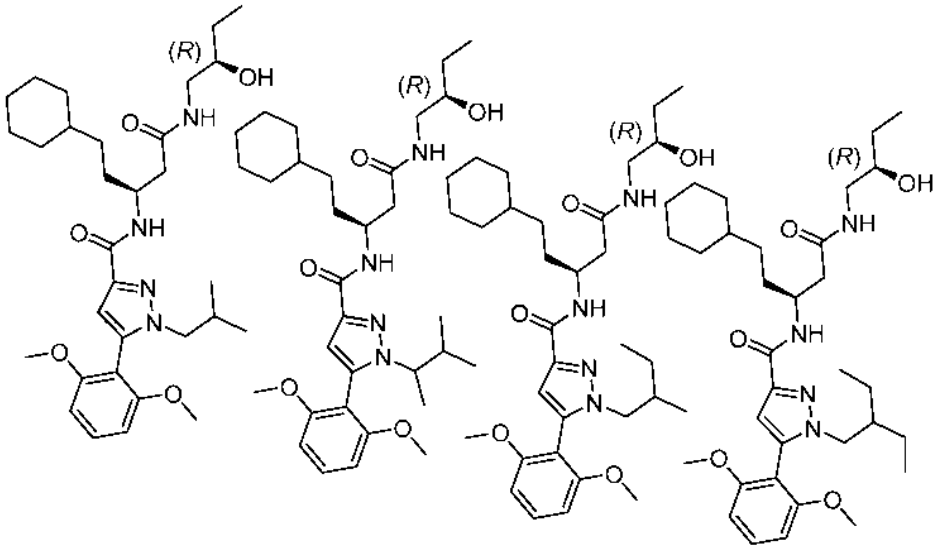


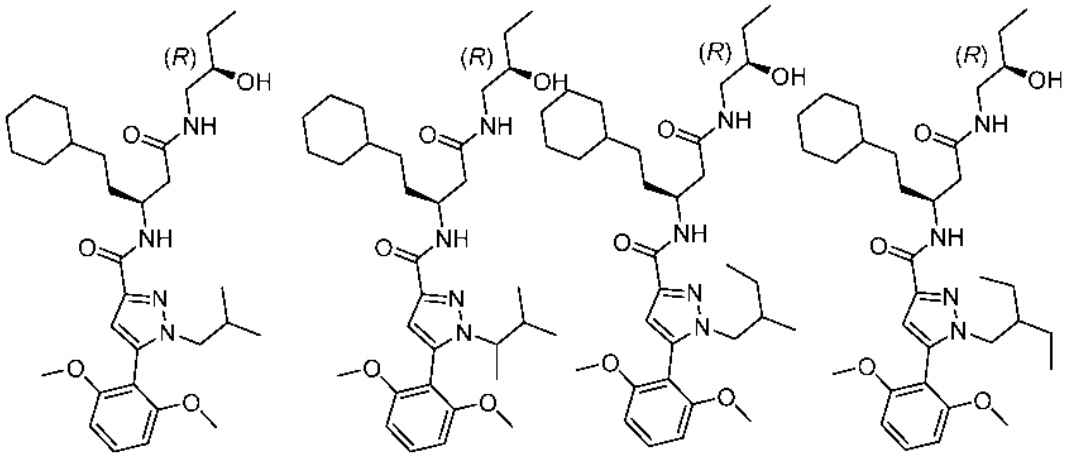


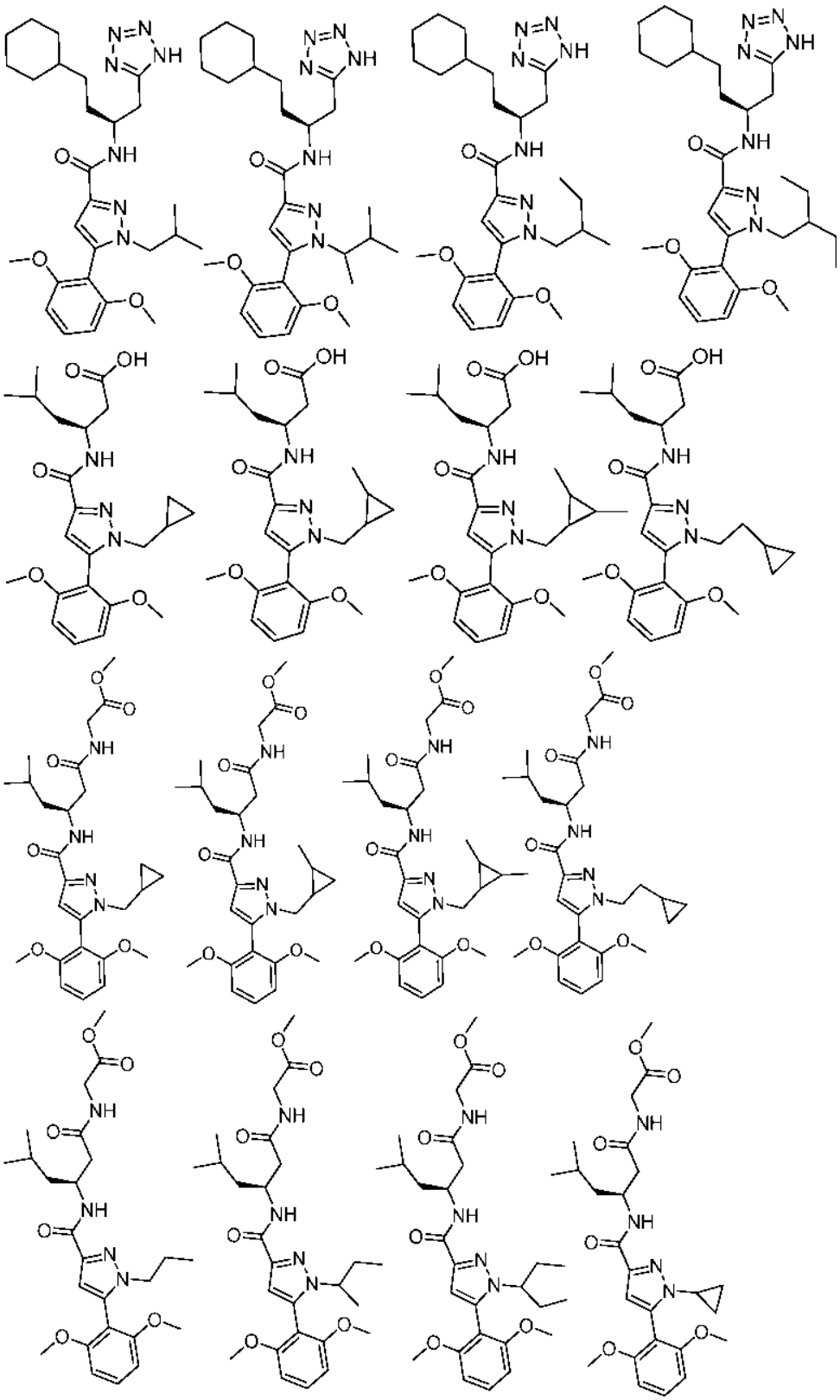


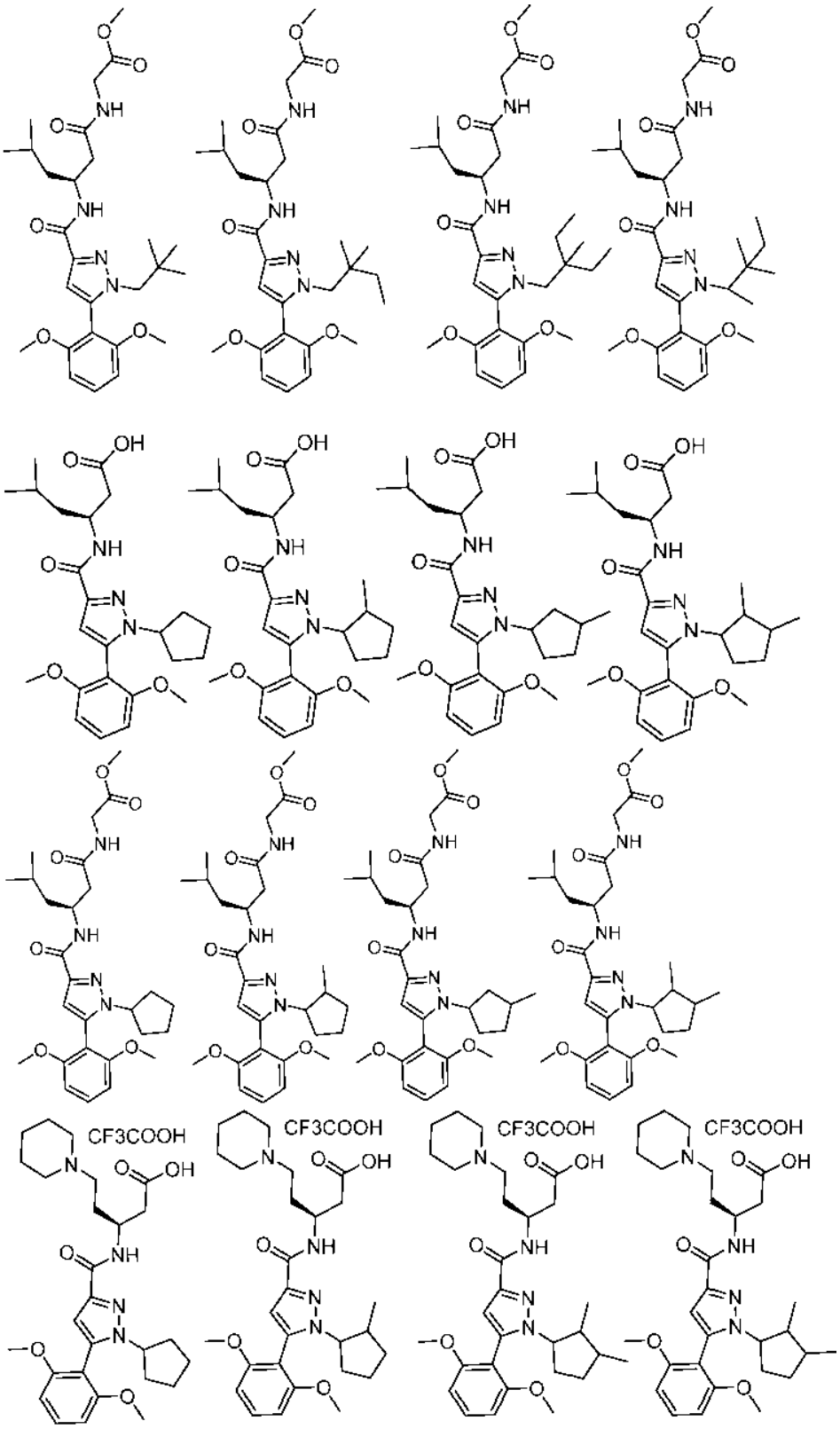


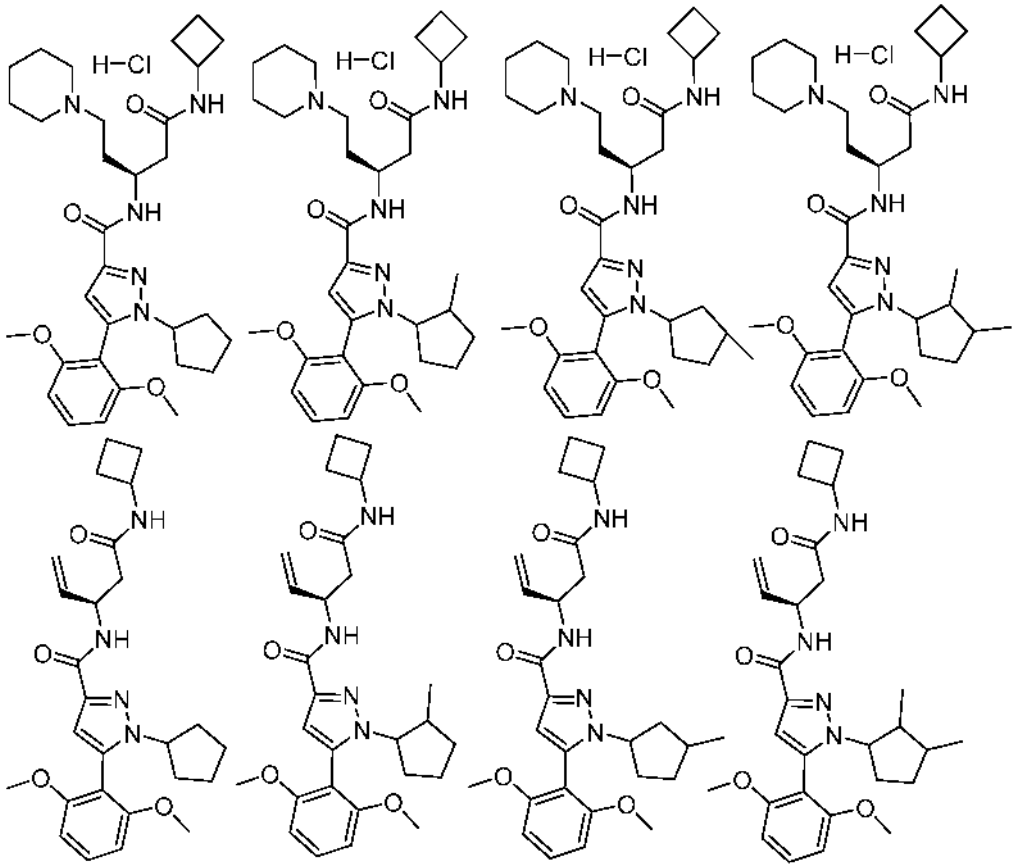









CF3COOH
CF3COOH
CF3COOH
CF3COOH



En otra realización no limitante, la divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de los compuestos 34, 56, 65, 67, 70, 71, 77, 79, 81, 82, 86, 93, 95, 103, 118, 126, 127, 129, 130, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 140, 141, 142, 143, 153, 154, 155, 156, 157, 161, 162, 163, 164, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 198, 204, 205, 212, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 220, 225, 226, 228, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 242, 245, 247, 249, 251, 252, 253, 256, 257, 258, 259, 263 y 265 como indican en la Tabla 1.

Como se usan en el presente documento los sustituyentes R_4, R_5, R_6, R_7 o R_8 pueden ser independientemente aminoácidos α, β, γ, δ únicos o sus cadenas laterales correspondientes, tales como los veinte aminoácidos de

origen natural, por ejemplo, alanina (Ala/A); arginina (Arg/R); asparagina (Asn/N); ácido aspártico (Asp/D); cisteína (Cys/C); ácido glutámico (Glu/E); glutamina (Gln/Q); glicina (Gly/G); histidina (His/H); isoleucina (Ile/I); leucina (Leu/L); lisina (Lys/K); metionina (Met/M); fenilalanina (Phe/F); prolina (Pro/P); Serina (Ser/S); treonina (Thr/T); triptófano (Trp/W); tirosina (Tyr/Y); y valina (Val/V). Los aminoácidos individuales pueden tener la quiralidad ya sea R o S. Como alternativa, R_4, R_5, R_6, R_7 o R_8 pueden ser independientemente dos o tres aminoácidos unidos por un enlace peptídico. R_4, R_5, R_6, R_7 o R_8 pueden ser independientemente dipéptidos o tripéptidos (Hobbs *et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1993, 90, 6909-6913); peptoides, Patente de los EE.UU. N.º 6.075.121 (Bartlett.; *et al.*); o polipéptidos vinílogos (Hagihara *et al., J. Amer. Chem. Soc*. 1992, 114, 6568), cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. R_4, R_5, R_6, R_7 o R_8 independientemente pueden ser parte de los aminoácidos no naturales prolongados, por ejemplo, Xie y Schultz, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006, 7(10):775-82 o Wang *et al.*, *Chem. Biol.* 2009, 16(3):323-36, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la realización 1. En la composición farmacéutica del compuesto puede estar presente en cantidad eficaz para el tratamiento del asma, la aterosclerosis, el cáncer, la cardiomiopatía, la diabetes, la dislipidemia, la hipertensión, la inflamación, la enfermedad hepática, el trastorno metabólico, la enfermedad neurodegenerativa, la obesidad, la preeclampsia o la enfermedad renal. Más específicamente, la hipertensión puede ser la hipertensión arterial

pulmonar. La enfermedad hepática puede ser la enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad hepática inducida por tóxicos o la enfermedad hepática inducida por virus y la disfunción renal puede ser la poliquistosis renal. Como alternativa, el compuesto puede estar presente en una cantidad eficaz para la prevención de la neurodegeneración VIH.

5.1. Definiciones

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado de cadena ramificada, lineal o cíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno parental. El grupo puede estar ya sea en la forma Z y en la E (o conformación cis o trans) alrededor del doble enlace o dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo; y similares. El grupo alquenilo puede estar sustituido o sin sistituir. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones de 2 a 8 átomos de carbono.

"Alcoxi" se refiere a un radical -OR donde R representa un grupo alquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado, de cadena ramificada o lineal derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno

de un solo átomo de carbono de un alcano. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo y ciclopropan-1-ilo, butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, terc-butilo y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir; por ejemplo, con un halógeno. En ciertas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Como alternativa, un grupo alquilo puede comprender de 1 a 8 átomos de carbono.

"Alquil(arilo)" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3, se sustituye con un grupo arilo. Los grupos alquil(arilo) típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-fenileten-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftileten-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquil(arilo) puede ser alquil (C_{6-20})(arilo), por ejemplo, el grupo alquilo puede ser (C_{1-10}) y el resto arilo puede ser (C_{5-10}).

"Alquinilo" se refiere a una cadena insaturada ramificada o lineal que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino parental. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butenilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. El grupo alquinilo puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones de 3 a 8 átomos de carbono.

"Arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de

carbono de un sistema de anillos aromático parental. Arilo abarca anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno o ciclopentadieno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano; o dos sistemas de anillos aromáticos, por ejemplo bencil fenilo, bifenilo, difeniletano, difenilmetano. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir, por ejemplo con un halógeno.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo C_{3-10}, tal como, por ejemplo, cicloalquilo C_6.

"Enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, afección, síntoma o indicación.

"Halógeno" se refiere a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillos heteroaromático parental. Heteroarilo abarca: anillos monocíclicos, aromáticos, de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono; y anillos de heterocicloalquilo policíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los

átomos de anillo restantes carbono y en los que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros y un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos condensados, en los que solamente uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, piperidina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un heteroarilo de 5 a 20 miembros, tal como, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden ser los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno,

benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a reconocido generalmente para su uso en animales y más particularmente en seres humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza ya sea por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina y similares.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable", "medio de soporte farmacéuticamente aceptable" o "adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refieren, respectivamente, a un excipiente, vehículo o adyuvante con los que se administra al menos un compuesto de la presente descripción. "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de entre un diluyente, adyuvante, excipiente o medio de soporte con los que se administra al menos un compuesto de la presente descripción.

"Estereoisómero" se refiere a un isómero que difiere en la disposición de los átomos constituyentes en el espacio. Los estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí y ópticamente activos se denominan "enantiómeros" y los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y son ópticamente activos se denominan "diastereoisómeros".

"Sujeto" incluye mamíferos y seres humanos. Los términos "humano" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados con el mismo o diferente sustituyente o sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, CO_2H, halógeno, hidroxilo, $-N_3$, $-NH_2$, $-SO_{(1-3)}H$ o -SH.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o trastorno, la gravedad de la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la edad del sujeto que se trata y/o el peso del sujeto que se trata. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser fácilmente evidente para los expertos en la materia o susceptible de determinación mediante experimentación habitual.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reduciendo el riesgo de adquirir una

enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reduciendo el desarrollo de una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos o la inhibición de al menos un parámetro físico que puede no ser discernible para el sujeto. Además, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o trastorno o al menos los síntomas de los mismos en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a una enfermedad o trastorno a pesar de que el sujeto todavía no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad o el trastorno.

5.2. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, cualquiera de las fórmulas y/o las estructuras desveladas en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato

de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Si es necesario, la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos de la presente divulgación en composiciones farmacéuticas pueden potenciarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "*Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*", David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "*Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples*", Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Otro método conocido de potenciación de la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de la presente divulgación opcionalmente formulada con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation) o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente de los EE.UU. 7.014.866 (Infeld *et al.*); y las publicaciones de patente de los EE.UU. 20060094744 (Maryanoff *et al.*) y 20060079502 (Lang).

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo la subcutánea, la intramuscular, la intravenosa y la intradérmica). En ciertas realizaciones, el

compuesto de las fórmulas del presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualesquier métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17ª ed. 1985).

Dichos métodos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula que se administra ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. En ciertas realizaciones, los compuestos se administran por vía oral. Las composiciones de la presente divulgación adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas, sobres o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; cargadas en liposomas; o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar de manera beneficiosa la velocidad de absorción del compuesto.

En el caso de los comprimidos para su uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se

añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen las soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que solo requieren la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las soluciones de inyección de este tipo pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta

suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio suspensor. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietilenadas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente divulgación con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y que por tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden

administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. 6.803.031 (Rabinowitz y Zaffaroni).

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles para la aplicación tópica. Para la aplicación tópica por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, aceite de parafina, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno polioxietilenado, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la combinación farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite de parafina, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden aplicarse por vía tópica en el tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen en la presente divulgación parches

transdérmicos por vía tópica y la administración iontoforética.

La aplicación de los productos terapéuticos puede ser local, de manera que se administre en el sitio de interés. Pueden utilizarse diversas técnicas para proporcionar las composiciones en el sitio de interés, tales como la inyección, el uso de catéteres, trocares, proyectiles, geles de Pluronic, endoprótesis vasculares, polímeros para la liberación sostenida del fármaco u otros dispositivos que proporcionen el acceso interno. Por tanto, de acuerdo con otra realización más, los compuestos de la presente divulgación pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos son conocidos en la técnica y se ejemplifican en las Patentes de los EE.UU. 6.099.562 (Ding y Helmus); 5.886.026 (Hunter *et al.*); y 5.304.121 (Sahatjian). Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, vinil acetato de etileno y mezclas de los mismos. Los recubrimientos opcionalmente pueden estar cubiertos adicionalmente por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para transmitir características de liberación controlada a la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos han de incluirse en la definición de excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como esos términos se usan en el presente documento.

De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un método de

recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será obvio para los expertos en la materia que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de la presente divulgación. Los dispositivos de liberación de fármacos implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difusible no degradables y obleas de polímero biodegradable.

De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente divulgación, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente divulgación, de manera que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo. Cuando un órgano o tejido es accesible debido a su retirada del sujeto, dicho órgano o tejido pueden bañarse en un medio que contenga una composición de la presente divulgación, una composición de la presente divulgación puede pintarse sobre el órgano o una composición de la presente divulgación puede aplicarse de cualquier otra forma conveniente.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, o compuestos más específicos desvelados en el presente documento, para tratar o prevenir el asma, la aterosclerosis, el cáncer, la cardiomiopatía, la diabetes, la dislipidemia, la neurodegeneración por VIH, la hipertensión, la inflamación, la enfermedad hepática, los trastornos metabólicos, las enfermedades neurodegenerativas, la obesidad o la preeclampsia. En otra realización, la divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, o compuestos más específicos desvelados en el presente documento, para tratar o prevenir el cáncer, la proliferación celular, la diabetes, la homeostasis de fluidos, las enfermedades cardíacas (por ejemplo, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, tal como la insuficiencia cardíaca congestiva), la infección por VIH, la función inmune, la obesidad, el tráfico de células madre, el cáncer metastásico o un trastorno relacionado con las venas tal como un angioma, una insuficiencia venosa, una estasis o una trombosis.

En otra realización, una composición de la presente divulgación comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico es uno o más compuestos adicionales de la divulgación. En otra realización, el segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que muestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que el compuesto para el receptor APJ de Fórmula I.

En una realización particular, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección

seleccionada entre el asma, la aterosclerosis, el cáncer, la cardiomiopatía, la diabetes, la dislipidemia, la neurodegeneración por VIH, la hipertensión, la inflamación, la enfermedad hepática, el trastorno metabólico, la enfermedad neurodegenerativa, la obesidad o la preeclampsia. En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre el cáncer, la proliferación celular, la diabetes, la homeostasis de fluidos, las enfermedades cardíacas (por ejemplo, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, tal como la insuficiencia cardíaca congestiva), la infección por VIH, la función inmune, la obesidad, tráfico de células madre o el cáncer metastásico.

Por ejemplo, cuando la enfermedad o afección es la insuficiencia cardíaca congestiva, el segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre: inhibidores de la ECA, beta bloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos del asa, antagonistas de aldosterona y bloqueantes de los receptores de angiotensina.

Cuando la enfermedad o afección que se trata es la hipertensión, el segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre: α bloqueadores, β bloqueadores, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, natriuréticos, saluréticos, antihipertensivos de acción central, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores duales de la ECA y la endopeptidasa neutra (EPN), bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA), inhibidores de la aldosterona sintasa, antagonistas del receptor de aldosterona o antagonistas del receptor de endotelina.

Los α-bloqueantes incluyen doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.

Los β-bloqueantes para la terapia de combinación se seleccionan entre acebutolol, acetutolol, atenolol, bisoprolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, mepindolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, taliprolol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los bloqueantes de los canales de calcio incluyen dihidropiridinas (DHP) y no DHP. Las DHP preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en amlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, nivaldipino, riosidina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las no DHP se seleccionan entre anipamilo, diltiazem, fendilina, flunarizina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, tiapamilo y verampimilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado entre amilorida, clortalidona, clorotiazida, hidroclorotiazida y metilclorotiazida.

Los antihipertensivos de acción central incluyen clonidina, guanabenz, guanfacina y metildopa.

Los inhibidores de la ECA incluyen alacepril, benazepril, benazaprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, lisinopril, moexipiril, moveltopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, temocapril, trandolapril y zofenopril. Los inhibidores de la ECA preferidos son benazepril, enalapril, lisinopril y ramipril.

Los inhibidores duales de la ECA/EPN son, por ejemplo, omapatrilat, fasidotril y fasidotrilat.

Los BRA preferidos incluyen candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán y valsartán.

Los inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos son anastrozol,

fadrozol y exemestano.

Los antagonistas del receptor de aldosterona preferidos son espironolactona y eplerenona.

Un antagonista de endotelina preferido es, por ejemplo, bosentán, enrasentán, atrasentán, darusentán, sitaxentán y tezosentán y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la divulgación proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente divulgación y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, en las que el compuesto y el segundo agente terapéutico se asocian entre sí. La expresión "se asocian entre sí" como se usa en el presente documento significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o se unen de otra manera entre sí de manera que es fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas tienen por objeto ser vendidas y administradas juntas (en menos de 24 horas una de la otra, consecutivamente o simultáneamente).

En las composiciones farmacéuticas de la divulgación, el compuesto de la presente divulgación está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en una pauta posológica adecuada, es suficiente para tratar (profilácticamente o terapéuticamente) el trastorno objetivo. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, la duración o la progresión de la enfermedad que se trata, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, provocar la regresión del trastorno que se está tratando o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia. Preferentemente, el compuesto está presente en

la composición en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, más preferentemente del 1 al 30 % en peso. Más preferentemente del 5 al 20 % en peso.

La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.,* (1966) *Cancer Chemother. Rep* 50:219. El área superficial del cuerpo puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del sujeto. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 1970.537.

Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente el 20 % y el 100 % de la dosificación normalmente utilizada en una posología de monoterapia usando solo ese agente. Preferentemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente el 70 % y el 100 % de la dosis monoterápica normal. Las dosificaciones monoterápicas normales de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells *et al.,* eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, *Tarascon Pocket Farmacopea 2000, Deluxe Edition*, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos para su uso en el método de la divulgación pueden formularse en forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo

calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una dosis de tratamiento diario única o una de múltiples dosis de tratamiento diario (por ejemplo, aproximadamente de 1 a 4 o más veces por día). Cuando se usan múltiples dosis de tratamiento diario, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

5.3. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La divulgación también incluye métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones patológicas que se benefician de la modulación del receptor APJ que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto para el receptor APJ de la divulgación a un sujeto que lo necesite. Las enfermedades y afecciones que pueden beneficiarse de la modulación (inhibición o activación) del receptor APJ incluyen, pero no se limitan a, el asma, la aterosclerosis, el cáncer, la cardiomiopatía, la diabetes, la dislipidemia, la hipertensión, la inflamación, la enfermedad hepática, el trastorno metabólico, la enfermedad neurodegenerativa, la obesidad, la preeclampsia o la enfermedad renal. Más específicamente, la hipertensión puede ser la hipertensión arterial pulmonar. La enfermedad hepática puede ser una enfermedad hepática alcohólica, una enfermedad hepática inducida por tóxicos o una enfermedad hepática inducida por virus y la disfunción renal puede ser la poliquistosis renal. El sistema receptor de apelina está implicado en trastornos relacionados con las venas. Véase, por ejemplo, Lathen *et al.*, "*ERG-APLNR Axis Controls Pulmonary Venule Endothelial Proliferation in Pulmonary Veno-Occlusive Disease*" 2014 *Circulation* 130: 1179-1191. También se ha implicado al sistema receptor de apelina en la insuficiencia

cardíaca. Véase, por ejemplo, Sheikh *et al.,* "*In vivo genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive, endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure*" 2007 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294:H88-H98. El contenido tanto de Lathen *et al.* como de Sheikh *et al.* se incorpora por referencia en su totalidad en la presente divulgación.

En una realización no limitante, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de apelina (APJ) en un sujeto que comprende administrar al sujeto el compuesto de la realización 1. El trastorno relacionado con el receptor de apelina (APJ) puede ser el asma, la aterosclerosis, el cáncer, la cardiomiopatía, la diabetes, la dislipidemia, la hipertensión, la inflamación, la enfermedad hepática, el trastorno metabólico, la enfermedad neurodegenerativa, la obesidad o la preeclampsia. La divulgación proporciona métodos que comprenden adicionalmente tratar el sujeto con un α-bloqueante, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA), un β-bloqueante, un antagonista de los canales de calcio o un diurético. Como alternativa, la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con las venas tal como un angioma, una insuficiencia venosa, una estasis o una trombosis.

Además, la divulgación proporciona un método para prevenir la neurodegeneración por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto el compuesto de la realización 1.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación puede variar de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 5000 mg por tratamiento. En realizaciones más específicas, el intervalo es de

aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. El tratamiento puede administrarse una o más veces al día (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, etc.). Cuando se usan múltiples tratamientos, la cantidad puede ser igual o diferente. Se entiende que un tratamiento puede administrarse todos los días, un día sí y otro no, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, etc. Por ejemplo, con la administración un día sí y otro no, una dosis de tratamiento puede iniciarse el lunes con un primer tratamiento posterior administrado el miércoles, un segundo tratamiento posterior administrado el viernes, etc. El tratamiento se administra normalmente de una a dos veces diariamente. Las dosis eficaces también variarán, como se reconoce por los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades que se tratan, de la gravedad de la enfermedad, de la vía de administración, del sexo, de la edad y del estado de salud general del sujeto, del uso de excipientes, de la posibilidad del uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y del criterio del médico especialista.

Como alternativa, la cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día o de aproximadamente 1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día.

En otra realización, cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores comprende la etapa adicional de coadministrar a dicho sujeto uno o más

segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse de entre cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para la coadministración con un compuesto que modula el receptor APJ. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular que se trata. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los métodos de la presente divulgación son los que se han expuesto anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de la presente divulgación y un segundo agente terapéutico.

El término "coadministrado" como se usa en el presente documento significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de la presente divulgación como parte de una forma de dosificación individual (tal como una composición de la presente divulgación que comprende un compuesto de la divulgación y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. Como alternativa, el agente adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con, o después de, la administración de un compuesto de la presente divulgación. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente divulgación como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de la presente divulgación, que comprende tanto un compuesto de la divulgación como un segundo agente terapéutico, a un sujeto, no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente divulgación a dicho sujeto en otro momento durante un ciclo de

tratamiento.

En una realización de la divulgación, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente divulgación es menor que la que sería su cantidad eficaz cuando el segundo agente terapéutico no se administra. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor que la que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de la presente divulgación. De esta manera, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados a altas dosis de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación la mejora de las pautas posológicas y/o la reducción del coste de los fármacos) serán evidentes para los expertos en la materia.

5.4. KITS

La presente divulgación también proporciona kits para su uso para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección diana. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en el que dicha composición farmacéutica está en un recipiente; e (b) instrucciones que describen un método de uso de la composición farmacéutica para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección diana.

El recipiente pueden ser cualquier vaso u otro aparato sellado o sellable que pueda contener dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, ampollas, frascos divididos o portadores de múltiples cámaras, en los que cada división o cámara comprende una única dosis de dicha composición, un paquete de lámina de aluminio dividido en el que cada división comprende una única dosis de dicha composición o un dosificador que dosifica dosis únicas de dicha composición. El recipiente puede ser de cualquier forma

convencional o forma conocida en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o de cartón, un frasco o un tarro de vidrio o de plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener una "recarga" de comprimidos para su colocación en un recipiente diferente) o un blíster con dosis individuales para retirar por presión del envase de acuerdo con un esquema terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional generalmente no se utilizaría para contener una suspensión líquida. Es factible que puedan utilizarse juntos más de un recipiente en un solo envase para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco, que a su vez está contenido dentro de una caja. En una realización, el recipiente es un blíster.

Los kits de la presente divulgación también pueden comprender un dispositivo para administrar o para medir una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Un dispositivo de este tipo puede incluir un inhalador si dicha composición es una composición inhalable; una jeringuilla y una aguja si dicha composición es una composición inyectable; una jeringuilla, cuchara, bomba o un vaso con o sin marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o de administración apropiado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.

En ciertas realizaciones, los kits de la presente divulgación pueden comprender en un vaso separado del recipiente una composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico, tal como uno de los

enumerados anteriormente para su uso para la coadministración con un compuesto de la presente divulgación.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que se entiende normalmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. El artículo "un" y "una" se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa uno o más elementos.

En toda la memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa indicados, o un grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa o grupo de elementos, números enteros o etapas. La presente divulgación puede, convenientemente, "comprender", "consistir en" o "consistir esencialmente en" las etapas, elementos y/o reactivos descritos en las reivindicaciones.

Se observa adicionalmente que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, la presente declaración pretende servir como base antecedente para el uso de una terminología exclusiva tal como "solamente", "solo" y similar, en relación con la enumeración de elementos de reivindicaciones, o el uso de una limitación "negativa".

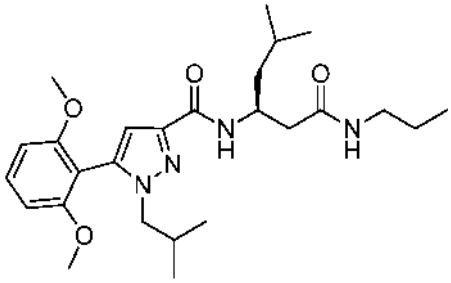
Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor interviniente, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior y el

inferior de ese intervalo, también se desvela específicamente. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor indicado o valor interviniente en un intervalo indicado y cualquier otro valor indicado o valor interviniente en ese intervalo indicado, está incluido dentro de la divulgación. El límite superior y el inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente del intervalo, y cada intervalo donde cualquiera de los dos, ninguno o ambos límites están incluidos en los intervalos más pequeños, también se incluyen dentro de la divulgación, sujetos a cualquier límite excluido específicamente del intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la divulgación.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la divulgación y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. En particular, ha de entenderse que la presente divulgación no se limita a las realizaciones particulares descritas, como tal, puede, por supuesto, variar. También ha de entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente divulgación se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas.

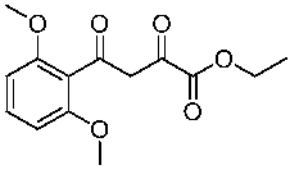
6. EJEMPLOS

6.1. MÉTODO Y PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO REPRESENTATIVO

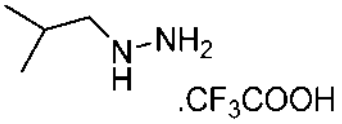


157: (*S*)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-*N*-(5-metil-1-oxo-1-(propilamino)hexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (véase también la Fig. 1/Esquema 1).

Detalles experimentales:



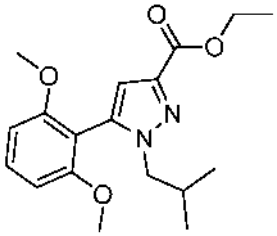
Etapa 1: Preparación de 4-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo: A una solución de etóxido de sodio (al 21 % en EtOH) (5,4 ml, 14,37°mmol) se le añadió gota a gota una mezcla de oxalato de dietilo (1,85 ml, 13,690°mmol) y 2,6-dimetoxi acetofenona (2,45 g, 13,690°mmol) en etanol anhidro (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo que se formó una suspensión de color amarillo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se evaporó al vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (30 ml) y se filtró para obtener sal sódica de 4-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (4,0 g, 97 %). EM *m/z*: Calculado para $C_{14}H_{16}O_6$ 280,09 $[M]^+$, encontrado 279,3 $[MH]^+$.



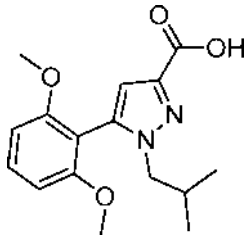
Etapa 2: Preparación de trifluoroacetato de isobutilhidrazina: Preparación de 2-isobutilhidrazinacarboxilato de *terc*-butilo: Se agitaron isobutiraldehído (1,0 g, 13,867°mmol) y carbazato de *terc*-butilo (1,8 g, 13,867°mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanco de 2-(2-metilpropiliden)hidrazina carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo en un rendimiento cuantitativo. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 20,134°mmol) en porciones a una mezcla del 2-(2-metilpropiliden)hidrazina carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (2,5 g, 13,423°mmol) en un 75 % de ácido acético acuoso (25 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 N, se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml, 3 veces), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (2,4 g, 95 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,93 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,46 (s, 9 H), 1,64-1,82 (m, 1 H), 2,43 (s a, 1 H), 2,67 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H). EM *m/z*: Calculado para $C_9H_{20}N_2O_2$ 188,15 $[M]^+$, encontrado 189,3 $[M+H]^+$.

Preparación de trifluoroacetato de isobutilhidrazina: Se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) gota a gota a una solución de 2-isobutilhidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 12,747°mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento

cuantitativo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,04 (dd, *J* = 9,04, 6,78 Hz, 6 H), 2,04-2,25 (m, 1 H), 3,02 (dd, *J* = 6,97, 3,96 Hz, 2 H). EM *m/z*: Calculado para $C_4H_{12}N_2$ 88,10 $[M]^+$, encontrado 89,4 $[M+H]^+$.

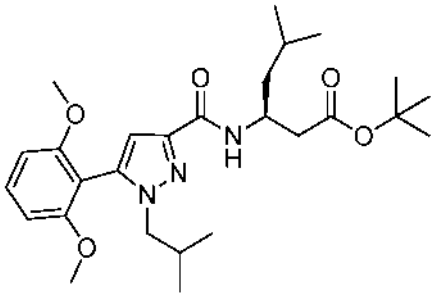


Etapa 3: Preparación de 5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo: Se mezclaron sal de sodio de 4-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo (1,2 g, 3,965°mmol) y trifluoroacetato de isobutilhidrazina (0,962 g, 4,758°mmol) con ácido acético glacial (25 ml) y HCl conc. (0,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml, 3 veces) y la capa de CH_2Cl_2 combinada se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, seguido de filtración. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc:Hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,535 g, 40 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,72 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,39 (t, *J* = 7,15 Hz, 3 H), 2,10-2,24 (m, 1 H), 3,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,41 (c, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 6,62 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_4$ 332,17 $[M]^+$, encontrado 333,4 $[M+H]^+$.



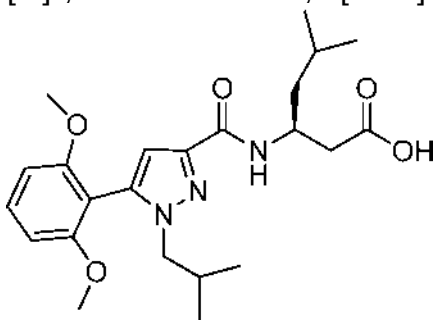
Etapa 4: Preparación de ácido 5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxílico: Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (189 mg, 4,513°mmol) en 1 ml de agua a una solución de 5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,504°mmol) en MeOH (11 ml) y THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen y después se extrajo con éter (15 ml, 2 veces). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y después se secaron con Na_2SO_4. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (440 mg, 96 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 2,10-2,24 (m, 1 H), 3,72 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,75 (s, 6 H), 6,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_4$ 304,14 $[M]^+$, encontrado 303,3 $[M-H]^+$.



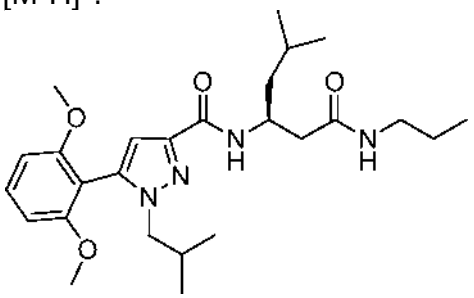
Etapa 5: Preparación de 3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoato de (*S*)-*terc*-butilo: Se disolvió ácido 5-

(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,164°mmol) en THF (1,5 ml). A la solución se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (72 mg, 0,164°mmol) y trietilamina (0,050 ml, 0,493°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 3-amino-5-metilhexanoato de (*S*)-*terc*-butilo (36 mg, 0,180°mmol) en 0,3 ml de THF gota a gota y se agitaron a temperatura ambiente durante 1,5 h. El THF se evaporó al vacío, se añadió agua al residuo y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y después se secaron con Na_2SO_4, seguido de filtración. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc:Hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (61 mg, 76 %). RMN ^{1}R ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,40 Hz, 3 H), 0,73 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 0,97 (d, *J* = 7,91 Hz, 6 H), 1,35-1,44 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,56-1,80 (m, 2 H), 2,07-2,19 (m, 1 H), 2,54 (d, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 3,63 (d, *J* = 6,15 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,45-4,57 (m, 1 H), 6,61 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,19 (d, *J* = 9,42 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{27}H_{41}N_3O_5$ 487,30 $[M]^+$, encontrado 488,7 $[M+H]^+$.



Etapa 6: Preparación de ácido (*S*)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: Se añadió ácido

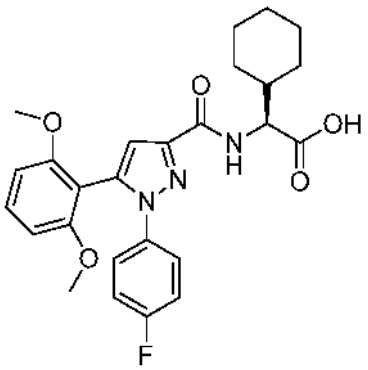
trifluoroacético (0,4 ml) gota a gota a una solución de 3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoato de (*S*)-*terc*-butilo (40 mg, 0,820°mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío. Al residuo se le añadió éter/hexano (1:2), se trituró y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 86 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,97 (d, *J* = 6,22 Hz, 6 H), 1,42-1,57 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 2,02-2,18 (m, 1 H), 2,71 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 3,65 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,41-4,53 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 7,29-7,42 (m, 2 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_5$ 431,24 $[M]^+$, encontrado 430,5 $[M-H]^+$.



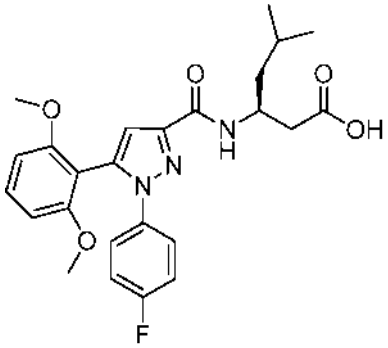
Etapa 7: Preparación de (*S*)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-*N*-(5-metil-1-oxo-1-(propilamino)hexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: Se disolvió ácido (*S*)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico (30 mg, 0,069°mmol) en THF (1,5 ml). A la solución se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-*tris*(dimetilamino)fosfonio (BOP) (31 mg, 0,069°mmol) y trietilamina (0,029 ml, 0,208°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-propilamina (4,5 mg, 0,0759°mmol) en 0,2 ml de THF gota a gota y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. El THF se evaporó al vacío, se añadió

agua al residuo y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y después se secaron con Na_2SO_4, seguido de filtración. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc:Hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 76 %). Rendimiento del 76 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,73 (dd, *J* = 6,78, 1,88 Hz, 6 H), 0,87 (t, *J* = 7,35 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,40-1,56 (m, 3 H), 1,61-1,82 (m, 2 H), 2,05-2,19 (m, 1 H), 2,54 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,14-3,26 (m, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,34-4,46 (m, 1 H), 6,48-6,57 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,08 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{26}H_{40}N_4O_4$ 472,62 $[M]^+$, encontrado 473,9 $[M+H]^+$.

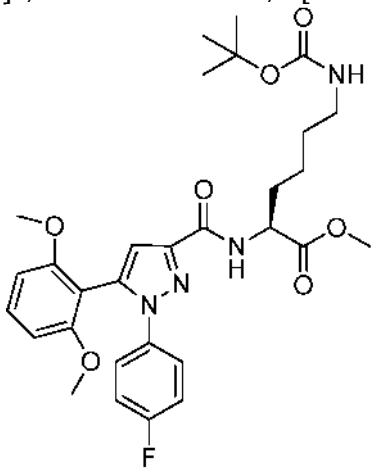
CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS SELECCIONADOS



71: Ácido (*S*)-2-ciclohexil-2-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)acético: rendimiento del 94 %; RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 300 MHz) δ 1,11-1,41 (m, 5 H), 1,60-1,86 (m, 5 H), 1,89-2,04 (m, 1 H), 3,60 (s a, 6 H), 4,57 (d, *J* = 6,03 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,02-7,10 (m, 2 H), 7,25-7,38 (m, 4 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{26}H_{28}FN_3O_5$ 481,20 $[M]^+$, encontrado 482,5 $[M+H]^+$.

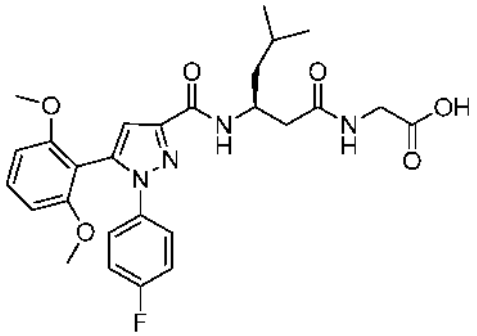


56: Ácido (*S*)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 81 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,96 (t, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,40-1,51 (m, 1 H), 1,62-1,82 (m, 2 H), 2,70 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,59 (m, 3 H), 4,47-4,60 (m, 1 H), 6,50 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H), 6,93-7,02 (m, 2 H), 7,22-7,35 (m, 5 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{25}H_{28}FN_3O_5$ 469,20 $[M]^+$, encontrado 470,6 $[M+H]^+$.

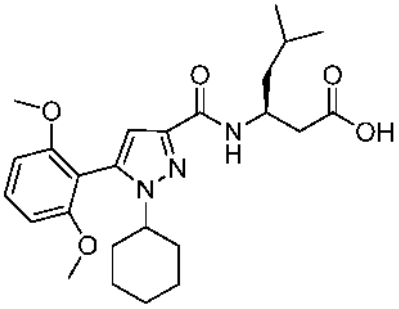


62: 6-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-2-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)hexanoato de (*S*)-metilo: rendimiento del 57 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,42 (s, 9 H), 1,44-1,58 (m, 4 H), 1,70-1,87 (m, 1 H), 1,90-2,04 (m, 1 H), 3,03-3,19 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,57 (s a, 1 H), 4,81-4,88 (m, 1 H), 6,51 (t, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 6,93-7,01 (m, 2 H), 7,23-7,33 (m, 4 H), 7,41 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*:

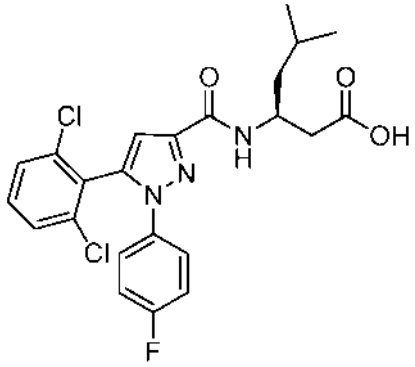
Calculado para $C_{30}H_{37}FN_4O_7$ 584,26 $[M]^+$, encontrado 585,8 $[M+H]^+$.



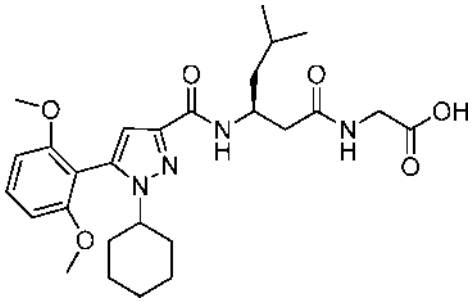
77: Ácido (*S*)-2-(3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanamido)acético: rendimiento del 64 %; RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,93 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,13-1,35 (m, 1 H), 1,46-1,59 (m, 1 H), 1,62-1,81 (m, 1 H), 2,49 (dd, *J* = 13,94, 7,54 Hz, 1 H), 2,84 (dd, *J* = 14,32, 6,03 Hz, 1 H), 3,58 (s, 6 H), 4,01-4,19 (m, 2 H), 4,51 (s a, 1 H), 6,50 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,97 (t, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,18-7,40 (m, 5 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{27}H_{31}FN_4O_6$ 526,22 $[M]^+$, encontrado 525,6 $[M-H]^+$.



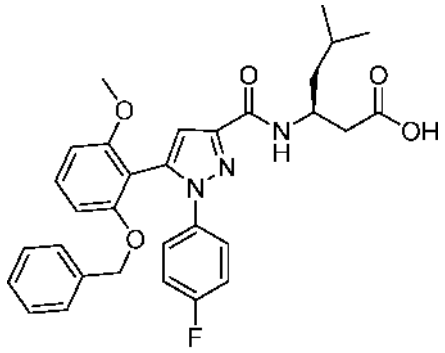
79: Ácido (*S*)-3-(1-Ciclohexil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 92 %; RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,97 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,11-1,32 (m, 4 H), 1,43-1,57 (m, 1 H), 1,60-1,98 (m, 8 H), 2,65-2,79 (m, 2 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 3,74 (s, 6 H), 4,36-4,51 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,66 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 7,22 (s a, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{25}H_{35}N_3O_5$ 457,26 $[M]^+$, encontrado 456,3 $[M-H]^+$.



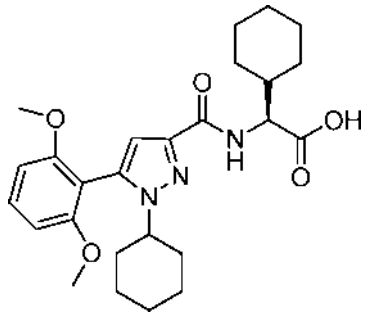
80: Ácido (*S*)-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 77 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,97 (dd, *J* = 8,10, 6,59 Hz, 6 H), 1,41-1,53 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 2 H), 2,72 (d, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 4,51-4,62 (m, 1 H), 6,96-7,05 (m, 3 H), 7,24-7,37 (m, 6 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{23}H_{22}Cl_2FN_3O_3$ 477,10 $[M]^+$, encontrado 476,5 $[M-H]^+$.



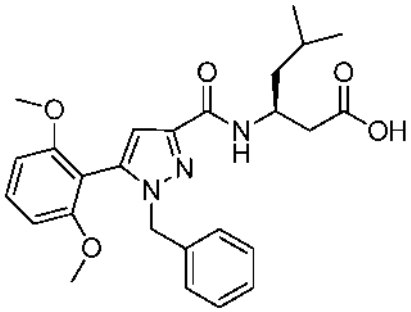
81: Ácido (*S*)-2-(3-(1-ciclohexil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanamido)acético: rendimiento del 80 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,95 (t, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,09-1,35 (m, 3 H), 1,49-1,76 (m, 5 H), 1,77-1,95 (m, 5 H), 2,48 (dd, *J* = 14,13, 7,35 Hz, 1 H), 2,86 (dd, *J* = 13,75, 6,22 Hz, 1 H), 3,61-3,70 (m, 1 H), 3,75 (s, 6 H), 3,99-4,19 (m, 2 H), 4,38-4,52 (m, 1 H), 6,63 (d, *J* = 3,01 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 4,52 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{27}H_{38}N_4O_6$ 514,28 $[M]^+$, encontrado 513,5 $[M-H]^+$.



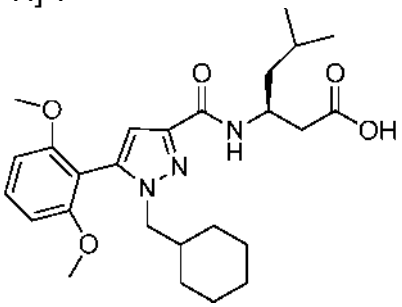
82: Ácido (3*S*)-3-(5-(2-(benciloxi)-6-metoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 85 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,97 (t, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,39-1,55 (m, 1 H), 1,61-1,82 (m, 2 H), 2,71 (d, *J* = 2,64 Hz, 2 H), 3,61 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 4,46-4,62 (m, 1 H), 4,86 (dd, *J* = 12,62, 8,10 Hz, 1 H), 4,98 (dd, *J* = 12,62, 6,22 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,92 (t, *J* = 9,0, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,07 (s a, 1 H), 7,03-7,11 (m, 2 H), 7,15-7,34 (m, 7 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{31}H_{32}FN_3O_5$ 545,23 $[M]^+$, encontrado 544,7 $[M-H]^+$.



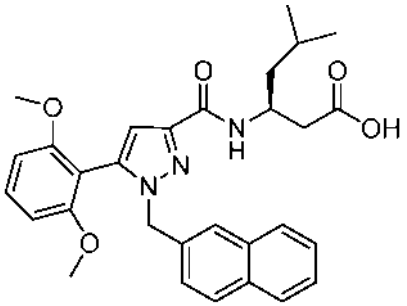
93: Ácido (*S*)-2-ciclohexil-2-(1-ciclohexil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida)acético: rendimiento del 87 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,08-1,39 (m, 8H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,74-1,98 (m, 10 H), 2,01-2,16 (m, 1 H), 3,62-3,70 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 4,50-4,59 (m, 1 H), 6,63 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{26}H_{35}N_3O_5$ 469,26 $[M]^+$, encontrado 468,5 $[M-H]^+$.



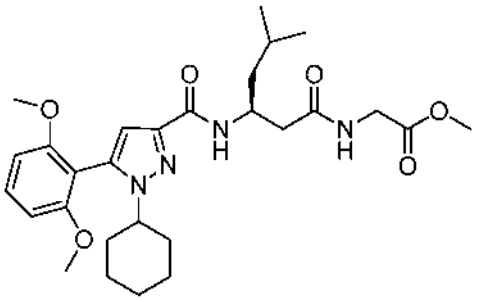
94: Ácido (*S*)-3-(1-bencil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 93 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,96 (dd, *J* = 6,40, 3,01 Hz, 6 H), 1,39-1,58 (m, 1 H), 1,62-1,80 (m, 2 H), 2,63-2,76 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 4,39-4,51 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,53 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,91-6,99 (m, 2 H), 7,16-7,24 (m, 3 H), 7,33 (t, *J* = 8,48 Hz, 2 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_5$ 465,23 $[M]^+$, encontrado 464,6 $[M-H]^+$.



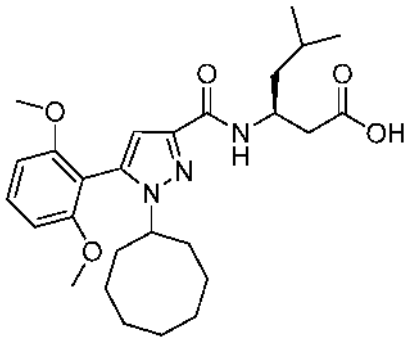
95: Ácido (S)-3-(1-(ciclohexilmetil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 82 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,64-0,80 (m, 2 H), 0,97 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,02-1,18 (m, 3 H), 1,42-1,64 (m, 7 H), 1,65-1,83 (m, 3 H), 2,65-2,78 (m, 2 H), 3,68 (d, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,39-4,53 (m, 1 H), 6,61-6,65 (m, 1 H), 6,62 (t, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{26}H_{37}N_3O_5$ 471,27 $[M]^+$, encontrado 470,6 $[M-H]^+$.



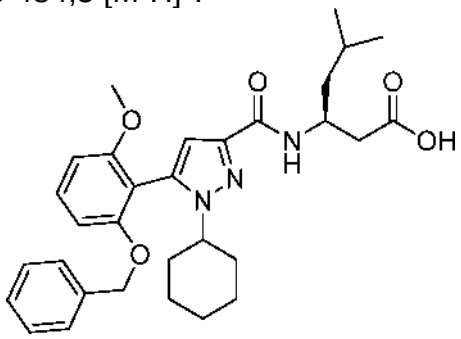
96: Ácido (*S*)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 93 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,96 (d, *J* = 4,90 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 4,90 Hz, 3 H), 1,37-1,50 (m, 1 H), 1,62-1,80 (m, 2 H), 2,62-2,75 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 4,39-4,53 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 6,50 (d, *J* = 6,10 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,25-7,37 (m, 4 H), 7,39-7,45 (m, 2 H), 7,63-7,75 (m, 3 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{30}H_{33}N_3O_5$ 515,24 $[M]^+$, encontrado 514,6 $[M-H]^+$.



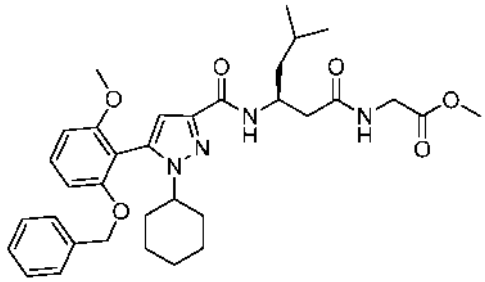
103: 2-(3-(1-Ciclohexil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanamido)acetato de (*S*)-metilo: rendimiento del 90 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,95 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,09-1,35 (m, 4 H), 1,34-1,54 (m, 1 H), 1,56-1,69 (m, 2 H), 1,71-1,98 (m, 7 H), 2,61 (d, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,74 (s, 6 H), 4,04 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 4,43-4,55 (m, 1 H), 6,59-6,69 (m, 3 H), 7,08 (t, *J* = 5,27 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{28}H_{40}N_4O_6$ 528,64 $[M]^+$, encontrado 529,8 $[M+H]^+$.



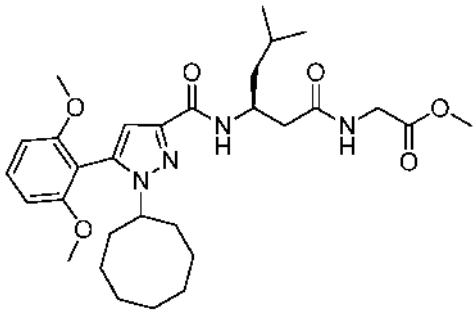
125: Ácido (*S*)-3-(1-ciclooctil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 94 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,97 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,23-1,45 (m, 6 H), 1,48-1,63 (m, 4 H), 1,66-1,86 (m, 5 H), 2,03-2,19 (m, 2 H), 2,72 (t, *J* = 5,46 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 3,94-4,05 (m, 1 H), 4,37-4,49 (m, 1 H), 6,63 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{27}H_{39}N_3O_5$ 485,29 $[M]^+$, encontrado 484,5 $[M-H]^+$.



126: Ácido (3*S*)-3-(5-(2-(benciloxi)-6-metoxifenil)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-carboxamida)-5-metilohexanoico: rendimiento del 98 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,98 (dd, *J* = 6,40, 1,51 Hz, 6H), 1,10-1,31 (m, 4 H), 1,45-1,58 (m, 2 H), 1,58-1,70 (m, 2 H), 1,71-1,95 (m, 8 H), 2,70-2,76 (m, 2 H), 3,64-3,72 (m, 1 H), 4,36-4,49 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,63 (dd, *J* = 8,48, 2,45 Hz, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 7,16-7,35 (m, 7 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{31}H_{39}N_3O_5$ 533,29 $[M]^+$, encontrado 532,6 $[M-H]^+$.

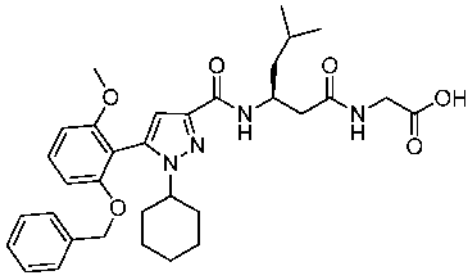


127: 2-((3*S*)-3-(5-(2-(Benciloxi)-6-metoxifenil)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanamido)acetato de metilo: rendimiento del 34 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,97 (dd, *J* = 6,22, 2,07 Hz, 6 H), 1,09-1,31 (m, 4 H), 1,42-1,57 (m, 3 H), 1,68-1,94 (m, 6 H), 2,62 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,66-3,72 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,03 (t, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 4,42-4,55 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,63 (dd, *J* = 8,29, 3,01 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 6,03 Hz, 1 H), 7,13-7,23 (m, 3 H), 7,25-7,39 (m, 4 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{34}H_{44}N_4O_6$ 604,74 $[M]^+$, encontrado 605,8 $[M+H]^+$.

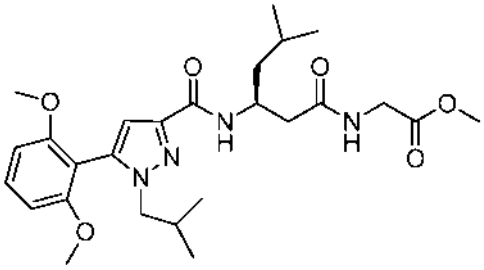


128: 2-(3-(1-Ciclooctil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida)-5-metilhexanamido)acetato de (*S*)-metilo: rendimiento del 87 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,96 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,22-1,46 (m, 6 H), 1,48-1,56 (m, 4 H), 1,65-1,84 (m, 5 H), 2,06-2,18 (m, 2 H), 2,58-2,64 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,93-4,02 (m, 1 H), 4,04 (d, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 4,42-4,51 (m, 1 H), 6,60-6,67 (m, 3 H), 7,06-7,16 (m, 2 H), 7,32-7,42 (m, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{30}H_{44}N_4O_6$ 556,33 $[M]^+$, encontrado

557,9 $[M+H]^+$.

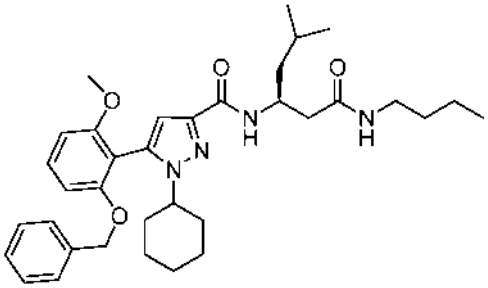


129: Ácido 2-((3*S*)-3-(5-(2-(benciloxi)-6-metoxifenil)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanamido)acético: rendimiento del 82 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,90-1,04 (m, 6 H), 1,09-1,38 (m, 4 H), 1,52-1,91 (m, 9 H), 2,50 (ddd, *J* = 14,32, 6,97, 2,83 Hz, 1 H), 2,78-2,88 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 3,74 (d, *J* = 1,51 Hz, 4 H), 3,98-4,24 (m, 2 H), 4,46 (s a, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,41-6,71 (m, 3 H), 7,05-7,38 (m, 7 H), 7,47 (d, *J* = 3,01 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{33}H_{42}N_4O_6$ 590,31 $[M]^+$, encontrado 589,7 $[M-H]^+$.

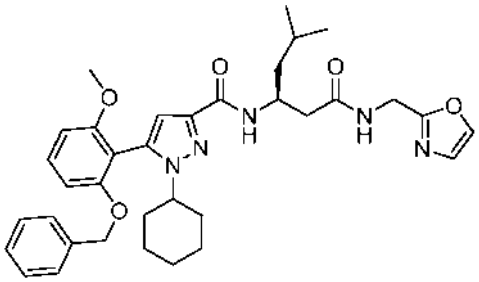


130: 2-(3-(5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanamido)acetato de (*S*)-metilo: rendimiento del 69 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (dd, *J* = 6,78, 1,88 Hz, 6 H), 0,95 (dd, *J* = 6,40, 1,51 Hz, 6 H), 1,37-1,51 (m, 1 H), 1,61-1,83 (m, 2 H), 2,05-2,16 (m, 1 H), 2,61 (d, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,04 (d, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 4,42-4,54 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,99 (t, *J* = 5,09 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{26}H_{38}N_4O_6$ 502,28 $[M]^+$, encontrado

503,9 $[M+H]^+$.

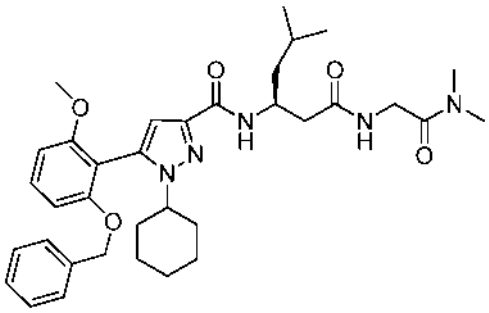


133: Ácido 5-(2-(benciloxi)-6-metoxifenil)-*N*-((*S*)-1-(butilamino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 66 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,85 (t, *J* = 6,35 Hz, 3 H), 0,96 (dd, *J* = 6,40, 1,88 Hz, 6 H), 1,08-1,33 (m, 5 H), 1,38-1,53 (m, 4 H), 1,63-1,96 (m, 5 H), 2,55 (d, *J* = 6,10 Hz, 2 H), 3,17-3,29 (m, 2 H), 3,62-3,72 (m, 4 H), 3,74 (s, 3 H), 4,34-4,49 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,55-6,66 (m, 3 H), 6,68 (s, 1 H), 7,08 (d, *J* = 9,42 Hz, 1 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 7,24-7,34 (m, 4 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{35}H_{48}N_4O_4$ 588,37 $[M]^+$, encontrado 589,5 $[M+H]^+$.

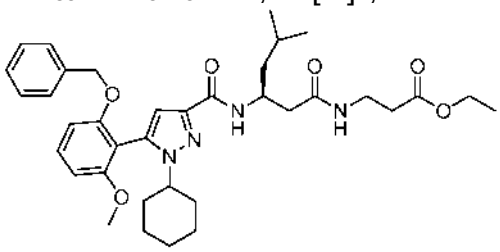


134: 5-(2-(Benciloxi)-6-metoxifenil)-1-ciclohexil-*N*-((*S*)-5-metil-1-((oxazol-2-ilmetil)amino)-1-oxohexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 72 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,93-0,99 (m, 6 H), 1,12-1,23 (m, 3 H), 1,45-1,56 (m, 1 H), 1,62-1,72 (m, 2 H), 1,73-1,80 (m, 4 H), 1,81-1,92 (m, 4 H), 2,65-2,72 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,43-4,53 (m, 1 H), 4,53-4,64 (m, 2 H), 5,06 (d, *J* = 3,91 Hz, 2 H), 6,61-6,69 (m, 3 H), 6,93 (s, 1 H), 7,16-7,23 (m, 3 H), 7,25-7,36 (m, 5 H), 7,45 (s, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{35}H_{43}N_5O_5$

613,33 $[M]^+$, encontrado 614,7 $[M+H]^+$.

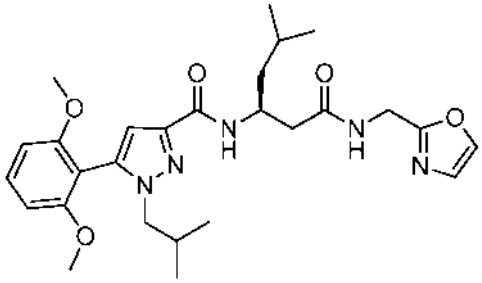


136: 5-(2-(Benciloxi)-6-metoxifenil)-1-ciclohexil-*N*-((*S*)-1-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)amino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 46 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,93-0,96 (m, 3 H), 0,97 (dd, *J* = 7,32, 2,44 Hz, 3 H), 1,12-1,30 (m, 3 H), 1,40-1,50 (m, 2 H), 1,61-1,71 (m, 1 H), 1,72-1,82 (m, 3 H), 1,83-1,97 (m, 4 H), 2,58-2,63 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,97 (d, *J* = 8,10, 3 H), 3,66-3,71 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,05-4,12 (m, 2 H), 4,50-4,58 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,61 (d, *J* = 5,10, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 6,82 (s a, 1 H), 7,17-7,26 (m, 2 H), 7,27-7,34 (m, 4 H), 7,38-7,45 (m, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{35}H_{47}N_5O_5$ 617,36 $[M]^+$, encontrado 616,7 $[M-H]^+$.

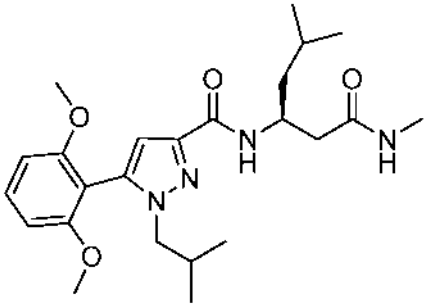


138: 3-((3*S*)-3-(5-(2-(Benciloxi)-6-metoxifenil)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanamido)propanoato de etilo: rendimiento del 65 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,95 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,10-1,33 (m, 4 H), 1,08-1,18 (m, 2 H), 1,24 (t, *J* = 7,16 Hz, 3 H), 1,39-1,53 (m, 1 H), 1,62-1,81 (m, 4 H), 1,82-1,97 (m, 2 H), 2,46-2,58 (m, 3 H), 3,44-3,61 (m, 3 H), 3,63-3,75 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,05-4,16 (m, 2 H), 4,34-4,49 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H),

6,63 (dd, *J* = 8,48, 1,32 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,76 (d, *J* = 6,03 Hz, 1 H), 7,10-7,24 (m, 3 H), 7,24-7,42 (m, 5 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{36}H_{48}N_4O_6$ 632,36 $[M]^+$, encontrado 631,6 $[M-H]^+$.

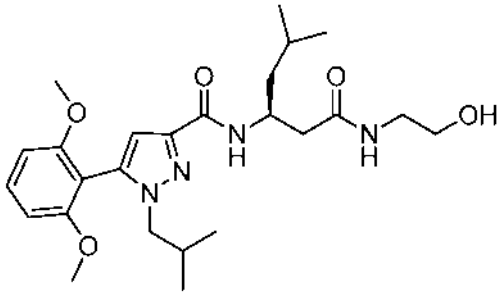


140: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-isobutil-*N*-(5-metil-1-((oxazol-2-ilmetil)amino)-1-oxohexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 36 %; RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,73 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,95 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,40-1,53 (m, 1 H), 1,61-1,84 (m, 2 H), 2,02-2,18 (m, 1 H), 2,64 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,62 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,41-4,50 (m, 1 H), 4,55-4,63 (m, 2 H), 6,63 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,91 Hz, 2 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{27}H_{37}N_5O_5$ 511,28 $[M]^+$, encontrado 512,3 $[M+H]^+$.

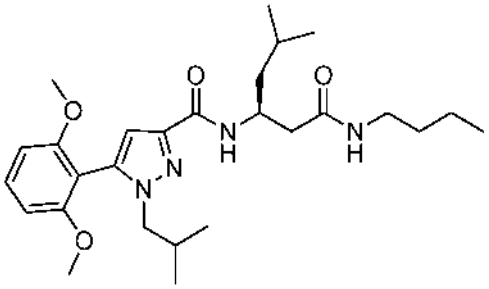


141: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-isobutil-*N*-(5-metil-1-(metilamino)-1-oxohexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 61 %; RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,94 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,37-1,51 (m, 1 H), 1,60-1,82 (m, 2 H), 2,07-2,20 (m, 1 H), 2,54 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H),

2,80 (d, *J* = 4,90 Hz, 3 H), 3,63 (d, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,34-4,49 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H), 6,68 (s, 2 H), 7,07 (d, *J* = 9,42 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{24}H_{36}N_4O_4$ 444,27 $[M]^+$, encontrado 445,5 $[M+H]^+$.

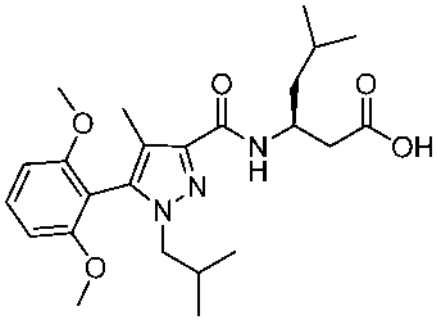


142: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-*N*-(1-((2-hidroxietil)amino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 61 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,75 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 0,74 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 0,96 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,38-1,50 (m, 1 H), 1,60-1,83 (m, 2 H), 2,05-2,19 (m, 1 H), 2,45-2,68 (m, 3 H), 3,21-3,31 (m, 1 H), 3,47-3,62 (m, 2 H), 3,64 (dd, *J* = 7,16, 1,51 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,43-4,57 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,88-7,11 (m, 2 H), 7,38 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{25}H_{38}N_4O_5$ 474,38 $[M]^+$, encontrado 475,7 $[M+H]^+$.

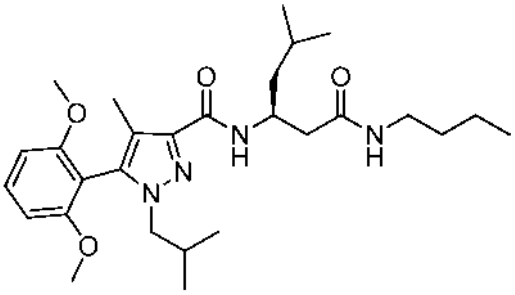


143: (*S*)-*N*-(1-(Butilamino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 71 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (dd, *J* = 6,78, 2,26 Hz, 6 H), 0,87 (t, *J* =

7,16 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,22-1,36 (m, 2 H), 1,41-1,53 (m, 3 H), 1,60-1,81 (m, 2 H), 2,07-2,19 (m, 1 H), 2,54 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,19-3,28 (m, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,34-4,46 (m, 1 H), 6,51 (s a, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{27}H_{42}N_4O_4$ 486,65 $[M]^+$, encontrado 487,6 $[M+H]^+$.

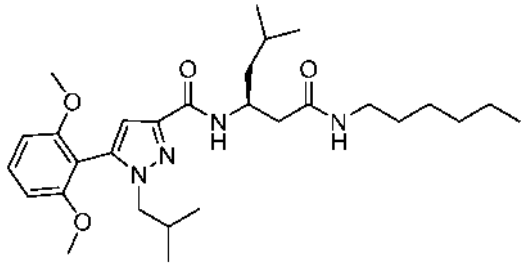


150: Ácido (*S*)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 67 %; RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,72 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,97 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,46-1,55 (m, 1 H), 1,62-1,84 (m, 2 H), 1,98-2,11 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,64-2,79 (m, 2 H), 3,61 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,75 (s, 6 H), 4,33-4,49 (m, 1 H), 6,63 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/*z: Calculado para $C_{24}H_{35}N_3O_5$ 445,26 $[M]^+$, encontrado 444,7 $[M-H]^+$.

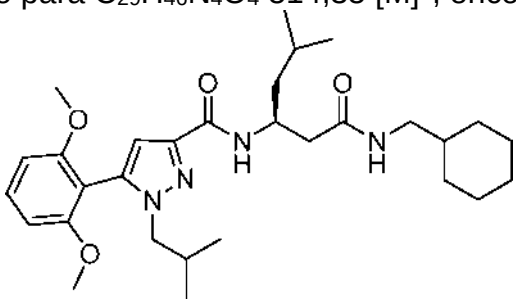


151: (*S*)-*N*-(1-(Butilamino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del

80 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,72 (dd, *J* = 6,78, 3,39 Hz, 6 H), 0,86 (t, *J* = 7,16 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,24-1,36 (m, 3 H), 1,40-1,52 (m, 2 H), 1,60-1,69 (m, 1 H), 1,69-1,83 (m, 1 H), 1,98-2,12 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,54 (d, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 3,15-3,33 (m, 2 H), 3,59 (d, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,35-4,47 (m, 1 H), 6,62-6,74 (m, 3 H), 7,04 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{28}H_{44}N_4O_4$ 500,34 $[M]^+$, encontrado 501,8 $[M+H]^+$.

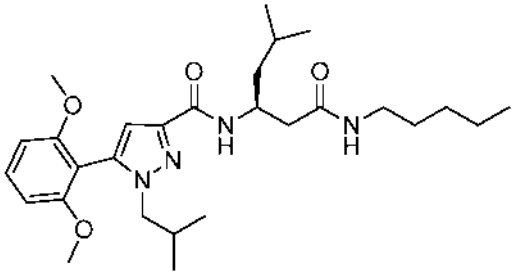


154: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-*N*-(1-(hexilamino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 64 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 0,85 (t, *J* = 7,35 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,21-1,34 (m, 6 H), 1,40-1,54 (m, 3 H), 1,61-1,82 (m, 2 H), 2,05-2,19 (m, 1 H), 2,53 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,18-3,27 (m, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 6,54 (s a, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,09 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{29}H_{46}N_4O_4$ 514,35 $[M]^+$, encontrado 515,6 $[M+H]^+$.

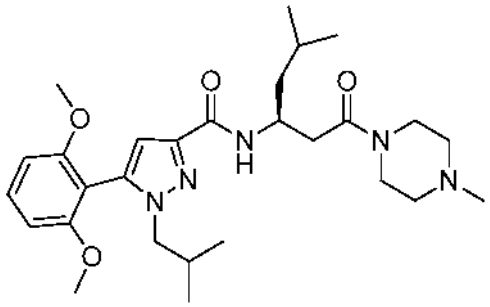


155: (*S*)-*N*-(1-((Ciclohexilmetil)amino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-5-(2,6-

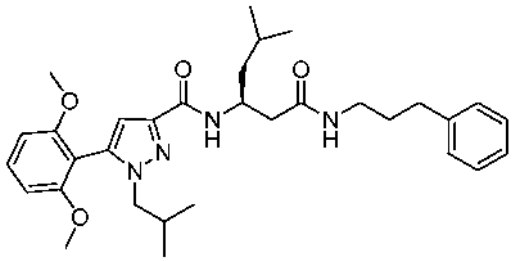
dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 71 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,75 (d, *J* = 3,77 Hz, 3 H), 0,72 (d, *J* = 3,39 Hz, 3 H), 0,80-,92 (m, 2 H), 0,94 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,05-1,27 (m, 4 H), 1,38-1,54 (m, 3 H), 1,62-1,79 (m, 5 H), 2,06-2,19 (m, 1 H), 2,55 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,01-3,16 (m, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,37-4,47 (m, 1 H), 6,53-6,73 (m, 4 H), 7,07 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z:* Calculado para $C_{30}H_{46}N_4O_4$ 526,35 $[M]^+$, encontrado 527,5 $[M+H]^+$.



156: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-isobutil-*N*-(5-metil-1-oxo-1-(pentilamino)hexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 83 %: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (dd, *J* = 6,78, 1,13 Hz, 6 H), 0,86 (t, *J* = 7,35 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,39-1,53 (m, 3 H), 1,62-1,83 (m, 2 H), 2,04-2,20 (m, 1 H), 2,53 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,19-3,26 (m, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,34-4,48 (m, 1 H), 6,55 (s a, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 7,08 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z:* Calculado para $C_{28}H_{44}N_4O_4$ 500,67 $[M]^+$, encontrado 501,8 $[M+H]^+$.

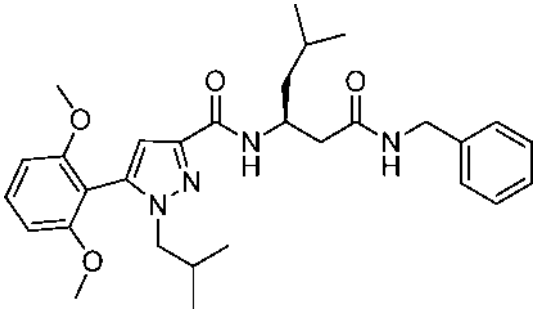


158: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-isobutil-*N*-(5-metil-1-(4-metil-piperazin-1-il)-1-oxohexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 72 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,95 (dd, *J* = 6,40, 1,51 Hz, 6 H), 1,46-1,57 (m, 1 H), 1,67-1,82 (m, 2 H), 2,05-2,20 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,32-2,55 (m, 4 H), 2,89 (dd, *J* = 14,51, 3,96 Hz, 1 H), 3,45-3,60 (m, 3 H), 3,63 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,73 (s, 6 H), 3,68-3,80 (m, 2 H), 4,32-4,44 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{28}H_{43}N_5O_4$ 513,33 $[M]^+$, encontrado 514,5 $[M+H]^+$.

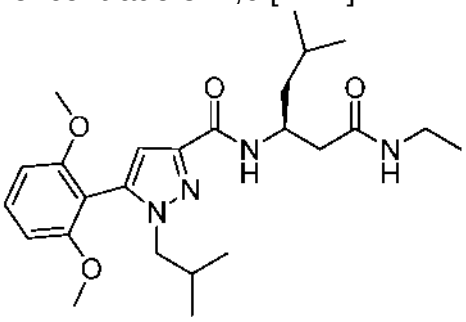


159: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-isobutil-*N*-(5-metil-1-oxo-1-((3-fenilpropil)amino)hexan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 68 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,73 (dd, *J* = 6,78, 1,13 Hz, 6 H), 0,95 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,40-1,52 (m, 1 H), 1,61-1,75 (m, 1 H), 1,76-1,88 (m, 3 H), 2,05-2,18 (m, 1 H), 2,52 (d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J* = 7,15 Hz, 2 H), 3,24-3,30 (m, 2 H), 3,62 (d, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,35-4,48 (m, 1 H), 6,61 (dd, *J* = 8,29, 1,51 Hz, 2 H), 6,65-6,71 (m, 1 H), 6,68 (s, 1 H),

7,07 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,12-7,20 (m, 3 H), 7,21-7,24 (m, 2 H), 7,37 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{32}H_{44}N_4O_4$ 548,34 $[M]^+$, encontrado 549,6 $[M+H]^+$.

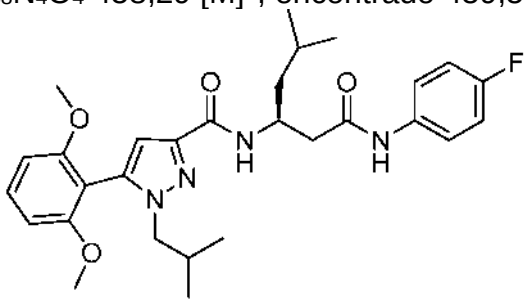


160: (*S*)-*N*-(1-(Bencilamino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 66 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,94 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,37-1,52 (m, 1 H), 1,63-1,80 (m, 2 H), 2,03-2,19 (m, 1 H), 2,60 (d, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 3,64 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 4,37-4,51 (m, 3 H), 6,62 (s, 1 H), 6,65 (d, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 7,11 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 6 H), 7,38 (t, *J* = 8,29 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{30}H_{40}N_4O_4$ 520,30 $[M]^+$, encontrado 521,6 $[M+H]^+$.

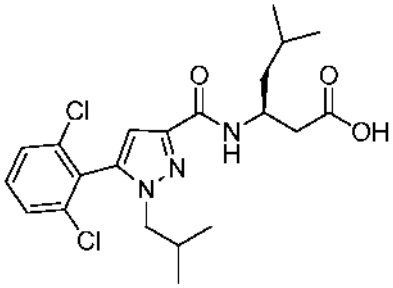


161: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-*N*-(1-(etilamino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 69 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,95 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,10 (t, *J* = 7,35 Hz, 3 H), 1,40-1,51 (m, 1 H), 1,60-1,82 (m, 2 H), 2,08-2,19 (m, 1 H), 2,53

(d, *J* = 6,03 Hz, 2 H), 3,23-3,32 (quin, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 4,34-4,46 (m, 1 H), 6,50 (s a, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{25}H_{38}N_4O_4$ 458,29 $[M]^+$, encontrado 459,5 $[M+H]^+$.

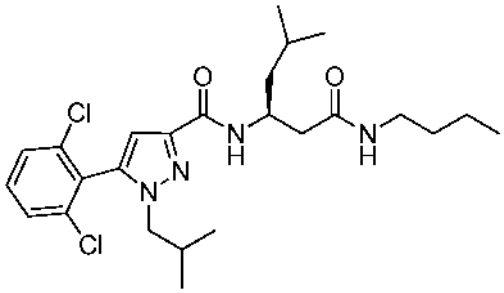


163: (*S*)-5-(2,6-Dimetoxifenil)-*N*-(1-((4-fluorofenil)amino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 10 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,74 (dd, *J* = 6,78, 1,88 Hz, 6 H), 0,97 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 1,46-1,55 (m, 1 H), 1,63-1,73 (m, 1 H), 1,73-1,84 (m, 1 H), 2,06-2,18 (m, 1 H), 2,72 (d, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 3,63 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 4,43-4,59 (m, 1 H), 6,62 (dd, *J* = 8,29, 1,51 Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 6,97 (t, *J* = 8,85 Hz, 2 H), 7,05 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 9,04, 4,90 Hz, 2 H), 9,11 (s, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{29}H_{37}FN_4O_4$ 524,28 $[M]^+$, encontrado 525,6 $[M+H]^+$.

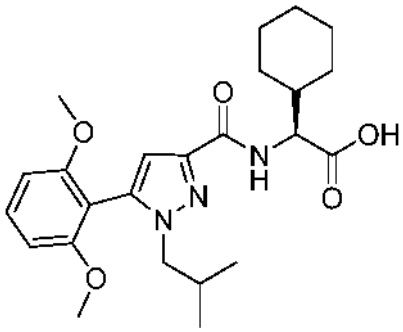


165: Ácido (*S*)-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-metilhexanoico: rendimiento del 71 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,81 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 0,98 (dd, *J* = 6,22, 3,20 Hz, 6 H), 1,45-

1,56 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 2,08-2,22 (m, 1 H), 2,73 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 3,67 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 4,45-4,56 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 7,22-7,24 (m, 1 H), 7,32-7,40 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3$ 439,14 $[M]^+$, encontrado 440,3 $[M+H]^+$.

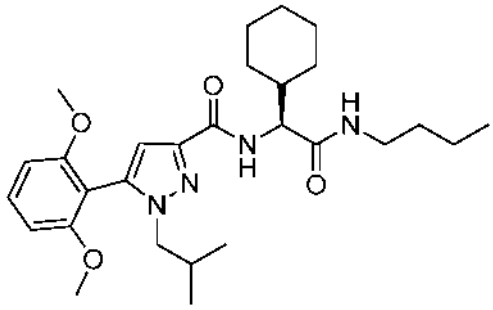


166: (*S*)-*N*-(1-(Butilamino)-5-metil-1-oxohexan-3-il)-5-(2,6-diclorofenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 85 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,81 (d, *J* = 6,40 Hz, 6 H), 0,87 (t, *J* = 7,35 Hz, 3 H), 0,96 (dd, *J* = 6,40, 2,26 Hz, 6 H), 1,23-1,37 (m, 2 H), 1,40-1,51 (m, 3 H), 1,64-1,79 (m, 2 H), 2,12-2,23 (m, 1 H), 2,48-2,62 (m, 2 H), 3,24 (c, *J* = 6,66 Hz, 2 H), 3,66 (d, *J* = 7,54 Hz, 2 H), 4,35-4,48 (m, 1 H), 6,31 (s a, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 7,19 (d, *J* = 9,04 Hz, 1 H), 7,32-7,40 (m, 1 H), 7,41-7,49 (m, 2 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_4O_2$ 494,22 $[M]^+$, encontrado 495,4 $[M+H]^+$.

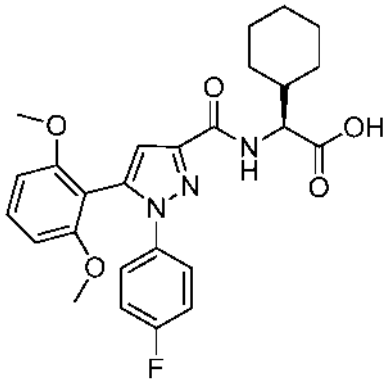


169: Ácido (*S*)-2-ciclohexil-2-(5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida)acético: rendimiento del 94 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,76 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 0,74 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 1,09-1,39 (m,

6 H), 1,63-1,91 (m, 5 H), 1,99-2,19 (m, 2 H), 3,69 (dd, *J* = 7,16, 3,01 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 4,55-4,64 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,48 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{24}H_{33}N_3O_5$ 443,24 $[M]^+$, encontrado 442,7 $[M-H]^+$.

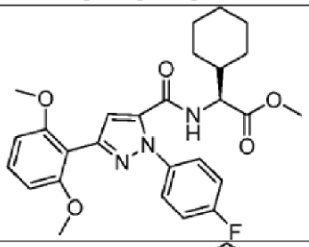
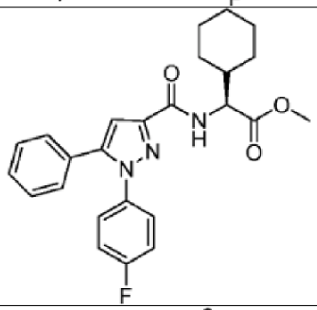
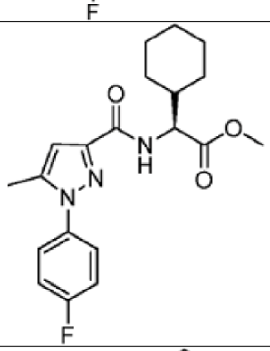
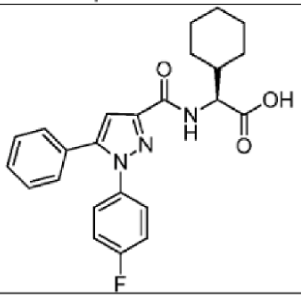


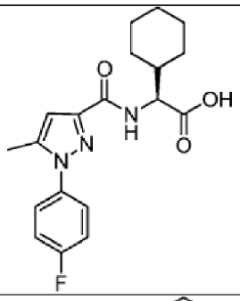
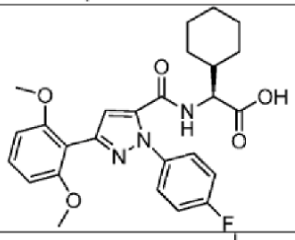
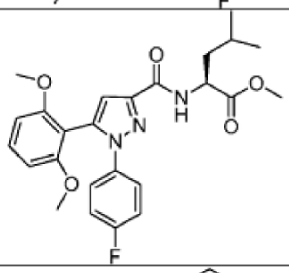
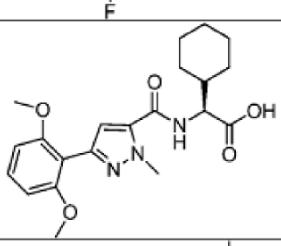
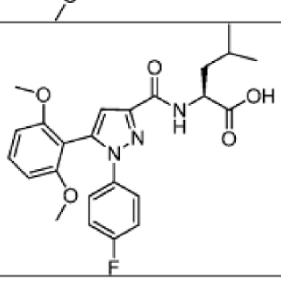
170: (*S*)-*N*-(2-(Butilamino)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1-isobutil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: rendimiento del 65 %; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,75 (t, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 0,91 (t, *J* = 7,35 Hz, 3 H), 1,02-1,19 (m, 3 H), 1,20-1,40 (m, 5 H), 1,44-1,54 (m, 2 H), 1,68-1,90 (m, 4 H), 1,93-2,08 (m, 1 H), 2,10-2,21 (m, 1 H), 3,19-3,34 (m, 2 H), 3,58-3,67 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,29-4,36 (m, 1 H), 6,06-6,10 (m, 1 H), 6,62 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,29-7,42 (m, 2 H). EM *m/z*: Calculado para $C_{28}H_{42}N_4O_4$ 498,32 $[M]^+$, encontrado 499,9 $[M+H]^+$.

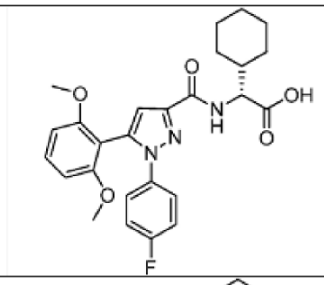
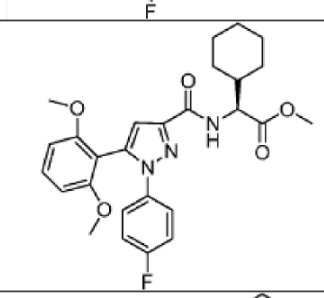
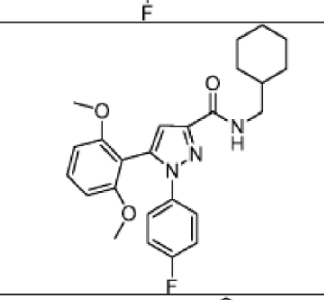
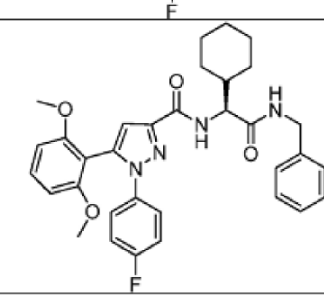


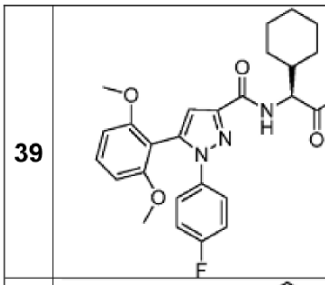
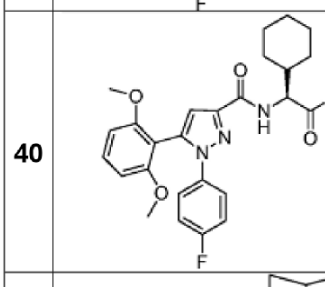
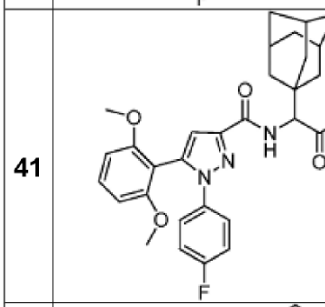
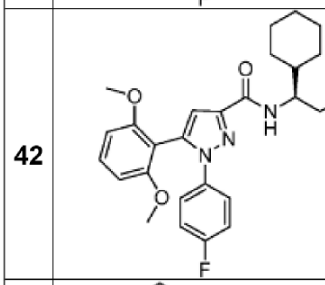
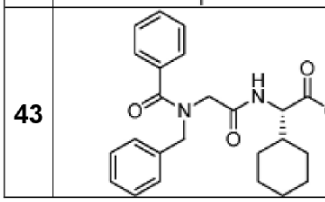
NTRC-1 (CE_{50} = ~4 μM)

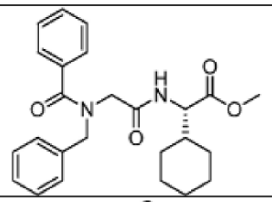
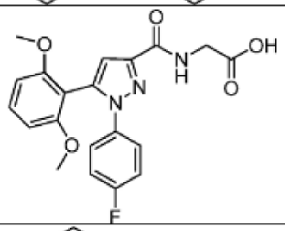
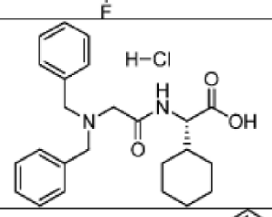
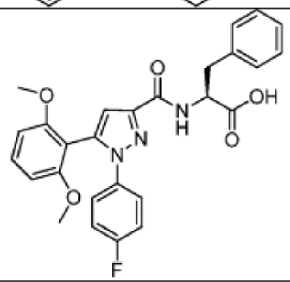
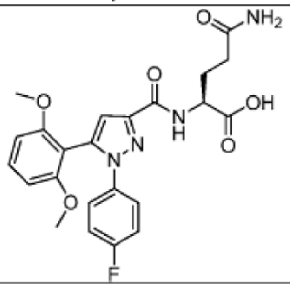
TABLA 1.

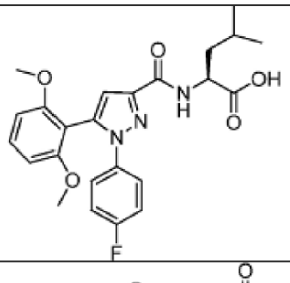
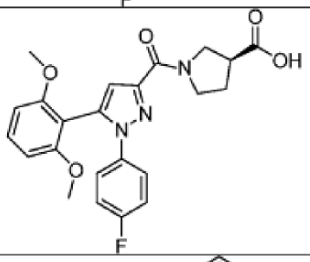
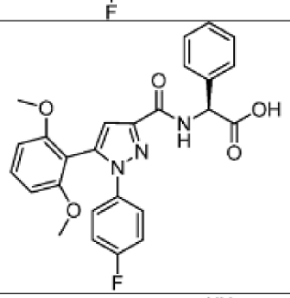
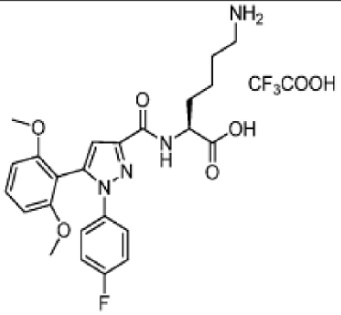
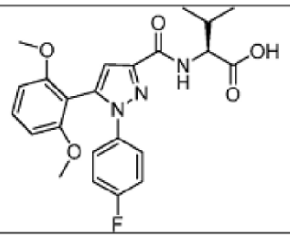
ZZ	ESTRUCTURA	P. M.
26		509,57
27		435,49
28		373,42
29		421,18

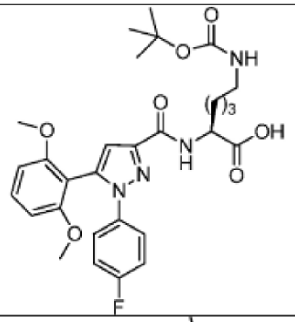
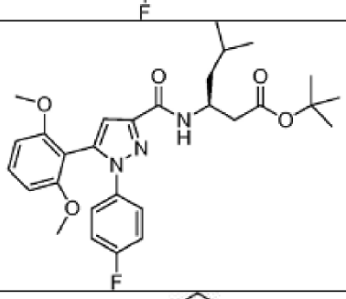
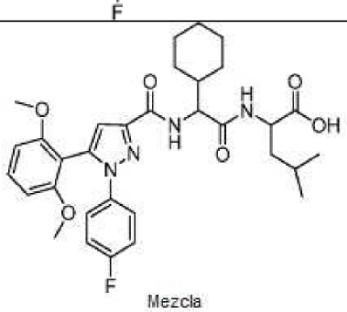
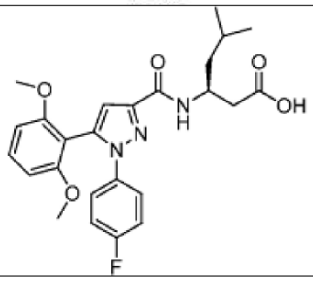
30		359,39
31		481,52
32		469,50
33		401,45
34		455,48

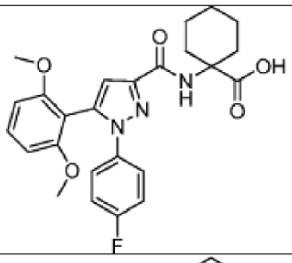
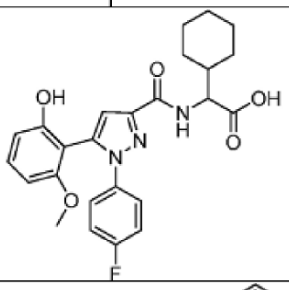
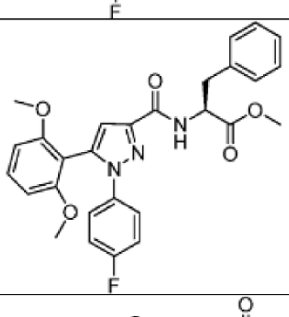
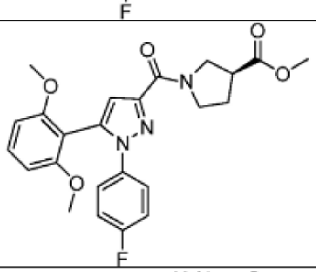
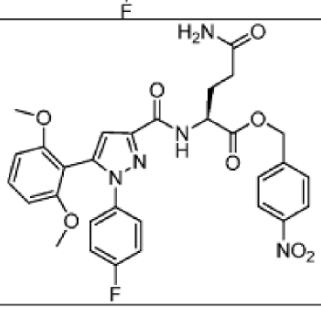
35		481,51
36		495,54
37		437,50
38		570,65

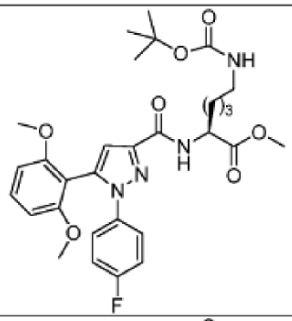
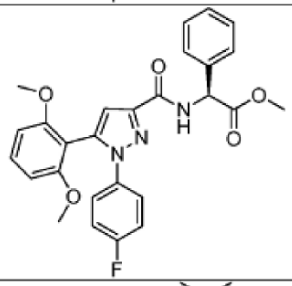
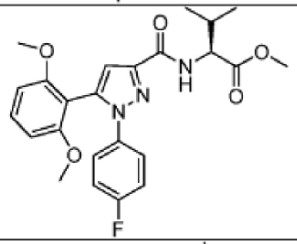
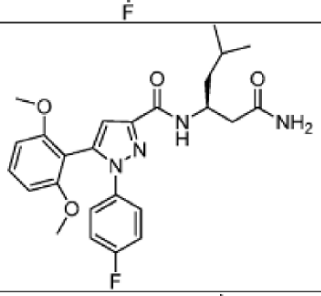
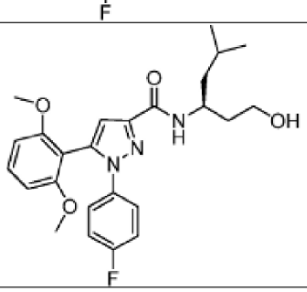
39		508,58
40		480,53
41		533,59
42		467,53
43		408,49

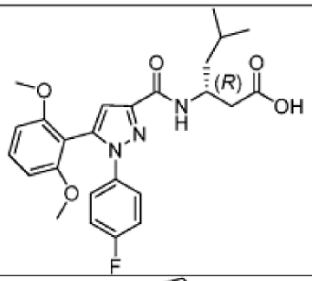
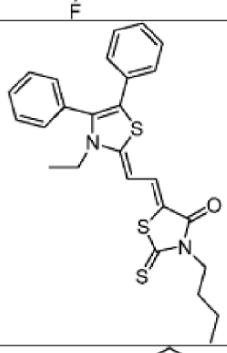
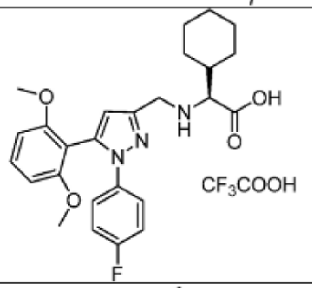
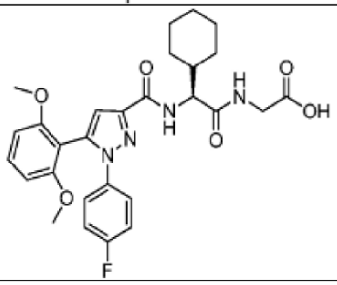
44		422,52
45		399,12
46		430,97
47		489,49
48		470,45

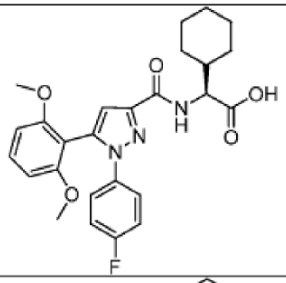
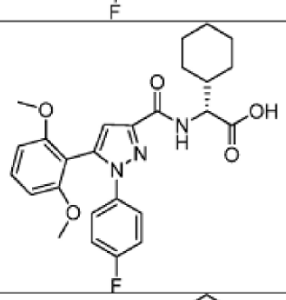
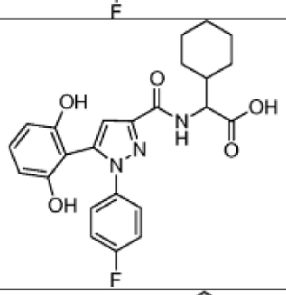
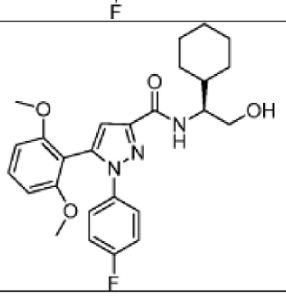
34P		455,48
49		439,44
50		475,47
51		584,52
52		441,45

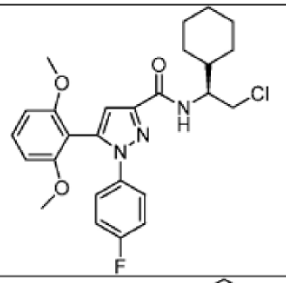
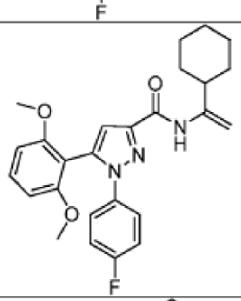
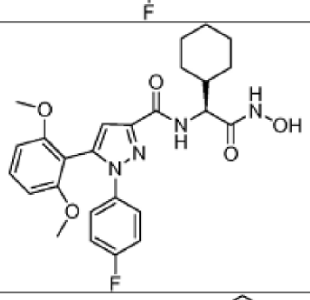
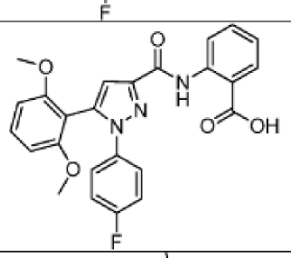
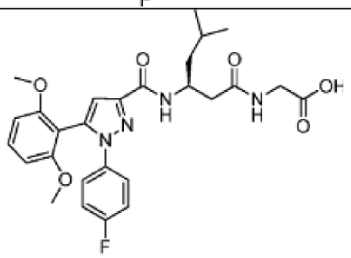
53		570,60
54		525,61
55	 Mezcla	594,67
56		469,51

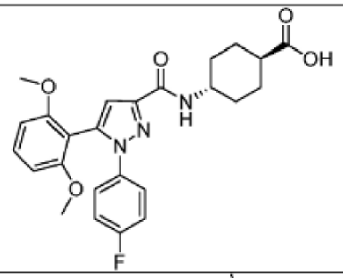
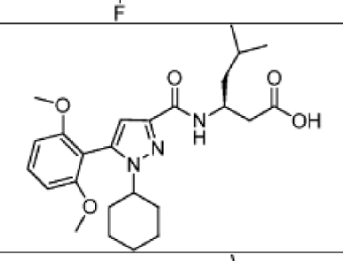
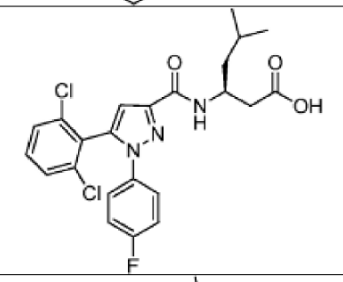
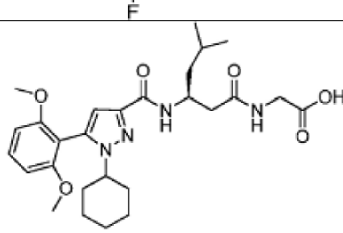
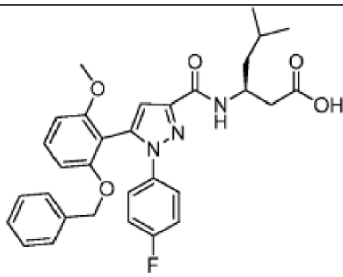
57		467,49
58		467,49
59		503,52
60		453,46
61		605,57

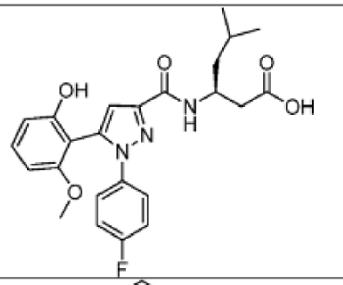
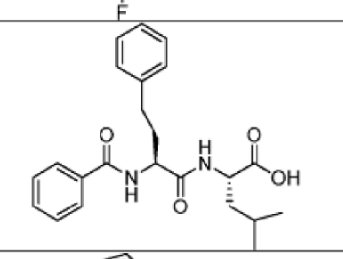
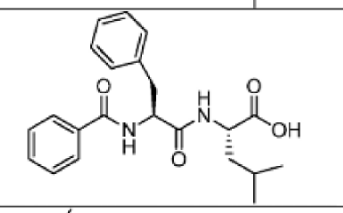
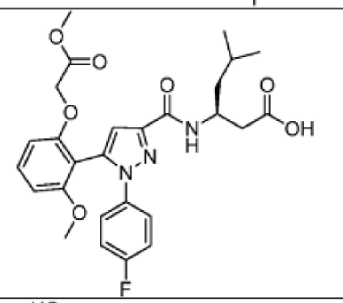
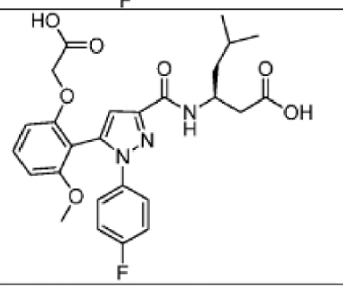
62		584,63
63		489,49
64		455,48
65		468,52
66		455,52

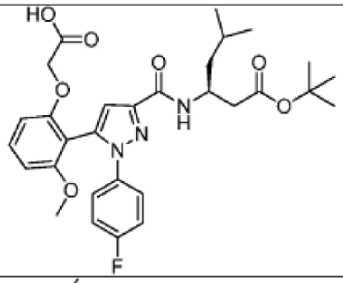
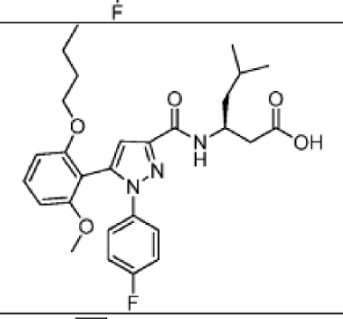
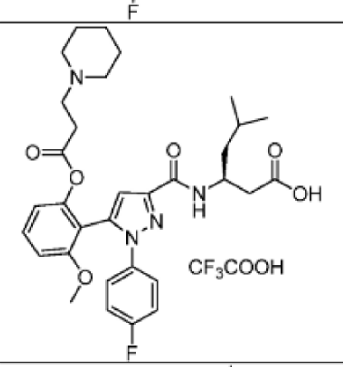
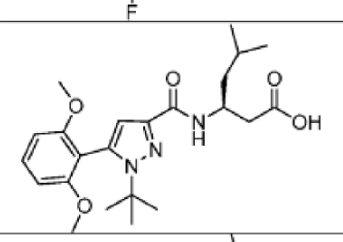
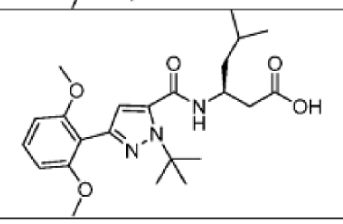
67		469,51
68		478,69
69		581,56
70		538,57

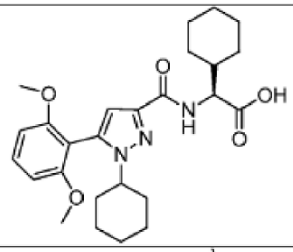
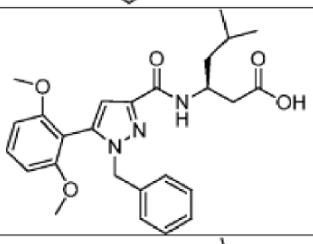
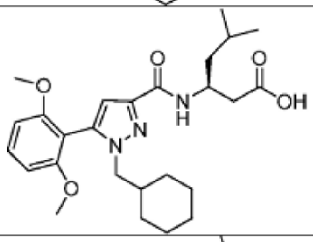
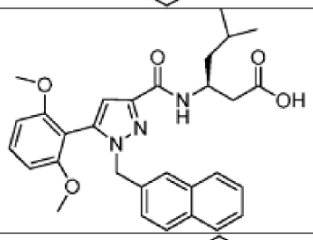
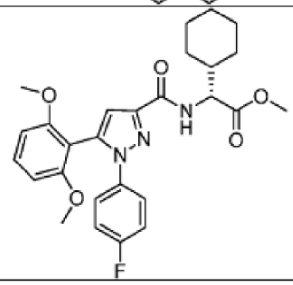
71		481,52
35P		481,52
72		453,46
42P		467,53

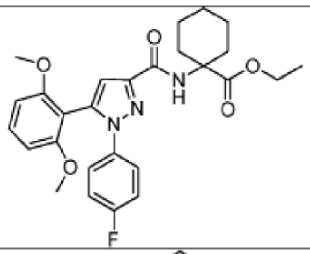
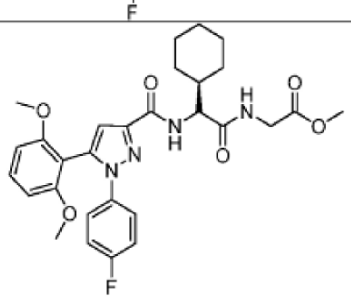
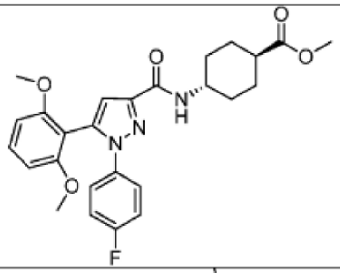
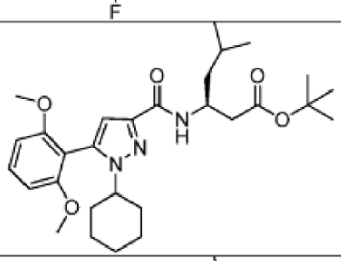
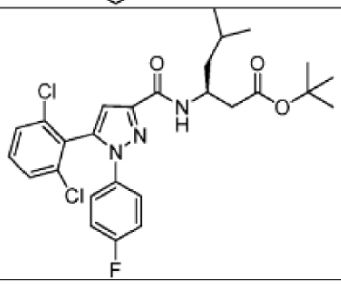
73		485,98
74		449,53
75		496,53
76		461,44
77		526,56

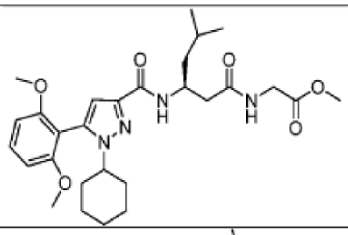
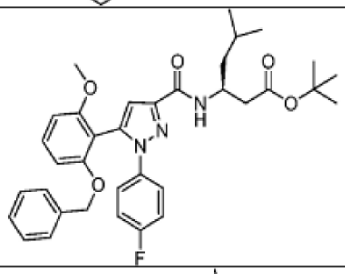
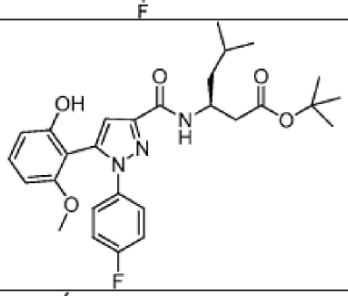
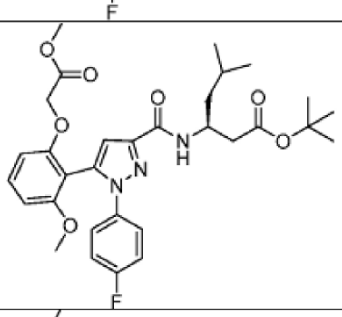
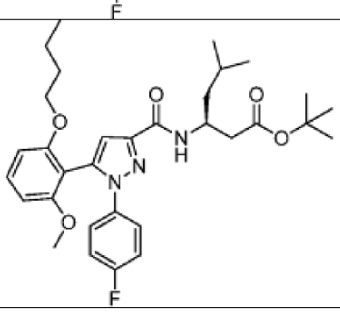
78		467,49
79		457,56
80		478,34
81		514,61
82		545,60

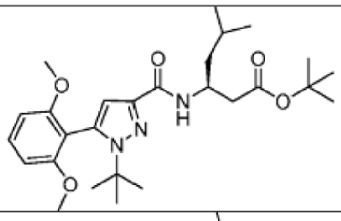
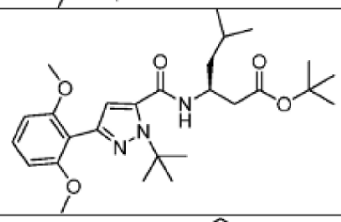
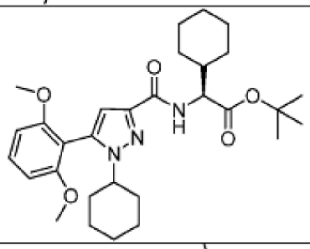
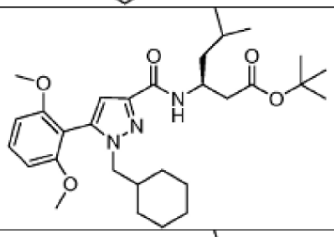
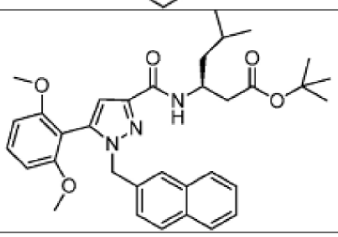
83		455,48
84		396,48
85		382,45
86		527,54
87		513,51

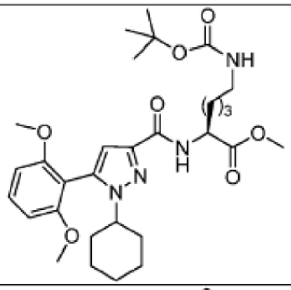
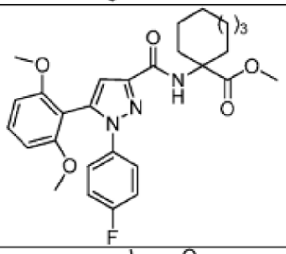
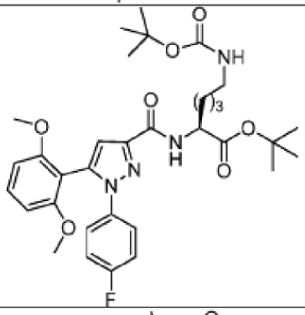
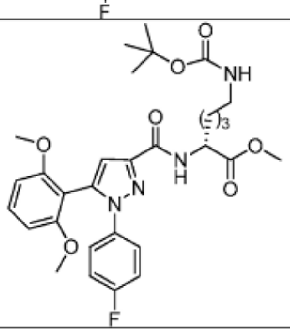
88		569,62
89		511,59
90		708,70
91		431,53
92		431,53

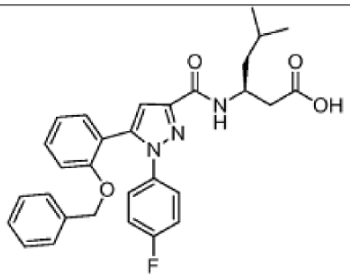
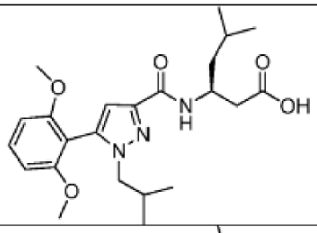
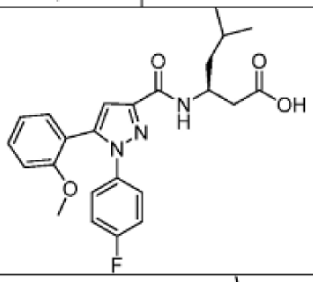
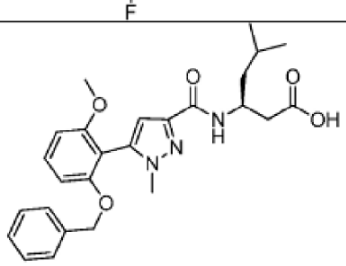
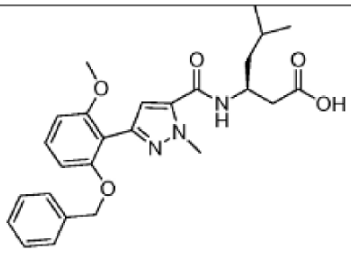
93		469,57
94		465,54
95		471,59
96		515,60
97		495,54

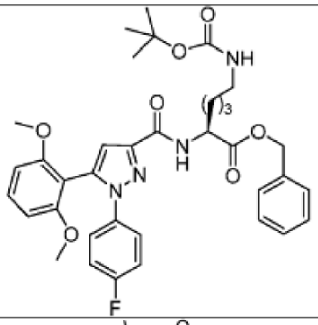
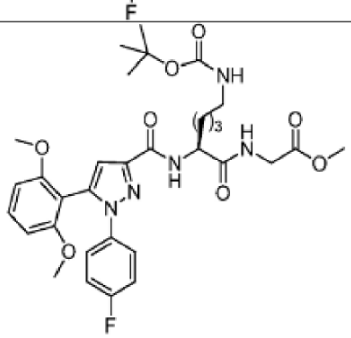
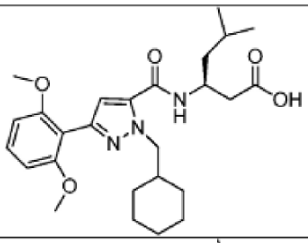
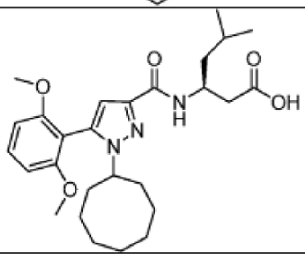
98		495,54
99		552,59
100		481,52
101		513,67
102		534,45

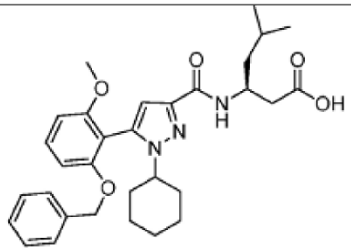
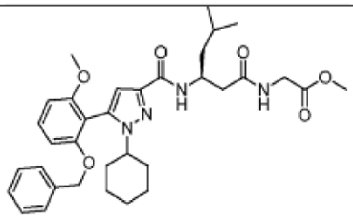
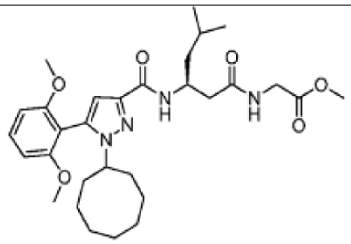
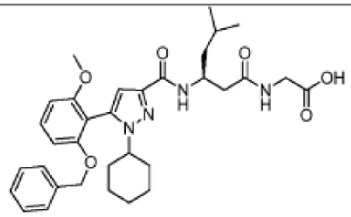
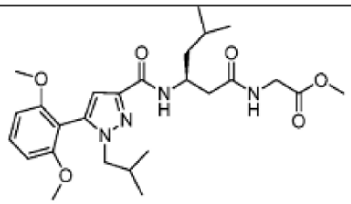
103		528,64
104		601,71
105		511,59
106		583,65
107		567,69

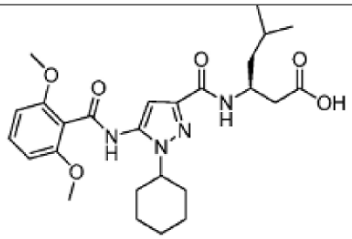
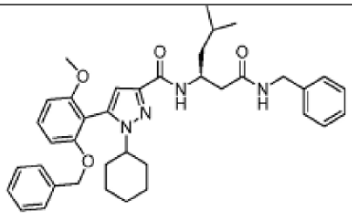
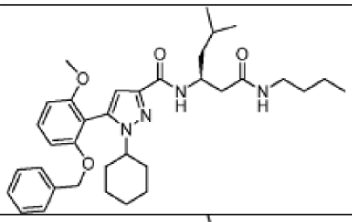
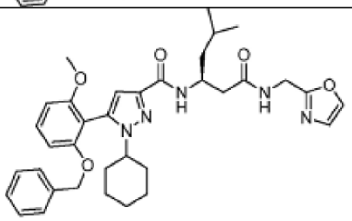
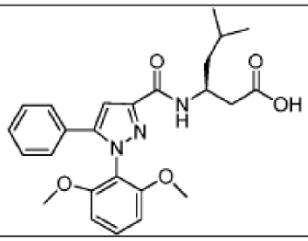
108		487,63
109		487,63
110		525,68
111		527,70
112		571,30

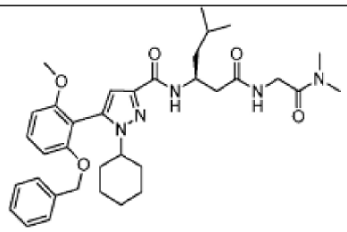
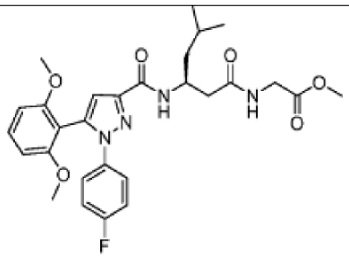
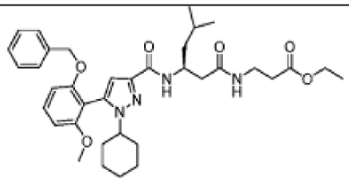
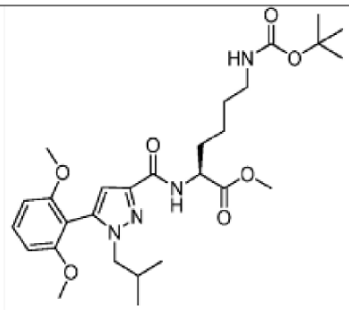
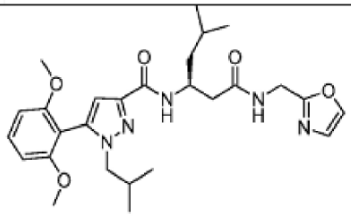
113		572,69
114		509,57
115		626,72
116		584,63

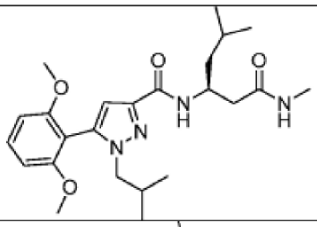
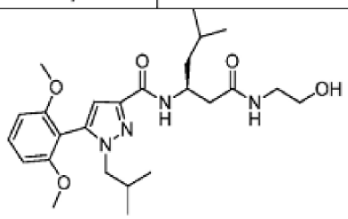
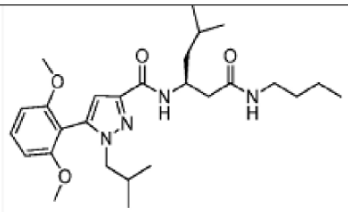
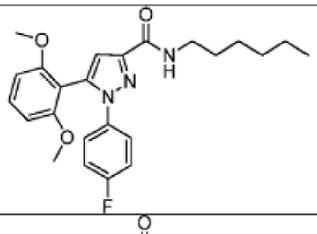
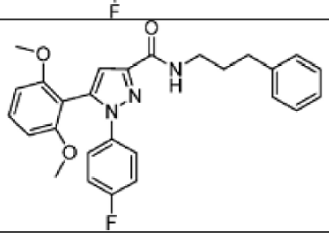
117		515,58
118		431,53
119		439,48
120		465,54
121		465,54

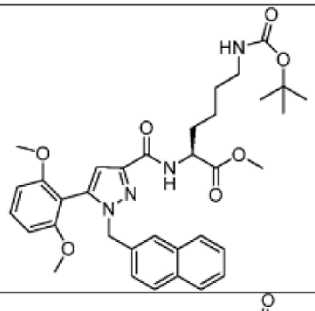
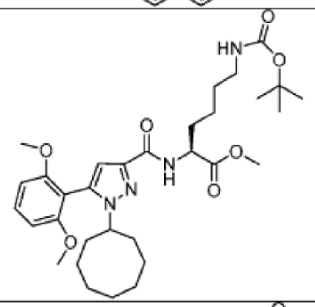
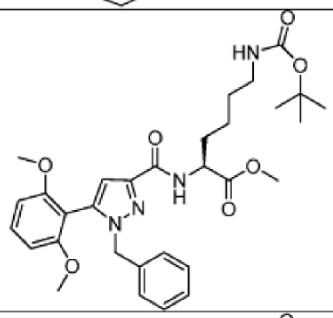
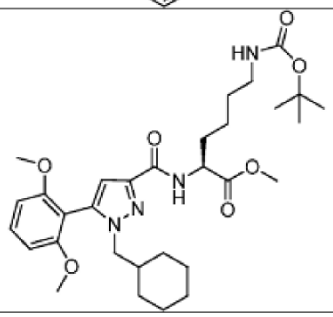
122		660,73
123		641,69
124		471,59
125		485,62

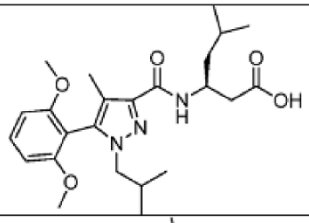
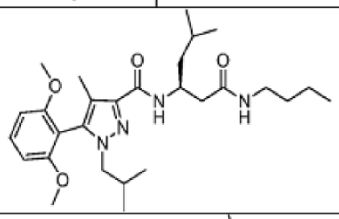
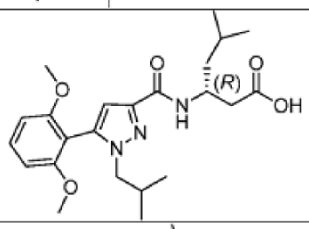
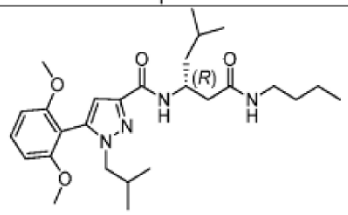
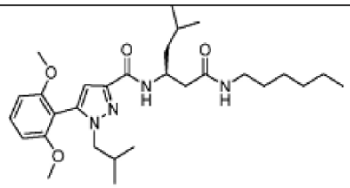
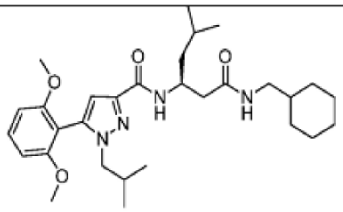
126		533,66
127		604,74
128		556,69
129		590,71
130		502,60

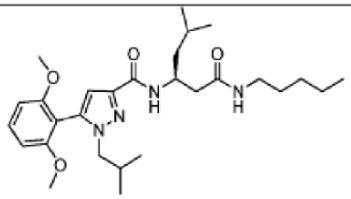
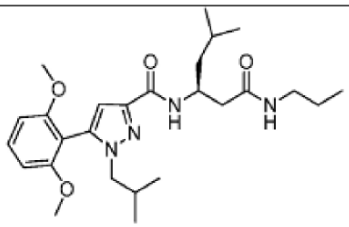
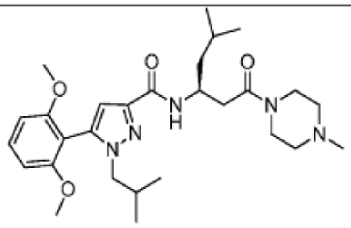
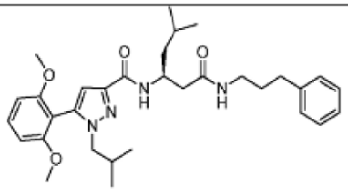
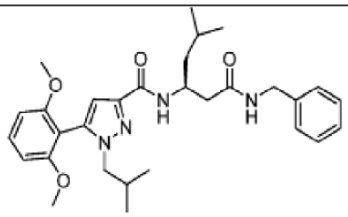
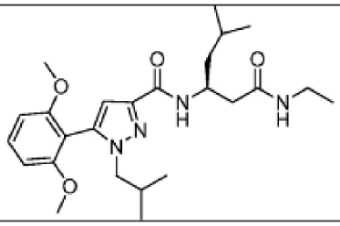
131		500,59
132		622,80
133		588,78
134		613,75
135		451,51

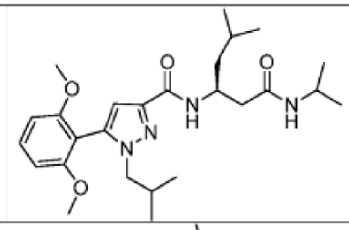
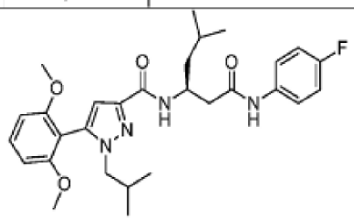
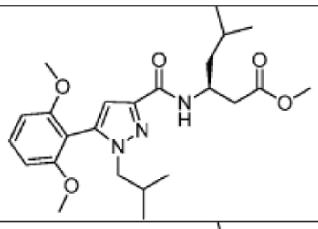
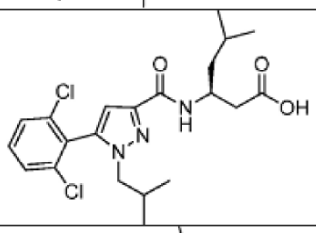
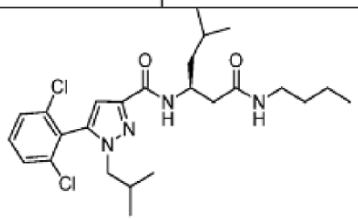
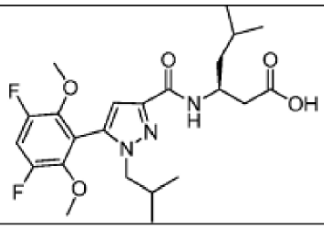
136		617,78
137		540,58
138		632,79
139		546,66
140		511,61

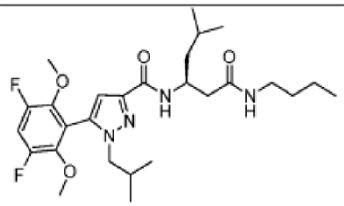
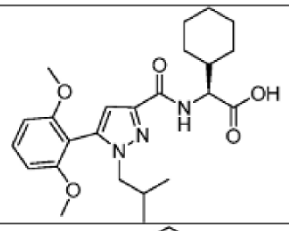
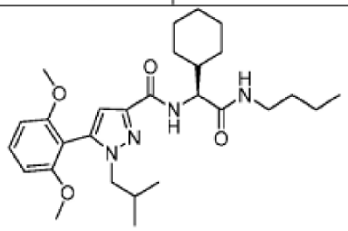
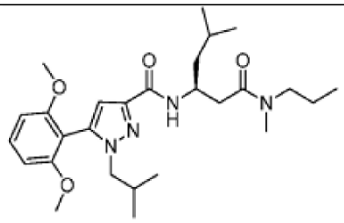
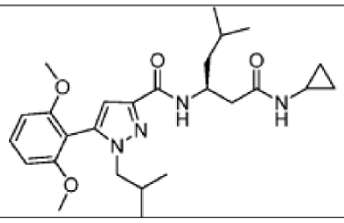
141		444,57
142		474,59
143		486,65
144		425,50
145		459,51

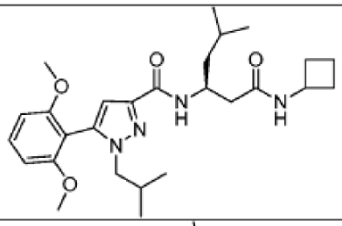
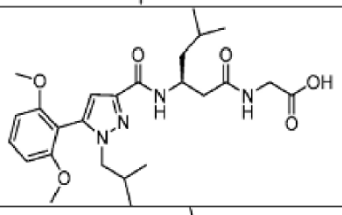
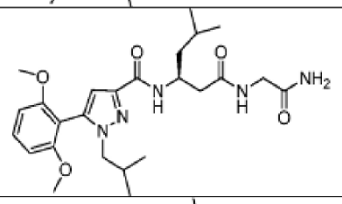
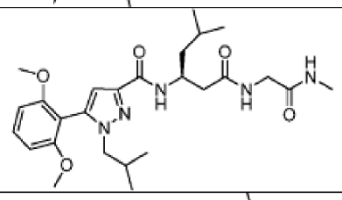
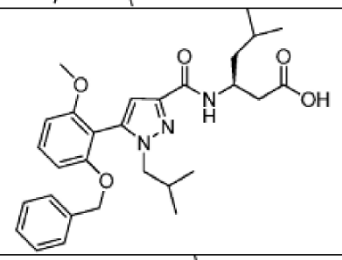
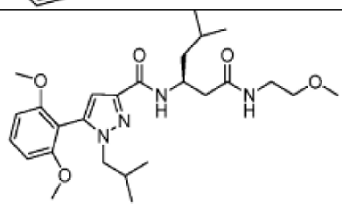
146		630,73
147		600,75
148		580,67
149		586,72

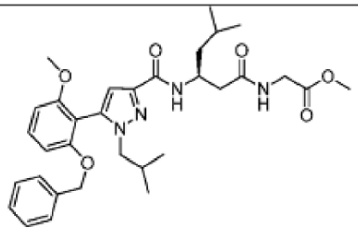
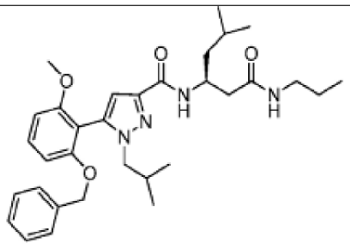
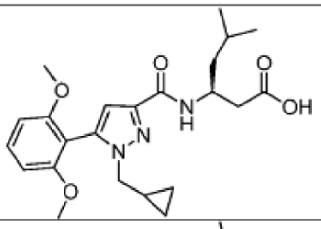
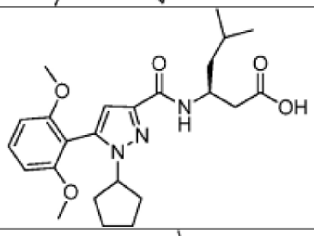
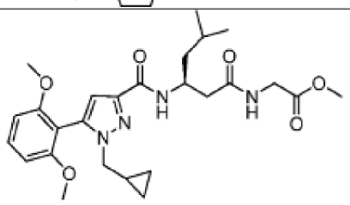
150		445,55
151		500,67
152		431,53
153		486,65
154		514,70
155		526,71

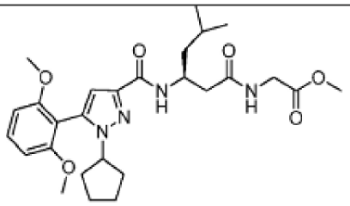
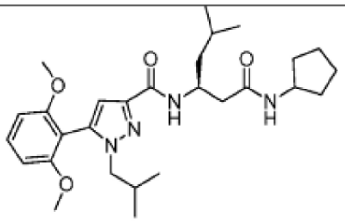
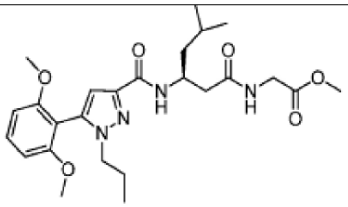
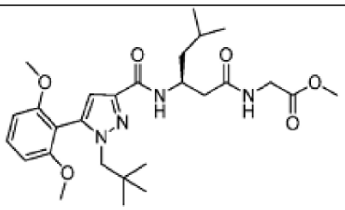
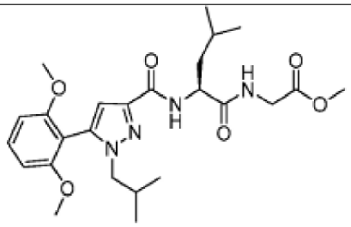
156		500,67
157		472,62
158		513,67
159		548,72
160		520,66
161		458,59

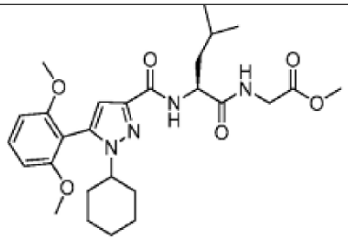
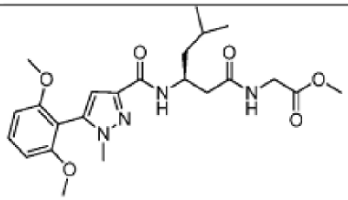
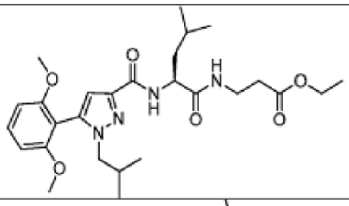
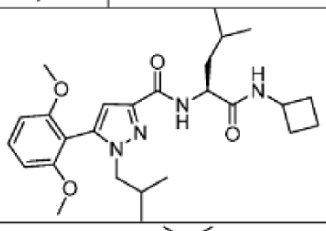
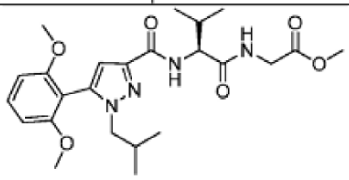
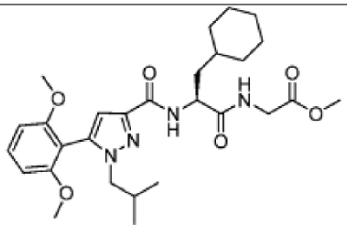
162		472,62
163		524,63
164		445,55
165		440,36
166		495,48
167		467,51

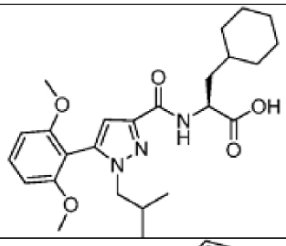
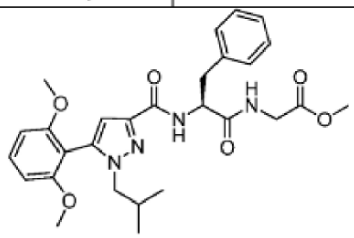
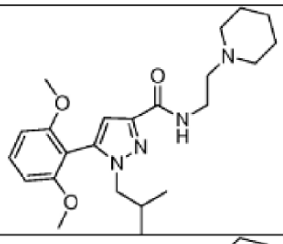
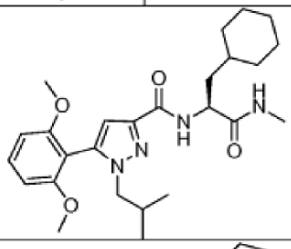
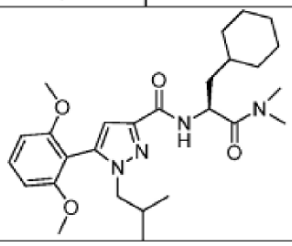
168		522,63
169		443,54
170		498,66
171		486,65
172		470,60

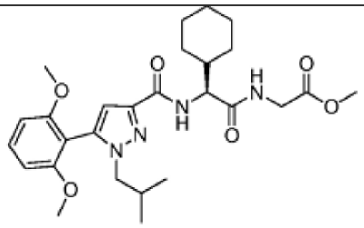
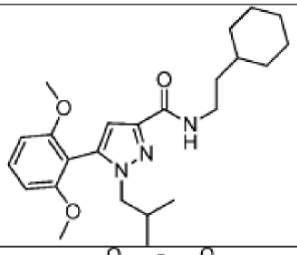
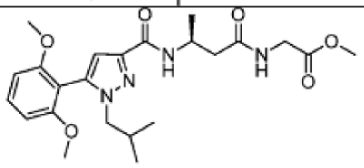
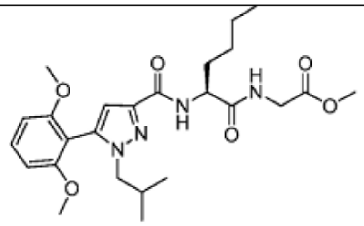
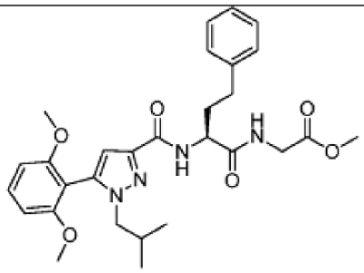
173		484,63
174		488,58
175		487,59
176		501,62
177		507,62
178		488,62

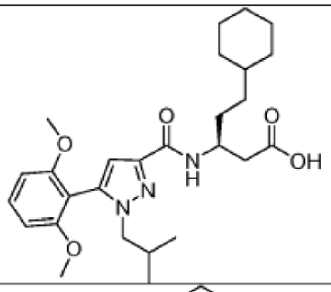
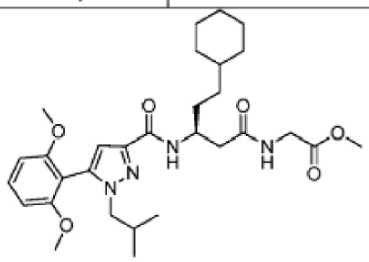
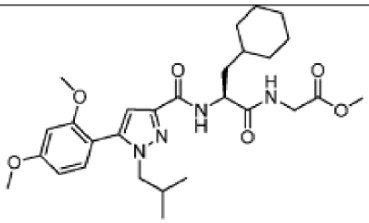
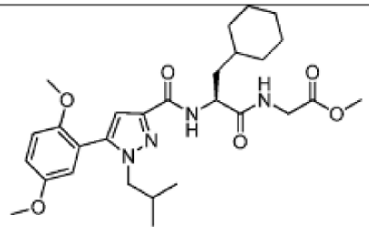
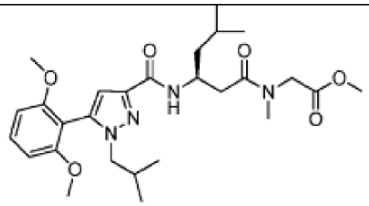
179		578,70
180		548,72
181		429,51
182		443,54
183		500,59

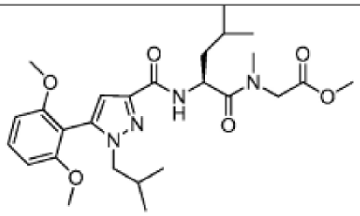
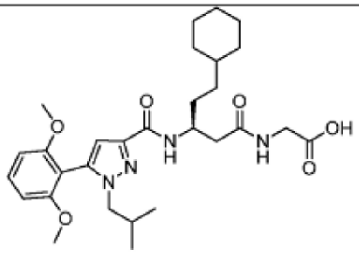
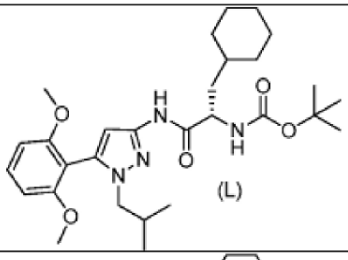
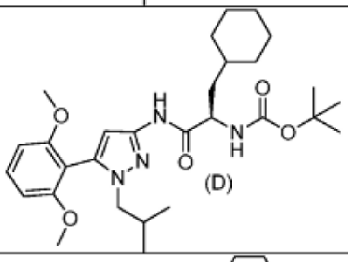
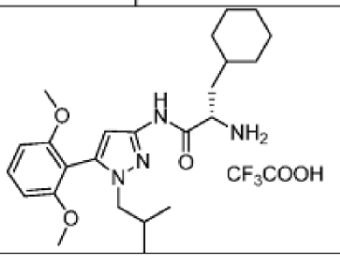
184		514,61
185		498,66
186		488,58
187		516,63
188		488,58

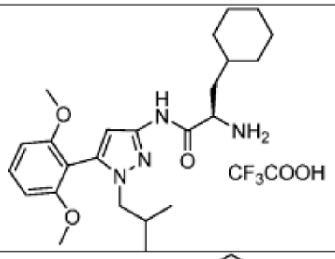
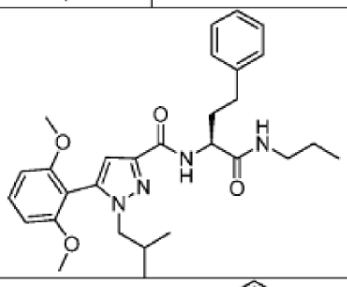
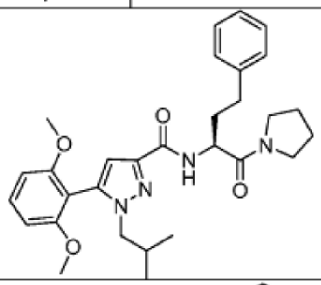
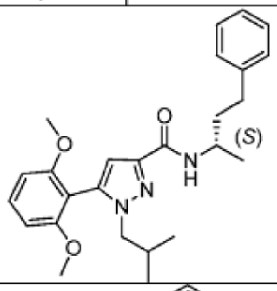
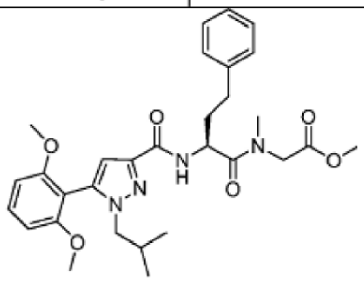
189		514,61
190		460,52
191		516,63
193		470,60
197		474,55
198		528,64

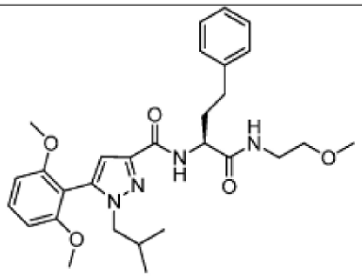
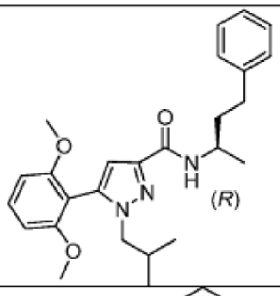
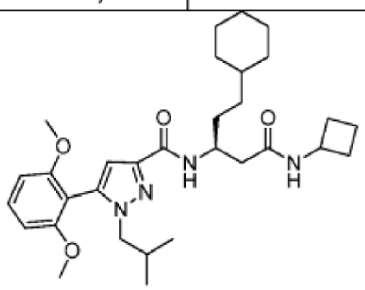
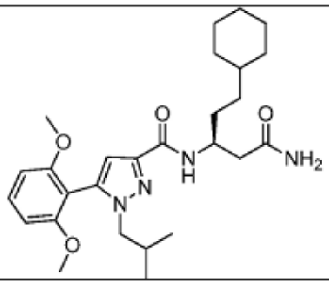
204		457,56
205		522,59
206		414,54
207		470,60
208		484,63

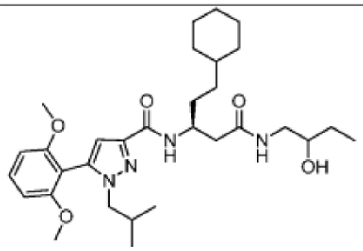
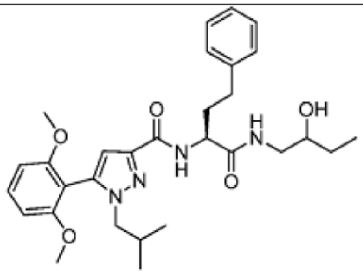
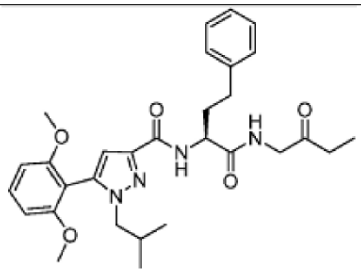
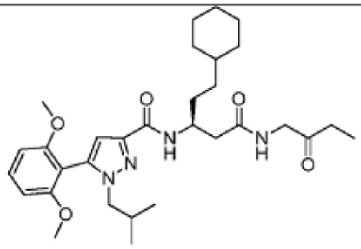
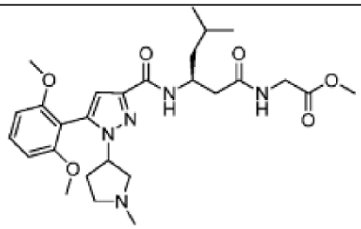
209		514,61
210		413,55
211		460,52
212		488,58
213		536,62

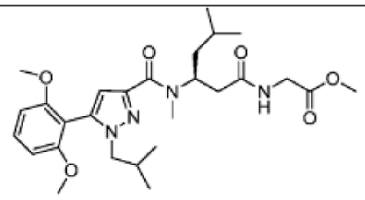
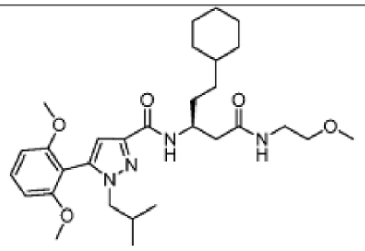
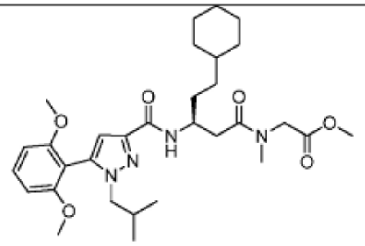
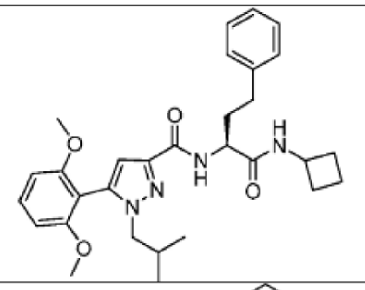
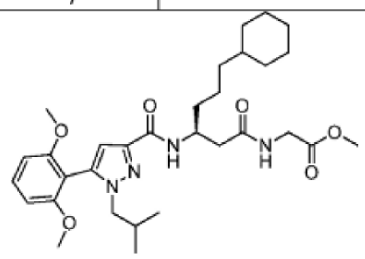
214		485,62
215		556,69
216		528,64
217		528,64
218		516,63

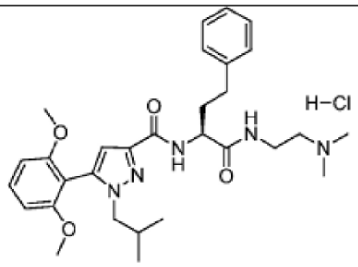
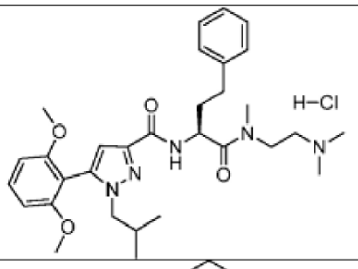
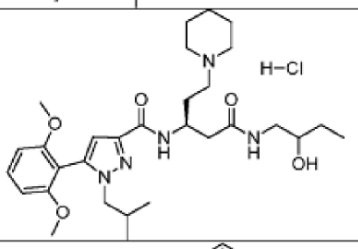
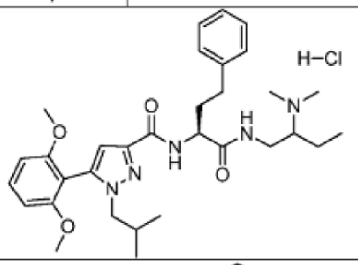
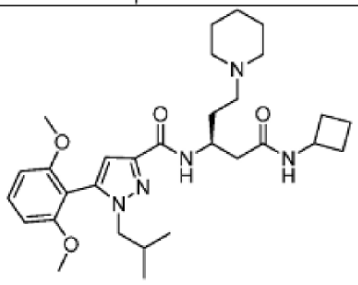
219		502,60
220		542,67
221		528,68
222		528,68
223		542,59

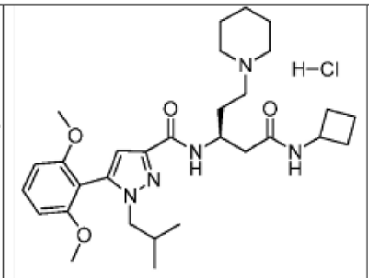
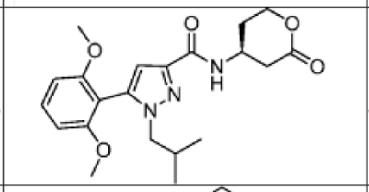
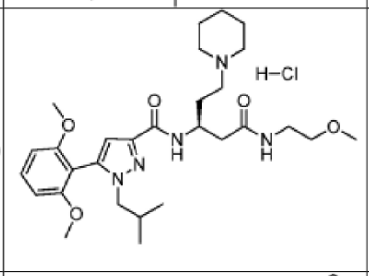
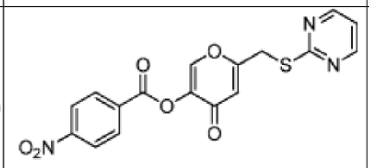
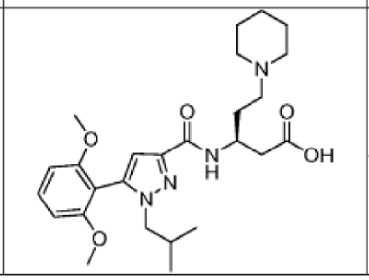
224		542,59
225		506,64
226		518,65
227		435,56
228		550,65

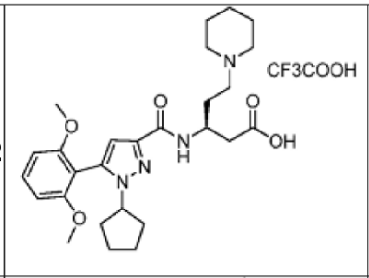
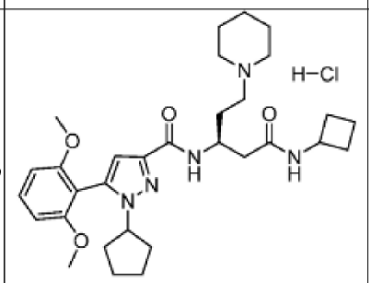
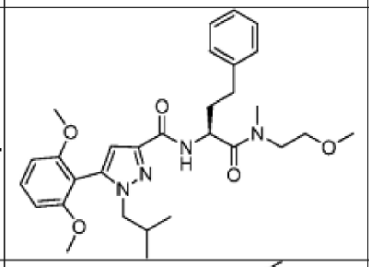
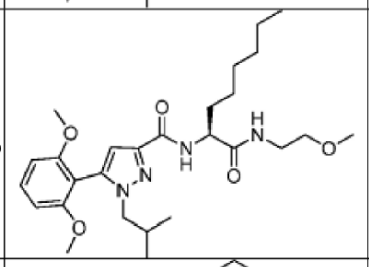
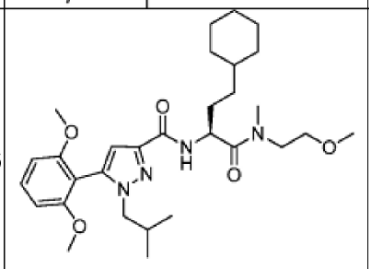
229		522,64
230		435,56
231		538,72
232		484,63

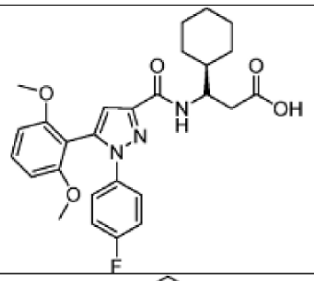
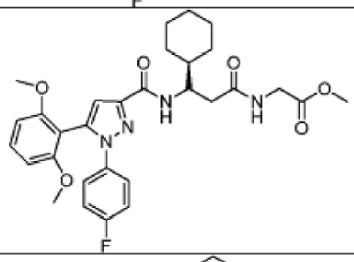
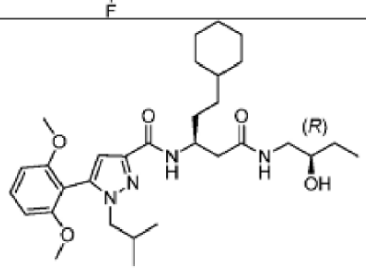
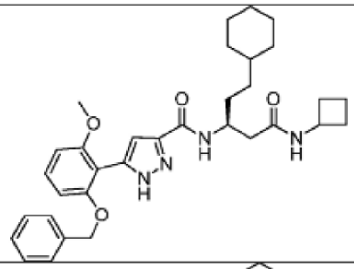
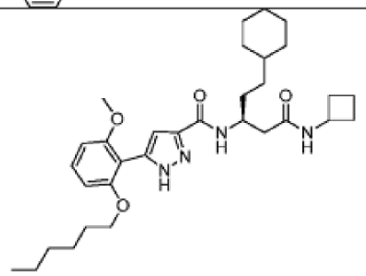
233		556,74
234		536,66
235		534,65
236		554,72
237		529,63

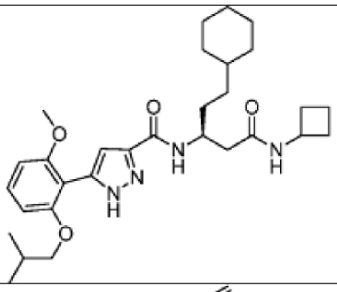
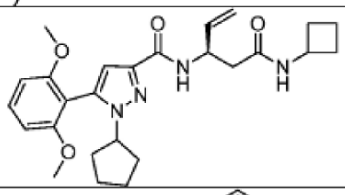
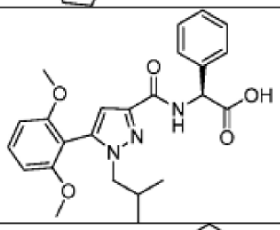
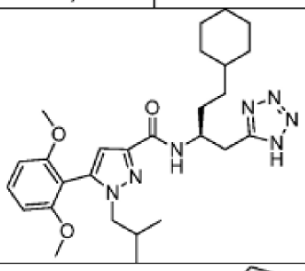
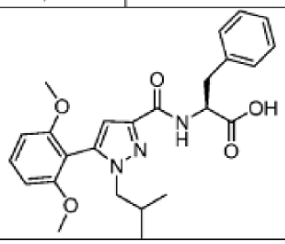
238		516,63
239		542,71
240		570,72
241		518,65
242		570,72

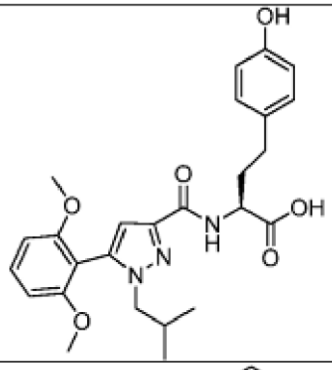
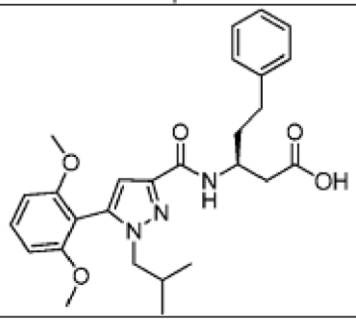
243		572,14
244		586,17
245		594,19
246		600,19
247		539,71

247 HCl		576,17
248		401,46
249		580,16
250		385,35
251		486,60

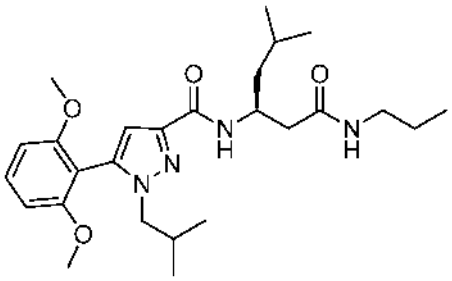
252		612,64
253		587,32
254		536,66
255		502,65
256		542,71

257		495,54
258		566,62
259		556,74
260		558,71
261		552,75

262		524,69
263		466,57
264		437,49
265		509,64
266		451,51

267		481,54
268		479,57

6.2. **Caracterización de la actividad agonista de apelina de los compuestos**



Los compuestos anteriores se estudiaron para determinar su actividad *in vitro* como agonistas de apelina usando los métodos descritos por Giddings *et al.* 2010 *Int. J. High Thro. Screen.* 1:39-47, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Usando los métodos descritos en Giddings *et al.* y Apelina-13 como control positivo, los compuestos con los siguientes números tuvieron una actividad agonista (CE50) de <10 μM 34, 56, 65, 67, 70, 71, 77, 79, 81, 82, 86, 93, 95, 103, 118, 126, 127, 129, 130,

132, 133, 134, 136, 137, 138, 140, 141, 142, 143, 153, 154, 155, 156, 157, 161, 162, 163, 164, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 198, 204, 205, 212, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 220, 225, 226, 228, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 242, 245, 247, 249, 251, 252, 253, 256, 257, 258, 259, 263 y 265. Sobre la base de tres ejecuciones, el compuesto n.º 198 tuvo una actividad media de 53 nM.

6.3. **Actividad reductora de la presión arterial in vivo de los compuestos**

Los compuestos también se ensayaron para determinar la actividad sobre la presión arterial usando ratones C57BL/6 y el procedimiento descrito por Tatemoto *et al.* El nuevo péptido apelina reduce la presión arterial a través de un mecanismo dependiente de óxido nítrico. *Regul Pept*. 2001; 99: 87-92. Los compuestos se sintetizaron y se caracterizaron usando los ensayos *in vitro* descritos anteriormente. Se han publicado estudios que citan que las reducciones en la presión arterial se producen después de la administración del péptido apelina. Se usó apelina-13 como control positivo.

Los ratones nuligénicos C57BL/6 que carecen de APJ tienen deficiencias cardiovasculares. La secuencia de la apelina-13, el compuesto de control positivo, es idéntica entre roedores y humanos. Charo *et al. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. Noviembre de 2009 297(5):H1904-13; Carpene *et al. J. Physiol. Biochem*. Diciembre de 2007; 63(4):359-73. Se han publicado mediciones de presión sanguínea en estas especies de ratones en la bibliografía. Tiemann *et al. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. Febrero de 2003; 284(2):H464-74.

El primer día del estudio, se trataron 11 animales con apelina-13, 11 con el vehículo solo y 11 como controles simulados. Los dos últimos grupos se

usaron para determinar los efectos (en su caso) del vehículo o la inyección sola sobre la presión sanguínea (PS). El experimento se realizó de la siguiente manera: Los animales se restringieron y se tomó una medición basal durante 5 min. Los animales fueron inyectados e inmediatamente se controlaron durante 15 minutos. El efecto de los agentes de ensayo debería ser evidente dentro de este tiempo. Tatemoto *et al.* informaron que los efectos de la apelina-13 fueron evidentes en minutos. Tatemoto *et al.* 2001. Inmediatamente después de la dosificación, se registraron la presión arterial (la presión diastólica, sistólica y media) y la frecuencia cardíaca para cada animal durante un máximo de 15 minutos usando un sistema de presión arterial no invasivo Kent Scientific CODA. A los animales de control con apelina-13 se les administró por inyección IP apelina-13 como control positivo a 10 nmol/kg (volumen de dosis 5 ml/kg) preparada en agua de calidad de inyección. El día 2-5 se usó un protocolo similar en dosis crecientes. Los animales se aleatorizaron diariamente en tres grupos de 11 para recibir cualquiera de los dos compuestos experimentales mediante inyección IP. Los 22 animales se asignaron al azar diariamente a cada grupo de tratamiento con compuesto y se dosificaron con el compuesto 143 o 173 durante 4 días sucesivos por inyección IP en un diseño de aumento escalonado de la dosis a niveles de dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg. Al final del periodo de dosificación de 5 días, todos los animales se sacrificaron sin sufrimiento.

La apelina-13 a 0,4 nmol/kg reduce la presión sanguínea en un ~10 %. La Tabla 3 muestra que los compuestos descritos en el presente documento reducen la presión arterial con el aumento escalonado de la dosis. A las dosis más altas los compuestos reducen la presión arterial en una media del 9 %.

TABLA 2 Protocolo de dosificación

Vía de administración:	IP (intraperitoneal)
Dosificación:	Concentración o concentraciones 0,2, 0,6, 2 y 6 mg/ml
Volumen de dosificación en ml/kg	5 ml/kg
Dosis en mg/kg	1, 3, 10 y 30 mg/kg
Vehículo	Dimetilacetamida al 20 % en aceite de sésamo
Frecuencia de administración:	Una vez al día
Número de días del período de dosificación:	1 (valor basal y control positivo) + 4 (ensayo)

TABLA 3 Resultados de presión sanguínea in vivo

		Día 2	**1 mg/kg**		**Día 3**	**3 mg/kg**	
		Vehículo	**n.º143**	**n.º173**	**Vehículo**	**n.º143**	**n.º173**
	Grupo	1	2	3	1	2	3
Diastólica	Valor basal	130	127	114	120	132	127
	Después de la dosis	123	129	118	126	127	129
%		**-5**	**1**	**3**	**5**	**-4**	**2**
Sistólica	Valor basal	163	161	151	155	163	156

	Después de la dosis	155	160	149	156	158	159
%		**-5**	**-1**	**-1**	**0**	**-3**	**2**
Media	Valor basal	141	138	126	132	142	136
	Después de la dosis	134	139	128	136	137	139
%		**-5**	**0**	**1**	**3**	**-4**	**2**
FC	Valor basal	729	706	681	685	665	661
	Después de la dosis	718	727	716	736	763	738
%		**-2**	**3**	**5**	**8**	**15**	**12**
		Día 4	**10 mg/Kg**		**Día5**	**30 mg/Kg**	
		Vehículo	**n.º143**	**n.º173**	**Vehículo**	**n.º143**	**n.º173**
	Grupo	1	2	3	1	2	3
Diastólica	Valor basal	119,5	131,3	114,9	125,4	130	122,2
	Después de la dosis	126,3	124,2	119,3	125,4	118,8	117,5
%		**6**	**-5**	**4**	**0**	**-9**	**-4**
Sistólica	Valor basal	150	167,5	150,5	156,3	164,1	155,7

	Después de la dosis	156,6	157,1	150	154,7	150,2	148,2
%		**4**	**-6**	**0**	**-1**	**-8**	**-5**
Media	Valor basal	129,3	143	126,3	135,4	141	133
	Después de la dosis	136,1	134,8	129,2	134,8	128,9	127,4
%		**5**	**-6**	**2**	**0**	**-9**	**-4**
FC	Valor basal	740,4	669,3	682,5	686,3	733,9	701,1
	Después de la dosis	761,6	745	749,4	735,1	722,8	721,7
%		**3**	**11**	**10**	**7**	**-2**	**3**

Ha de entenderse que, aunque la divulgación se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la divulgación. Otros aspectos, ventajas y modificaciones de la divulgación están dentro del alcance de las reivindicaciones que se exponen a continuación. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación o solicitud de patente individual se incorpora por referencia.