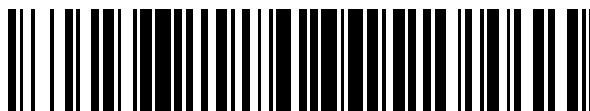


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 890**

51 Int. Cl.:

C07D 231/40 (2006.01)

C07D 257/06 (2006.01)

C07D 261/14 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 10781884 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2501683**

54 Título: **Derivados de ácido carbamoilmetilamino acético sustituido como nuevos inhibidores de NEP**

30 Prioridad:

20.11.2009 US 263137 P

30.06.2010 US 359914 P

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

31.07.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

IWAKI, YUKI;

KAWANAMI, TOSHIO;

KSANDER, GARY MICHAEL y

MOGI, MUNETO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 481 890 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido carbamoilmetilamino acético sustituido como nuevos inhibidores de NEP

Antecedentes de la invención:

5 Los péptidos natriuréticos atriales endógenos (ANP), también llamados factores natriuréticos atriales (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vasorrelajantes en mamíferos. Los péptidos ANF naturales se inactivan metabólicamente, en particular por una enzima de degradación la cual ha sido reconocida como correspondiente a la enzima endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11, también responsable de, por ejemplo, la inactivación metabólica de encefalinas.

10 La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; atriopetidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que escinde una variedad de sustratos peptídicos en el lado amino de los residuos hidrófobos [véase Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero no se limitan a, péptido natriurético atrial (ANP, también conocido como ANF), péptido natriurético cerebral (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelin-1 y la sustancia P. El ANP es un potente agente vasorrelajante y natriurético [véase J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales dio como resultado un aumento marcado reproducible de la natriuresis y la diuresis, que incluye el incremento en la excreción fraccional de sodio, la
15 rata de flujo urinario y la rata de filtración glomerular [véase J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Sin embargo, el ANP tiene una vida media corta en circulación, y la NEP en membranas de la corteza de riñón ha demostrado ser la principal enzima responsable de la degradación de este péptido [véase Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Por lo tanto, los inhibidores de la NEP (inhibidores de la endopeptidasa neutra, NEPi) deben incrementar los niveles de
20 plasma del ANP y, por lo tanto, se espera que induzcan efectos natriuréticos y diuréticos.

Esta enzima está involucrada en la interrupción de varios oligopéptidos bioactivos, la escisión de enlaces peptídicos en el lado amino de los residuos de aminoácidos hidrófobos. Los péptidos metabolizados incluyen péptidos natriuréticos atriales (ANP), bombesina, bradisinina, péptido relacionado con genes de calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. Algunos de estos péptidos tienen potentes
25 funciones vasodilatadoras y de neurohormonas, actividad diurética y natriurética o efectos mediados de comportamiento.

De Lombaert et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5(2) 145-150, 1995) divulga ciertos derivados del ácido fosfónico de los cuales se establece que poseen actividad como inhibidores NEP.

30 De Lombaert et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(22) 2715-2720, 1994) divulga ciertos derivados de dipéptidos N-carboxialquilo de los cuales se establece que tienen actividad como inhibidores ACE.

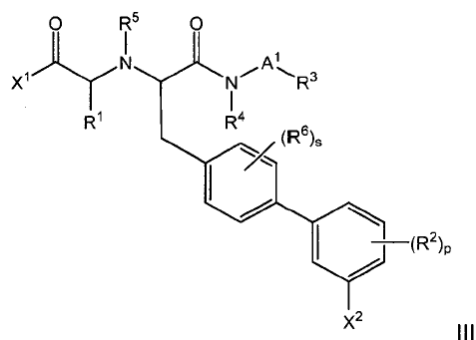
Resumen de la invención

35 El objetivo de la presente invención es proveer nuevos compuestos que son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra, por ejemplo, como inhibidores de la enzima degradante de ANF en los mamíferos, con el fin de prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadores del ANF en mamíferos, mediante la inhibición de la degradación de los mismos a los metabolitos menos activos.

Los compuestos de esta invención son por lo tanto particularmente útiles para el tratamiento de condiciones y trastornos que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

40 La invención es pertinente a los compuestos, métodos para el uso de ellos, y usos de los mismos como se describe aquí. Ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y los compuestos de los ejemplos.

La invención provee por lo tanto un compuesto de la fórmula (III):



en donde:

X^1 es OH, $-O-C_{1-7}$ alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ alquilo o $-NHS(O)_2$ -bencilo, en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C_{1-7} alquilo;

5 R^1 es C_{1-6} alquilo o C_{6-10} -arilo- C_{1-6} alquilo, en donde alquilo es opcionalmente sustituido con benciloxi, hidroxilo o C_{1-6} alcoxi;

para cada ocurrencia, R^2 es independientemente C_{1-6} -alcoxi, hidroxilo, halo, C_{1-6} -alquilo, ciano o trifluorometilo;

R^4 y R^5 son independientemente H o C_{1-6} alquilo;

A^1 es un enlace o una cadena C_{1-3} alquilenos;

10 R^3 es un heteroarilo de 5- o 6- miembros, C_{6-10} -arilo o C_{3-7} -cicloalquilo, en donde cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, halo, halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, CO_2H y CO_2C_{1-6} alquilo;

R^6 para cada ocurrencia es independientemente halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo o halo- C_{1-7} alquilo; o

15 R^4 , A^1-R^3 , junto con el nitrógeno al cual R^4 y A^1-R^3 están unidos, forman un heterociclilo de 4- a 7- miembros o un heteroarilo de 5- a 6- miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, halo, halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, CO_2H y CO_2C_{1-6} alquilo;

y m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 a un entero de 1 a 4;

20 X^2 es halo; y

p es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutral EC.3.4.24.11, pueden potenciar los efectos biológicos de péptidos bioactivos. Así, en particular, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de una serie de trastornos, incluyendo la hipertensión, la hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis. Además, debido a su capacidad para potenciar los efectos de ANF los compuestos tienen

30 utilidad en el tratamiento del glaucoma. Como un resultado adicional de su capacidad para inhibir la endopeptidasa neutra EC3.4.24.11, los compuestos de la invención pueden tener actividad en otras áreas terapéuticas, incluyendo por ejemplo el tratamiento de los trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos (infertilidad, especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de la

35

implantación). También los compuestos de la invención deben tratar el asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como la depresión y la condición psicótica, tales como la demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), la cicatrización de heridas (úlceras diabéticas y venosas especialmente y llagas de presión),

5 choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, la disfunción sexual masculina y femenina.

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

10 En otra realización, la invención es pertinente a los compuestos de fórmula (III) para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11 (NEP), en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, que comprende: administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que el trastorno o enfermedad responda a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP) en el sujeto que es tratado.

15 En aún otra realización, la invención es pertinente a composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 En todavía otra realización, la invención es pertinente a combinaciones que incluyen, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas III-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones farmacéuticas de uno o más agentes terapéuticamente activos.

En otra realización, la invención es pertinente a los compuestos de fórmula (III) para uso en la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que se inhiba la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

25 Descripción detallada de la invención

Definición:

Para propósitos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones a no ser que se especifique lo contrario, y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

30 Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificado o no ramificado totalmente saturado (o de cadena recta o lineal), que comprende 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3 metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo. El término "C₁₋₆ alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquileno" se refiere a un radical alquilo divalente, en donde alquilo es como se definió anteriormente.

40 Tal como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí, que es sustituido por uno o más grupos halo tal como se define aquí. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Grupos Dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de grupos halo diferentes dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos representativos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno. El término "halo-C₁₋₆ alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono y está sustituido por uno o más grupos halo.

50 Tal como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en donde alquilo es definido anteriormente aquí. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, grupos alcoxi que tienen aproximadamente de 1-6, más preferiblemente aproximadamente de 1-4 carbonos.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8, o 3-7 átomos de carbono. Para el sistema cicloalquilo bicíclico y tricíclico, todos los anillos son no aromáticos. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

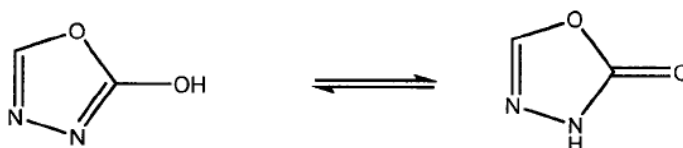
Grupos hidrocarbonados bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo [2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. El término "C₃₋₇ cicloalquilo " se refiere a un grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono.

5 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilo" también se refiere a un grupo en el que el anillo aromático está fusionado a un anillo de cicloalquilo, donde el radical de enlace está en el anillo aromático o en el anillo cicloalquilo fusionado. Ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. El término "C₆₋₁₀ arilo " se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos que tienen 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo.

10 El término "arilalquilo" es un alquilo sustituido con arilo. Ejemplos representativos de arilalquilo son bencilo o Fenilo-CH₂CH₂-. El término "C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₆ alquilo " se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a seis átomos de carbono, hidrocarburo que es sustituido con un arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono.

15 El término "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene 5 a 10 miembros del anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada uno de los heteroátomos es independientemente seleccionado de O, N o S en donde S y N pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación. Para el sistema heteroarilo bicíclico, el sistema es completamente aromático (es decir, todos los anillos son aromáticos).

20 Los grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4 - triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, tetrazolilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o piridilo-4-il , piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-3-ilo, 2-pirazin-2-ilo, pirazin-4-ilo, pirazin-5-ilo, 2-, 4-, o 5-pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-il. El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, donde el radical o punto de enlace está en el anillo heteroaromático o en el anillo de arilo fusionado. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazínilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalínilo, fenantridinilo, fenantrolínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, bencisoquinolinilo, tieno[2,3- b]furanilo, furo[3,2-b]-piranilo, 5Hpirido[2,3-d]-o-oxazínilo, 1 H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazínilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazínilo, 1 H-pirrolilo[1,2-b][2]benzazapínilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazínilo, imidazo[1,2-c]pirimidínilo, pirido[3,2-d]pirimidínilo, pirido[4,3-d]pirimidínilo, pirido[3,4-d]pirimidínilo, pirido[2,3-d]pirimidínilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido [5,4-d]pirimidínilo, pirazino [2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidínilo. Cuando una unidad estructural heteroarilo es sustituida con hidroxilo, la invención también es pertinente a su forma tautomérica oxo. Por ejemplo, un oxadiazol sustituido con hidroxilo también incluye oxo-oxadiazol también conocido como oxadiazolona. El tautomerización se representa como sigue:



Tal como se usa aquí, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo no aromático opcionalmente sustituido, saturado o insaturado (parcialmente insaturado) que es un monocíclico de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y S opcionalmente también pueden ser oxidados a diversos estados de oxidación. Para el sistema de anillo heterociclilo bicíclico y tricíclico, un sistema de anillo no aromático se define como un sistema de anillo que no está total o parcialmente insaturado. Por lo tanto los sistemas de anillo heterocíclicos bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillo heterociclilo en donde uno de los anillos fusionados es aromático pero el (los) otro(s) es (son) no aromático(s). En una realización, unidades estructurales heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene de 5-7 átomos de anillo y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de O, S o N. El grupo heterocíclico puede estar enlazado a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofuranilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditanilo, piperazínilo, pirrolidina, dihidropiranilo, oxatíolanilo, ditiolano, oxatíanilo, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo,

oxepanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidino, tetrahidropiranilo, piperidino, morfolino, piperazino, azepino, oxapino, oxaazepano, oxatiano, tiepanilo, azepano, dioxepano, y diazepano.

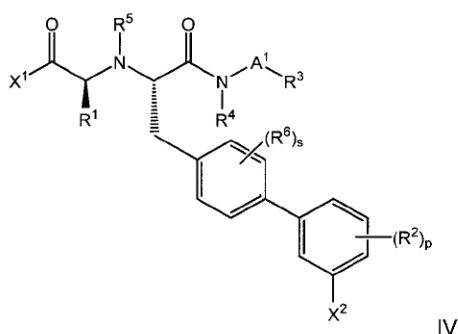
El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro y yodo. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una unidad estructural en donde todos los hidrógenos son sustituidos por átomos de halógeno.

- 5 El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En una realización, los heteroátomos se seleccionan de N, O y S.

Compuesto de la invención:

- 10 Diversas realizaciones de la invención se describen aquí. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características específicas para proveer realizaciones adicionales.

Ciertos compuestos de Fórmula III incluyen compuestos de Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , s y p tienen la definición de la Fórmula III, supra.

- 15 En una realización, la invención es pertinente a compuestos de Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X^2 es un Cl. En un aspecto adicional de esta realización p es 0.

Las siguientes realizaciones se pueden utilizar independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

- 20 En una realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la fórmula III o IV, o cualquiera de las otras clases y subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A^1 es un enlace o CH₂. En una realización adicional A^1 es un enlace.

- 25 En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la fórmula III o IV, o cualquiera de las otras clases y subclases descrita supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirazina, piridina, piranona (por ejemplo, piran-4-ona opcionalmente sustituido, piran-2-ona tales como 3-hidroxi-piran-4-ona, 3-hidroxi-piran-2-ona), pirimidinona y piridinona (por ejemplo, opcionalmente sustituido piridin-4-ona o piridin-2-ona tal como por ejemplo 3-hidroxi-1-metil-piridin-4-ona o 1-bencil-piridin-2-ona). En otro aspecto de esta realización R^3 es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste de oxazol, pirrol, pirazol, isooxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol (por ejemplo, 1-oxa-3,4-diazol, 1-oxa-2,4-diazol), oxadiazolona (por ejemplo oxadiazol-2-ona), tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol. Otros ejemplos representativos de R^3 son oxazolona, tiazolona, triazolona oxadiazolona, oxazolona, imidazolona, pirazolona. En una realización adicional, los sustituyentes opcionales en el heteroarilo son independientemente C₁₋₆ alquilo, halo, halo C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, CO₂H o CO₂C₁₋₆ alquilo.

- 35 En otro aspecto de la realización anterior, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la Fórmula III o IV, o cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 es tetrazol.

- 40 En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la Fórmula III o IV, o cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, los sustituyentes opcionales en el fenilo son independientemente C₁₋₆ alquilo, halo, halo C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, CO₂H o CO₂C₁₋₆ alquilo. En una realización adicional, el fenilo es sustituido con CO₂H y además opcionalmente sustituido.

En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la fórmula III o IV, o cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 es C_{1-6} alquilo (es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo) .

5 En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la fórmula III o IV, o cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es H.

En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la Fórmula III o IV, o cualquiera de cualesquiera otras clases y subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^5 es H.

10 En otra realización, la invención es pertinente a compuestos de acuerdo con la Fórmula III o IV, o cualquiera de las otras clases y subclases descritas supra, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde s es 0.

En otra realización los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , m, s y p son aquellos definidos por los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , m, s y p en la sección de Ejemplos más abajo.

15 En otra realización compuestos individuales de acuerdo con la invención son aquellos listados en la sección de Ejemplos más abajo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. Se ha de entenderse en consecuencia que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Además, las estructuras y otros compuestos y unidades estructurales discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

25 Tal como se usa aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar enlazado a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada por R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio.

35 Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puros y mezclas intermedias. Se entiende que la presente invención incluye todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden ser preparados utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Se entiende que todas las formas tautoméricas están incluidas

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

50

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

55

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5 Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o productos intermedios pueden resolverse en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica por lo tanto se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

15 Tal como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente las cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

20 Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y de trifluoroacetato.

25 Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

30 Ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

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

Las bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto progenitor, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg, o K), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general se prefiere el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetónitrilo, cuando sea practicable. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use" by Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

50 Cualquier fórmula dada aquí pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas aquí, está destinado a representar todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o D, ^3H); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas aquí, pretende representar todas las formas isotópicas de carbono (por ejemplo, ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" pretende representar todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención incluye

diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C están presentes. En una realización, los átomos en las fórmulas aquí se presentan en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno pueden enriquecerse en ^2H ; y/o uno o más átomos de carbono pueden ser enriquecidos en ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C ; y/o uno o más de nitrógeno pueden estar enriquecidos en ^{14}N . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), detección o técnicas de imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de fármacos o de tejidos sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y en las preparaciones descritas más adelante sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media incrementada in vivo o requerimientos de dosificación reducidos o un mejoramiento en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es visto como un sustituyente de un compuesto de las fórmulas I a IV. La concentración de un isótopo más pesado tales, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se utiliza aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es deuterio denotado, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio)

Los compuestos enriquecidos isotópicamente de fórmulas I a IV pueden ser preparados generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo enriquecido isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no enriquecido empleado previamente.

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

Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula III o IV que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula III o IV por procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen la molienda, calentamiento, cosublimación, co-fusión, o poner en contacto compuestos de solución de fórmula III o IV con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislando cocristales formado de este modo. Formadores de cocrystal adecuados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto el caso en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que disparará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejora de un síntoma, alivio de una condición, progresión de la enfermedad lenta o retraso, o la prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) aliviar, al menos parcialmente, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, un trastorno o una enfermedad o un síntoma de la misma (i) mejorada por la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 o (ii) asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, o (iii) caracterizada por la actividad anormal de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (2) reducir o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o (3) reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere

a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir al menos parcialmente o inhibir la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11

5 Tal como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún realizaciones, el sujeto es un humano. Tal como se usa aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico .

10 Tal como se usa aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que puede no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno. Tal como se usa aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida a partir de tal tratamiento.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto.

20 Todos los métodos aquí descritos pueden llevarse a cabo de cualquier manera adecuada a menos que se indique otra cosa aquí o sea contradicho de otra manera claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo "tal como") provisto aquí pretende solamente ilustrar mejor la invención y no coloca una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra forma.

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

30 Cuando tanto un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

También se divulgan los profármacos de los compuestos de la presente invención que convierten *in vivo* a los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y técnicas involucradas para hacer y utilizar profármacos son bien conocidos por los experimentados en la técnica. Los profármacos pueden ser divididos conceptualmente en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto fármaco activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y son convertidos a una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo y cualesquiera de los productos metabólicos liberados deberían tener una toxicidad aceptablemente baja. Los profármacos portadores son compuestos fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la ingestión y/o administración localizada en un sitio de acción. Deseablemente para tal profármaco transportador, la unión entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, y cualquier unidad de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte pretende potenciar la ingesta, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad incrementada al sitio, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de propiedades organolépticas o físico químicas indeseables). Por ejemplo, la lipofilicidad puede ser incrementada por la esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos, (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipofílica), o (b) grupos ácidos carboxílicos con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una unidad estructural lipofílica, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Profármacos de ejemplos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado tal como se definió aquí. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo mono- o disustituidos inferior, tales como ω -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior α -(alcanoiloxi inferior, alcoxi carbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo los cuales son escindidos por esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados con ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan y Little) divulgan profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

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

Esquema sintético general:

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y mediante el uso de técnicas reconocidos en el arte. Todos los compuestos descritos aquí se incluyen en la invención como compuestos. Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados de acuerdo con al menos uno de los métodos descritos en los Esquemas 1-3.

Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de los grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida per se. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánicos o metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como sodio o hidróxido de potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal se utilizan preferiblemente. Sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen en forma habitual, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, por ejemplo, pueden formar un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácidos, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de la manera habitual en los compuestos libres; se pueden convertir sales de metales y de amonio, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por partición entre mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o, por ejemplo, por cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase reversa, y racematos se pueden separar, por ejemplo, por la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermedios y productos finales se pueden manipular y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y de aquí en adelante.

Todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en la ausencia o, habitualmente, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los

5 reactivos utilizados y los disuelve, en la ausencia o presencia de catalizadores, de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de catión, por ejemplo en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

10 En todas las etapas de las reacciones, mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos bajo "Etapas adicionales de proceso".

15 Los solventes a partir del cual se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden usar en la manipulación, por ejemplo por cromatografía o partición.

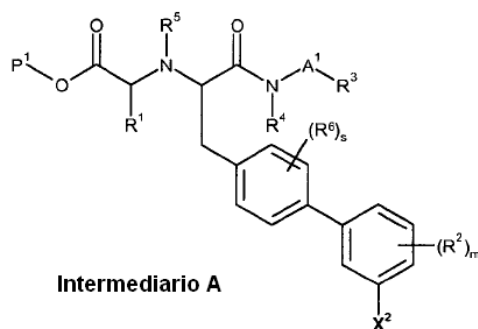
25 Los compuestos, también pueden obtenerse, incluyendo sus sales, en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir, el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

30 La invención se relaciona también con aquellas formas del proceso en el que un compuesto obtenible como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y las etapas restantes del proceso se llevan a cabo, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

35 Todos los materiales de partida, la construcción de bloques, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Típicamente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula III o IV se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 1 a 7 provistos infra.

40 Los compuestos de la invención de Fórmula III en donde X¹ es hidroxilo se pueden preparar mediante hidrólisis del Intermediario A en donde A¹, R¹, R², R³, R⁴ y m tienen la definición de la Fórmula I' o I, *supra*; y P¹ es un grupo protector apropiado seleccionado de, pero no limitado a, metilo, etilo, o tert-butilo, o metoxibencilo, o bencilo.

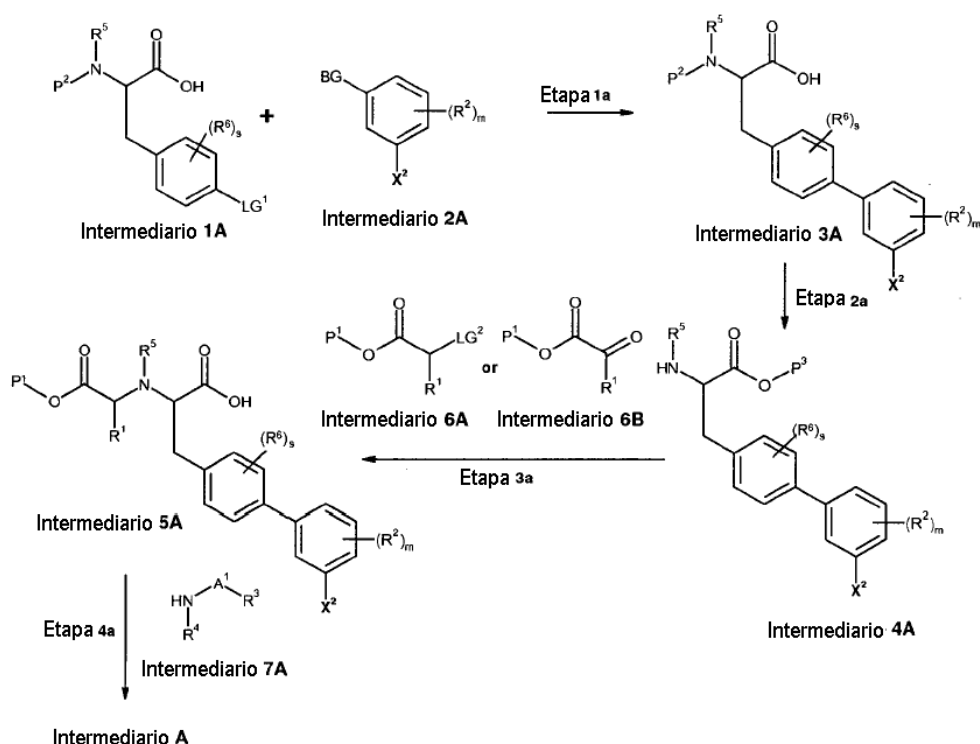


Los métodos estándar se pueden aplicar para la hidrólisis del intermediario A utilizando una base seleccionada de, pero no limitada a, NaOH, KOH, o LiOH, o un ácido seleccionado de, pero no limitado a, TFA, HCl, o BCl₃. Cuando

P¹ es bencilo o metoxibencilo, un método preferible de la desprotección es la hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono.

En algunos casos, no se requiere la hidrólisis del intermediario A; por ejemplo, cuando el intermediario A es un compuesto de la invención de Fórmula III en donde X¹ es O-alkilo.

- 5 El Esquema 1 ilustra la síntesis de intermediario A. El intermediario A se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el Esquema 1 en donde A¹, P¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s y m son como se definió previamente.



Esquema 1

- 10 En la etapa 1a, el intermediario 3A se puede preparar por acoplamiento cruzado de un intermediario 1 A en donde P² es un grupo protector apropiado seleccionado de, pero no limitado a, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fluorenilmetiloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o y en donde LG¹ es un grupo saliente seleccionado de, pero no limitado a, halo (por ejemplo bromo, cloro, o yodo) o trifluorometanosulfoniloxi con un intermediario 2A en donde R² y m son como se describió anteriormente y en donde BG es un grupo apropiado seleccionado de, pero no limitado a, ácido borónico, trifluoroborato o éster borónico. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo acoplamiento de Suzuki-Miyaura del intermediario 1 A con el intermediario 2A utilizando especies de paladio tal como, pero no limitados a, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₂Cl₂, o Pd(OAc)₂ con un ligando de fosfina tal como PPh₃, dppf, PCy₃, o P(*t*-Bu)₃ y una base tal como, pero no limitada a, Na₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃, KF, CsF, NaO-*t*-Bu, o KO-*t*-Bu.

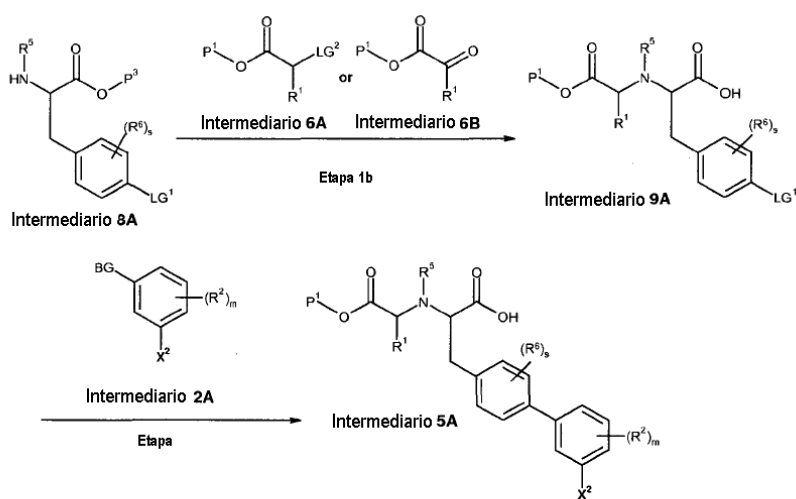
- 15 En la etapa 2a, el intermediario 4A se puede preparar mediante la protección apropiada de un intermediario 3A en donde P³ es un grupo de protección tal como, pero no limitado a, t-butilo, metilo, bencilo, fluorenilmetilo, alilo o metoxibencilo; seguido de una desprotección apropiada del grupo P².

- 20 En la etapa 3a, el intermediario 5A se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario 4A en donde R², R⁵, R⁶, s, m, y P³ son como se definió previamente con un intermediario 6A en donde R¹ y P¹ son como se definió anteriormente y en donde LG² es un grupo saliente seleccionado de, pero no limitado a, trifluorometanosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, yodo, bromo, y cloro, seguido por la desprotección del P³ utilizando un método apropiado. Alternativamente, el intermediario 5A se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario 4A con un

intermediario 6B en donde R^1 y P^1 son como se definió anteriormente, seguido por la desprotección del P^3 utilizando un método apropiado. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo la alquilación del intermediario 4A con el intermediario 6A utilizando una base tal como, pero no limitada a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N, N- diisopropil etilamina), piridina, o K_2CO_3 ; o condiciones de aminación reductiva del intermediario 4A con el intermediario 6B, bajo condiciones tales como hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción utilizando un reactivo reductor (por ejemplo, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$) en la presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o $Ti(i-PrO)_4$.

En la etapa 4a, el intermediario A se puede preparar mediante el acoplamiento de un intermediario 5A en donde P^1 , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , s y m son como se describió previamente con un intermediario 7A en donde A^1 , R^3 , y R^4 son como se describió previamente. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo, pero no limitados a, la conversión del intermediario 5A a una oxazolidina-2,5-diona correspondiente, utilizando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimidilo, la conversión del intermediario 5A a un haluro de ácido correspondiente, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del intermediario 5A a un anhídrido mixto correspondiente utilizando reactivos tales como $ClC(O)O$ -isobutilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo o trímero cíclico del anhídrido del ácido fosfónico (T3P), seguido por la reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el intermediario 7A en una presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropil etilamina) o K_2CO_3 . Alternativamente, el intermediario 5A se puede acoplar con el intermediario 7A utilizando reactivos de condensación de péptidos incluyendo, pero no limitados a, diciohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC HCl), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), o benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina.

El Esquema 2 ilustra la síntesis del Intermediario 5A. El intermediario 5A también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el Esquema 2, en donde BG, LG^1 , LG^2 , P^1 , P^3 , R^1 , R^2 , y m son como se definió previamente.



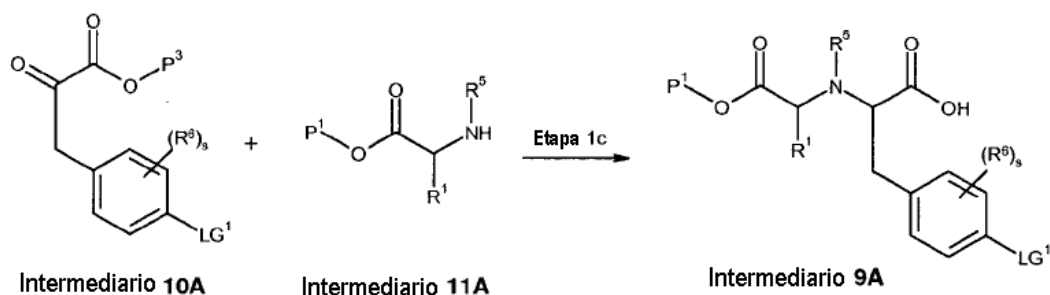
Esquema 2

En la etapa 1b, el intermediario 9A se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario 8A en donde LG^1 , R^5 , R^6 , s y P^3 se describen previamente con un intermediario 6A en donde R^1 , P^1 , y LG^2 son como se describió anteriormente, seguido por una desprotección apropiada del grupo protector P^3 . Alternativamente, los intermediarios 9A se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario 8A con un intermediario 6B en donde P^1 y R^1 son como se describió previamente, seguido por una desprotección apropiada del grupo protector P^3 . Métodos de reacción conocidos pueden aplicarse incluyendo la alquilación del intermediario 8A con el intermediario 6A utilizando una base tal como, pero no limitados a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropil etilamina), piridina, o K_2CO_3 , o condiciones de aminación reductiva del intermediario 8A con el intermediario 6B, bajo condiciones tales como la hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción utilizando un agente reductor (por ejemplo, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$) en la presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o $Ti(i-PrO)_4$.

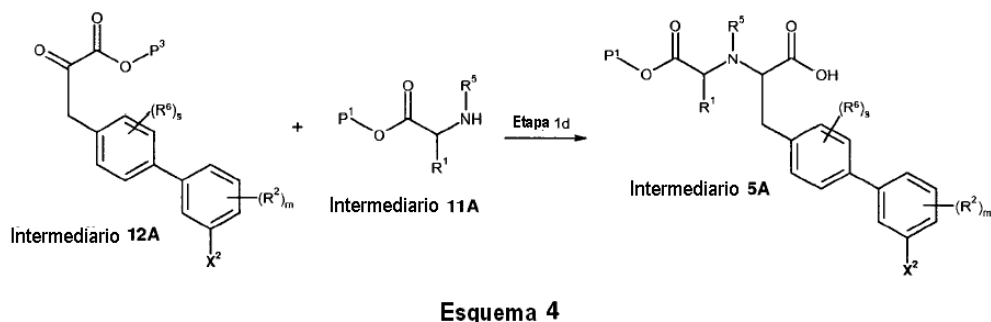
En la etapa 2b, el intermediario 5A se puede preparar por acoplamiento cruzado de un intermediario 9A en donde LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , R^1 y s con un intermediario 2A en donde BG, m, y R^2 son como se describió anteriormente. Métodos

de acoplamiento conocidos se pueden aplicar incluyendo acoplamiento de Suzuki-Miyaura del intermediario 9A con el intermediario 2A utilizando especies de paladio tal como, pero no limitados a, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), o Pd(OAc)₂ con un ligando de fosfina tal como PPh₃, dppf, PCy₃, o P(t-Bu)₃ y una base tal como, pero no limitada a, Na₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃, KF, CsF, NaO-*t*-Bu, o KO-*t*-Bu.

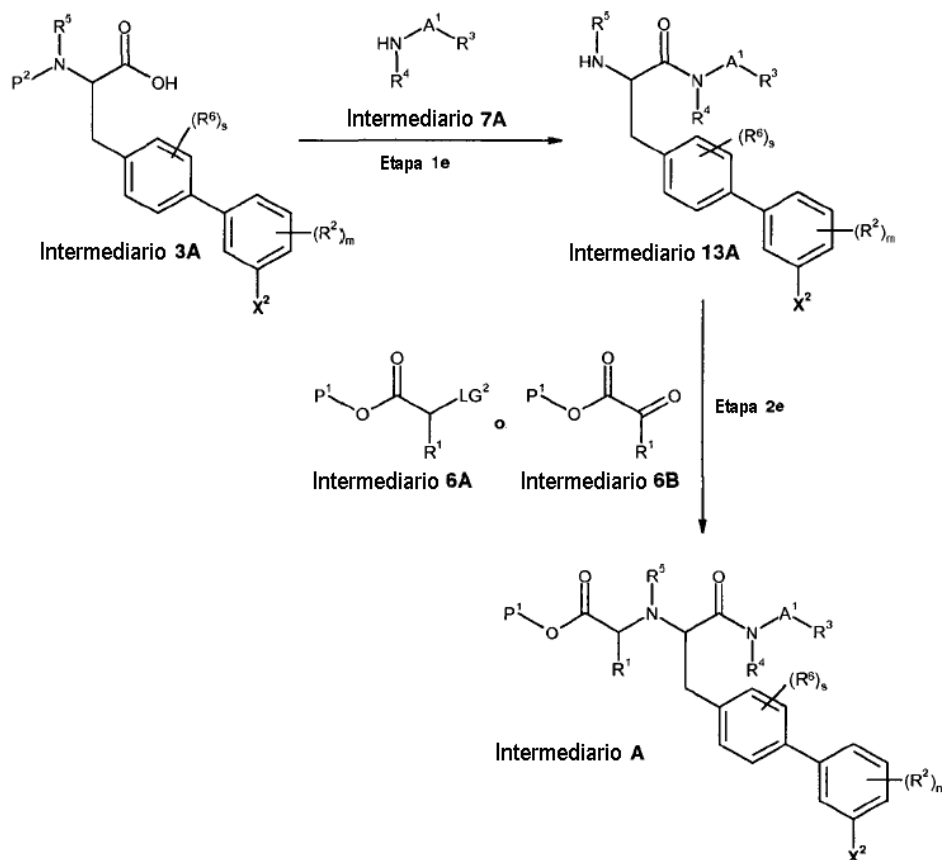
- 5 Los intermedios 9A también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento general descrito en el Esquema 3, en donde LG¹, P¹, P³, R⁵, R⁶, R¹ y s son como se describió previamente.



- 10 En la etapa 1c, el intermediario 9A se puede preparar por aminación reductiva del intermediario 10A en donde LG¹, R⁶, s y P³ son como describió previamente con el intermediario 11A en donde P¹, R⁵ y R¹ son como se describió previamente. Métodos de aminación reductiva conocidos pueden aplicarse incluyendo una condición tal como, pero no limitados a, hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a, NaBH₄, NaBH(OAc)₃, o NaBH₃CN en la presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o Ti(i-PrO)₄. El intermediario 10A se puede preparar de acuerdo con el procedimiento reportado. El ejemplo ilustrativo de esta química está delineado en WO 2006015885.
- 15 El intermediario 5A también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en el Esquema 4 en donde m, P¹, P³, R¹, y R² son como se describió previamente.



- 20 En la etapa 1d, el intermediario 5A se puede preparar por aminación reductiva del intermediario 12A en donde m, P³, R⁵, R⁶, s, m y R² son como se describió previamente con el intermediario 11A en donde P¹, R⁵ y R¹ son como se describió previamente. Métodos de aminación reductiva conocidos pueden aplicarse incluyendo una condición tal como, pero no limitada a, hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a, NaBH₄, NaBH(OAc)₃, o NaBH₃CN en la presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o Ti(i-PrO)₄. El intermediarios 12A se puede preparar de acuerdo con el procedimiento reportado. El ejemplo ilustrativo de esta química está delineado en WO 2006015885.
- 25 El intermediario A también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el Esquema 5 en donde A¹, LG², P¹, P², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s y m son como se describió previamente.

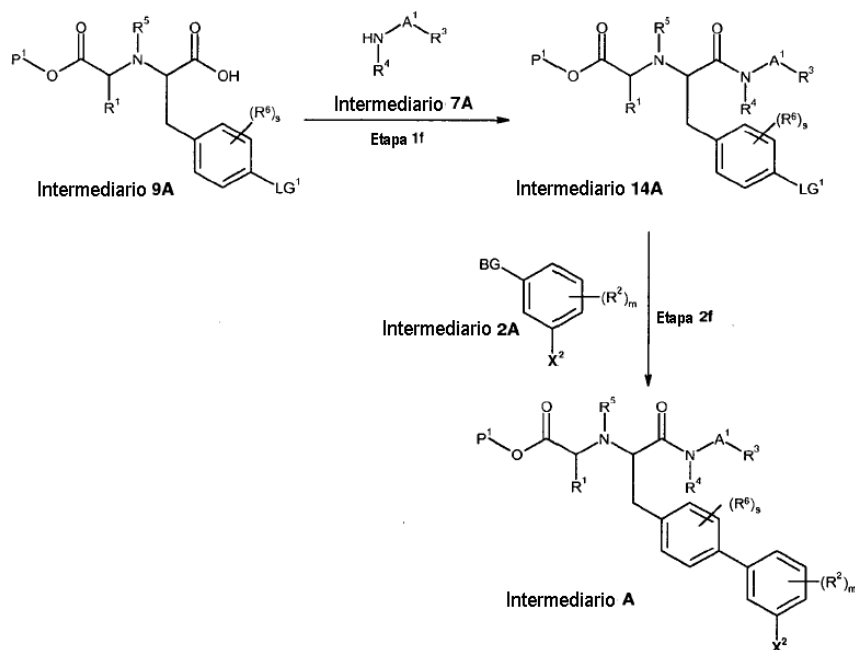


Esquema 5

En la etapa 1e, el intermediario 13A se puede preparar por acoplamiento de un intermediario 3A con un intermediario 7A. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo, pero no limitados a, la conversión del intermediario 3A a un oxazolidina-2,5-diona correspondiente, usando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroforniato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimidilo, la conversión del intermediario 3A a un haluro de ácido correspondiente, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del intermediario 3A a un anhídrido mixto correspondiente utilizando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, seguido por reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el intermediario 7A en una presencia o ausencia de una base tal como una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropil etilamina) o K_2CO_3 y una desprotección apropiada del grupo protector P^2 . Alternativamente, el intermediario 3A se puede acoplar con el intermediario 7A utilizando reactivos de condensación de péptidos incluyendo, pero no limitado a, dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (Py-BOP), o benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina seguido por una desprotección apropiada del grupo protector P^2 .

En la etapa 2e, el intermediario A se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario 13A, con un intermediario 6A en donde LG^2 es como se describió previamente. Alternativamente, los intermediarios A se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario 13A, con un intermediario 6B. Se pueden aplicar métodos de reacción conocidos incluyendo alquilación del intermediario 13A, con el intermediario 6A utilizando una base tal como, pero no limitada a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropil etilamina), piridina, o K_2CO_3 o aminación reductiva del intermediario 13A, con el intermediario 6B bajo una condición tal como, pero no limitada a, hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$ en la presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o $Ti(i-PrO)_4$.

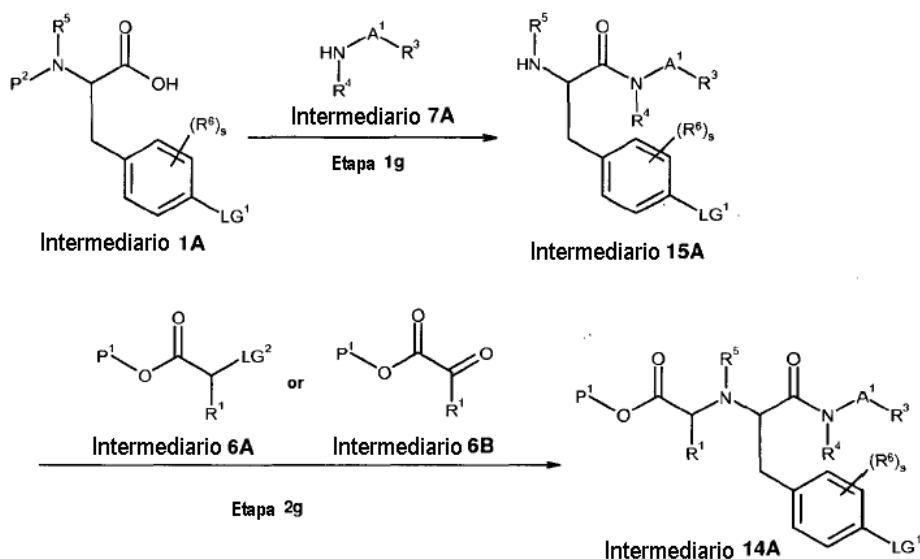
El intermedio A también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el Esquema 6 en donde A^1 , BG, LG^1 , P^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s y m son como se describió previamente.



En la etapa 1f, un intermediario 14A se puede preparar mediante el acoplamiento del intermediario 9A en donde LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , m , s y R^1 son como se describió previamente con un intermediario 7A. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo, pero no limitados a, la conversión del intermediario 9A a una oxazolidina-2,5-diona correspondiente, usando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimidilo, la conversión del intermediario 9A a un haluro de ácido correspondiente, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del intermediario 9A a un anhídrido mixto correspondiente utilizando reactivos tales como $ClC(O)O$ -isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, seguido por reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el intermediario 7A en una presencia o ausencia de una base tal como una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropil etilamina) o K_2CO_3 . Alternativamente, el intermediario 9A se puede acoplar con el intermediario 7A utilizando reactivos de condensación de péptidos incluyendo, pero no limitados a, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), o benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina.

En la etapa 2f, el intermediario A se puede preparar por acoplamiento cruzado de un intermediario 14A en donde A^1 , LG^1 , P^1 , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , m , s y R^4 son como se describió previamente con un intermediario 2A en donde R^2 , m , y BG son como se describió previamente. Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo acoplamiento de Suzuki-Miyaura del intermediario 14A con el intermediario 2A utilizando especies de paladio tal como, pero no limitados a, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, o $Pd(OAc)_2$ con un ligando de fosfina tal como PPh_3 , dppf, PCy_3 , o $P(t-Bu)_3$ y una base tal como, pero no limitada a, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF, CsF, NaO-t-Bu, o KO-t-Bu.

Los intermediarios 14A también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos descritos en el Esquema 7 en donde A^1 , LG^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s y m son como se describió previamente.



Esquema 7

En la etapa 1g, un intermediario 15A se puede preparar mediante el acoplamiento del intermediario 1A en donde P^2 , R^5 , R^6 , s y LG^1 son como se describió previamente con un intermediario 7A en donde A^1 , R^3 , y R^4 son como se describió previamente seguido por una desprotección apropiada del grupo protector P^2 . Se pueden aplicar métodos de acoplamiento conocidos incluyendo, pero no limitados a, la conversión del intermediario 1A a oxazolidina-2,5-diona correspondiente, usando reactivos tales como trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, o carbonato de disuccinimidilo, la conversión del intermediario 1A al correspondiente haluro de ácido, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del intermediario 1A al correspondiente a anhídrido mixto usando reactivos tales como $ClC(O)O$ -isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, seguido por la reacción de la oxazolidina-2,5-diona, el haluro de ácido, o el anhídrido mixto con el intermediario 7A en una presencia o ausencia de una base tal como una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropil etilamina) o K_2CO_3 . Alternativamente, el intermediario 1A se puede acoplar con el intermediario 7A utilizando reactivos de condensación de péptidos incluyendo, pero no limitado a, dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), o benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP) en presencia de o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o dimetilaminopiridina.

En la etapa 2g, el intermediario 14A se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario 15A en donde A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s y R^4 son como se definió previamente con un intermediario 6A en donde R^1 , P^1 , y LG^2 son como se definió previamente. Alternativamente, los intermediarios 14A se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario 15A en donde A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s y R^4 son como se definió previamente con un intermediario 6B en donde R^1 y P^1 son como se definió previamente. Se pueden aplicar métodos de reacción conocidos incluyendo alquilación del intermediario 15A con el intermediario 6A utilizando una base tal como, pero no limitada a, amina terciaria (por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropil etilamina), piridina, o K_2CO_3 o aminación reductiva del intermediario 15A con el intermediario 6B bajo una condición tal como, pero no limitada a, hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o reducción usando un reactivo tal como, pero no limitado a, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, o $NaBH_3CN$ en la presencia de o ausencia de un ácido tal como ácido acético, TFA, o $Ti(i-PrO)_4$.

La invención incluye además cualquier variante de los procesos presentes, en los cuales un producto intermediario obtenible en cualquier etapa del mismo se utiliza como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo o en el cual los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en el cual los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermedios también pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser formulada para rutas particulares de administración tales como

administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden hacerse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales inertes, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como adyuvantes tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores, etc.

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

- 5 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilen glicol; para tabletas también
- c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, si se desea
- 15 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las tabletas pueden ser bien recubiertas con una película o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y saborizables. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de aglomeración, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardamiento del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contienen adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación y recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente de 1-50%, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la rata para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para administración mediante un aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica en particular serán apropiados para aplicación dérmica. Son particularmente adecuados así para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la

técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

5 Tal como se utiliza aquí una aplicación tópica también puede ser pertinente a una aplicación de inhalación o intranasal. Pueden ser suministradas convenientemente en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersión de aerosol desde un contenedor presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

10 La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

15 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se empacan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidas en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de blíster, y paquetes de bandas.

20 La invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la rata a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de salinidad, etc.

25 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 propiedades moduladoras, por ejemplo, como se indica en pruebas in vitro e in vivo como se provee en las secciones siguientes y por lo tanto están indicados para la terapia.

30 Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, (diabética o no diabética) fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (FA), fibrosis cardiaca, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto del miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fracaso de la implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tal como depresión y condición psicótica tal como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y el síndrome del intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y llagas de presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabética y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

45 Así, como una realización adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad la cual se asocia con la actividad de endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, adecuadamente hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, fallo cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo renal, (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, diabetes tipo-2, y complicaciones de la diabetes y lo más adecuadamente cardiovasculares trastornos, tales como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema y fallo cardiaco congestivo.

55 Así, como una realización adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad la cual se puede tratar mediante la inhibición de la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11.

5 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención pueden estar en unidad de dosificación de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que se está tratando. Un médico, internista o veterinario de habilidad ordinaria pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

10 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención pueden estar en una unidad de dosificación de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que está siendo tratada. Un médico, internista o veterinario de habilidad ordinaria pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

20 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea por vía entérica, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente concentraciones de 10^{-3} molares y 10^{-9} molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

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

30 En particular, la inhibición *in vitro* de la endopeptidasa neutra humana recombinante (NEP, EC 3.4.24.11) se puede determinar como sigue:

35 La endopeptidasa neutra humana recombinante (expresada en células de insecto y purificada utilizando métodos estándar, concentración final 7 pM) es pre-incubada con los compuestos de prueba a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador de fosfato de sodio 10 mM a pH 7.4, que contiene NaCl 150 mM y CHAPS al 0.05% (p/v). La reacción enzimática es iniciada mediante la adición de un sustrato péptido sintético Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH a una concentración final de 0.7 mM. La hidrólisis del sustrato conduce a un incremento del tiempo de vida de fluorescencia (FLT) de PT14 medido por los medios de un lector de FLT como se describe por Doering et al. (2009). El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática se determinó después de 1 hora (t = 60 min) de incubación a temperatura ambiente. Los valores de IC₅₀, correspondientes a la concentración de inhibidor que muestra la reducción de 50% de los valores de FLT medidos en ausencia de inhibidor, se calculan a partir de la gráfica de porcentaje de inhibición vs. la concentración de inhibidor usando software de análisis de regresión no lineal.

45 Usando el ensayo de prueba (como se describió anteriormente) compuestos de la invención mostraron eficacia inhibidora de acuerdo con la Tabla 1, provista *infra*.

Tabla 1 Actividad inhibidora de los compuestos

Compuestos: Ejemplo #	NEP Humano IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 3-1	0.09
Ejemplo 3-2	0.3
Ejemplo 3-5	2.4
Ejemplo 3-8	91

(continuación)

Compuestos: Ejemplo #	NEP Humano IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 3-10	0.2
Ejemplo 3-11	0.2

5 El compuesto de la presente invención se puede administrar bien sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

10 En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

Productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente terapéutico juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula II o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente terapéutico en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

15 En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

20 En una realización, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un contenedor, una botella dividida, o paquete de lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es un paquete de blíster, como típicamente utilizado para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

25 El kit de la invención puede ser utilizado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

30 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico puede ser manufacturado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro terapéutico pueden ser llevado juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro terapéutico agente); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) por el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. Por consiguiente, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el medicamento es preparado para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 actividad, en donde el medicamento es administrado con un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

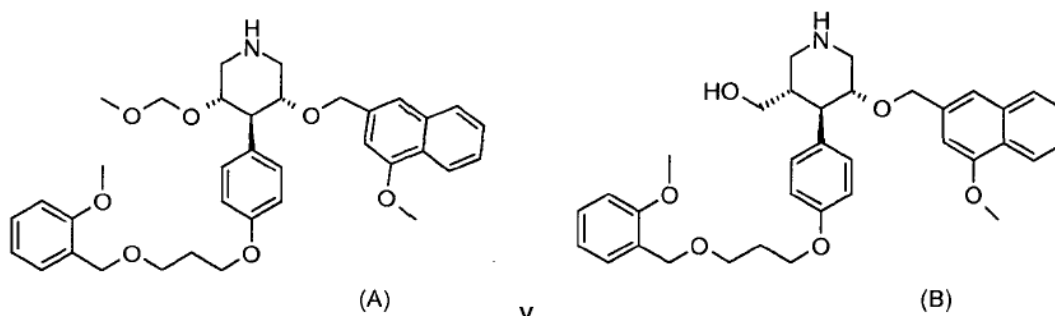
40 La invención también provee un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son preparados para administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde otro agente terapéutico es preparado para administración con un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también provee un compuesto de fórmula III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son administrados con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el otro agente terapéutico es administrado con un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también provee el uso de un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de:

- 10 En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, un bloqueador de receptor de angiotensina (ARB, antagonista del receptor de angiotensina II), enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador de los canales de calcio (CCB), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente anti-diabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, un inhibidores de la aldosterona sintasa (ASI), un inhibidor de CETP y un inhibidor tipo 5 de fosfodiesterasa (PDE5).
- 15 El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye coadministración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas III-IV o un compuesto descrito de otro modo aquí) con el segundo agente o tratamiento, con el segundo agente o tratamiento, la administración del compuesto de la invención primeramente, seguido por el segundo agente o tratamiento y administración del segundo agente o tratamiento primeramente, seguido por el compuesto de la invención.
- 20 El término "segundo agente" incluye cualquier agente el cual es conocido en la técnica a tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito aquí, por ejemplo un trastorno o enfermedad sensible a la inhibición de la endopeptidasa neutra, tal como por ejemplo, hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de la implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica, tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y llagas de presión), choque séptico, la modulación de la secreción de ácido gástrico, el tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes y la aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.
- 30 Ejemplos de segundos agentes incluyen inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de los canales de calcio (CCB), antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, diuréticos, imitadores de ApoA-I, agentes antidiabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de los receptores de aldosterona, bloqueadores de los receptores de endotelina, inhibidores de la aldosterona sintasa (ASI) y los inhibidores de CETP.
- 45 El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también llamado inhibidores de la reductasa beta-hidroxi-beta-metilglutaril-coenzima-A) incluye agentes activos que pueden ser utilizados para reducir los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre. Por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fludostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 El término "inhibidor de la ACE" (también llamado inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I a angiotensina II. Tales compuestos pueden ser utilizados para la regulación de la presión arterial y para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo. Los ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 55 El término "antagonista de la endotelina" incluye bosentan (cf. EP 526708 A), tezosentan (cfr. WO 96/19459), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de la renina" incluye ditequiren (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimeteletoxi)carbonil]-L-proli I-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[[2-piridinilmetil]amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlaquiren (nombre químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-meteletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); Alisquiren (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimeteletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zanquiren (nombre químico: [1S-[1R*(R*(R*)),2S*,3R*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolpropanamida), o, sales de clorhidrato de los mismos, o, SPP630, SPP635 y SPP800 como el desarrollado por Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de Fórmula (A) y (B):



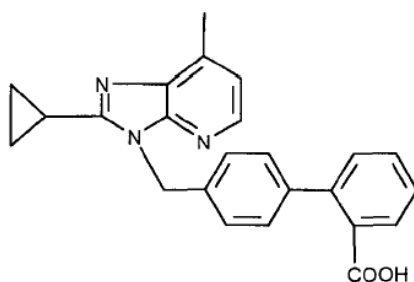
10

o, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

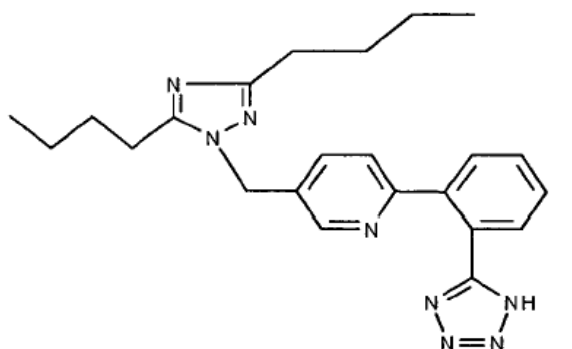
El término "alisquiren", si no se define específicamente, debe entenderse como la base libre y una sal de la misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, lo más preferiblemente una sal de hemifumarato de la misma.

15 Se entiende que un antagonista del receptor II de la angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que se enlaza al subtipo del receptor AT₁ del receptor de la angiotensina II pero no da como resultado la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden emplearse, por ejemplo, como hipertensivos para el tratamiento de fallo cardiaco congestivo.

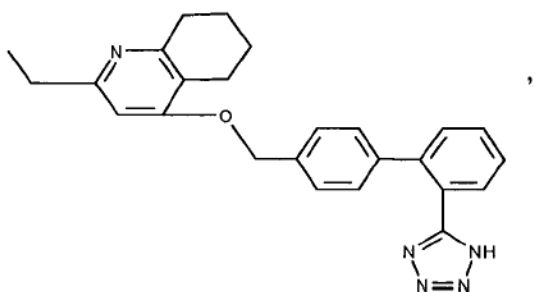
20 La clase de antagonistas de receptor de AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, prefiriéndose esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo consistente de valsartán, losartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula



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



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



o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

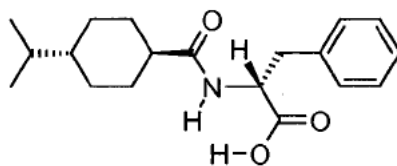
- 5 Antagonista del receptor AT_1 preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, siendo los más preferidos el valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El término "bloqueador de los canales de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHP) y no DHP (por ejemplo, CCB del tipo diltiazem y del tipo verapamilo). Los ejemplos incluyen amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un representante de no DHP seleccionado del grupo consistente de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los CCB pueden utilizarse como fármacos antihipertensivos, antiangina pectoris, o antiarrítmicos.

El término "diurético" incluye derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clortalidón).

- 15 El término "imitador de ApoA-I" incluye péptidos D4F (por ejemplo, fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)

20 El término "agente antidiabético" incluye potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina a partir de células β -pancreáticas. Los ejemplos incluyen derivados de biguanida (por ejemplo, metformina), sulfonilureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-bencenosulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y tolulciclámida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196 222 y EP 526 171) de la fórmula



); repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil}benzoico] (cf. EP 589874, EP 147850 A2, en particular el Ejemplo 11 en la página 61, y EP 207331 A¹); el dihidrato de (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinylcarbonil)-propionato de calcio (por ejemplo mitoglinida (cf. EP 507534)); y glimepirida (cf. EP 31058). Ejemplos adicionales incluyen inhibidores de DPP-IV, agonistas GLP-1 y GLP-1.

- 5 El DPP-IV es responsable por la inactivación de GLP-1. Más particularmente, el DPP-IV genera un antagonista del receptor GLP-1 y por lo tanto acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. El GLP-1 es un estimulador principal de la secreción de insulina pancreática y tiene efectos beneficiosos directos sobre la disposición de la glucosa.

10 El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV están en cada caso divulgados de manera genérica y específica, por ejemplo en WO 98/19998, DE 196 16 486 A¹, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que se divulgan específicamente en el Ejemplo 3 de WO 98/19998 y el Ejemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

- 15 El GLP-1 es una proteína insulínica la cual es descrita, por ejemplo, por W.E. Schmidt et al. en Diabetologia, 28, 1985, 704-707 y en US 5,705,483.

20 El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que se divulgan en particular en US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov et al en J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Ejemplos adicionales incluyen GLP-1 (7-37), en cuyo compuesto la funcionalidad amida terminal en carboxi de la Arg³⁶ es desplazada con GLY en la posición 37 de la molécula de GLP-1 (7-36)NH₂ y variantes y análogos de la misma incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetilo LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. Se da preferencia especial también al análogo exendín-4 del agonista de GLP, descrito por Greig et al in Diabetologia 1999, 42, 45-50.

25 También son incluidos en la definición de "agente anti-diabético" intensificadores de la sensibilidad de insulina, que restauran la función del receptor de insulina deteriorado para reducir la resistencia a la insulina y por lo tanto mejorar la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen derivados de tiazolidinadiona hipoglucémico (por ejemplo, glitazona, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]}bencil]-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naphthylsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]bencil}-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-{4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil}-tiazolidin-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]metil]tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-yl]metil]-tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP²97)).

45 Agentes antidiabéticos adicionales incluyen, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, tales como inhibidores de las proteína tirosina fosfatasa (PTPasas), compuestos imitadores de moléculas no pequeñas antidiabéticas e inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen sobre la producción de glucosa hepática desregulada, tales como los inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores del piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), inhibidores del vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas del receptor X retinoide (RXR); agonistas de Beta-3 AR; agonistas de proteínas no acopladoras (UCP); agonistas de PPARγ no glitazona; agonistas duales PPARα/PPARγ; compuestos antidiabético que contienen vanadio; hormonas de incretina, tales como agonistas de péptido-1 (GLP-1) y GLP¹ similares al glucagón; antagonistas del receptor de imidazolina de células beta; miglitol; y antagonistas α₂-adrenérgicos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 55 Se entiende que un inhibidor de la sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que tiene la propiedad de inhibir la producción de aldosterona. La aldosterona sintasa (CYP¹ B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza la última etapa de la producción de aldosterona en el

córtex adrenal, esto es, la conversión de la 11-desoxicorticosterona a aldosterona. La inhibición de la producción de aldosterona con los así llamados inhibidores de aldosterona sintasa se sabe que es una variante exitosa para el tratamiento de hipocalcemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fibrilación atrial o fallo renal. Tal actividad de inhibición de la aldosterona sintasa se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, US 2007/0049616).

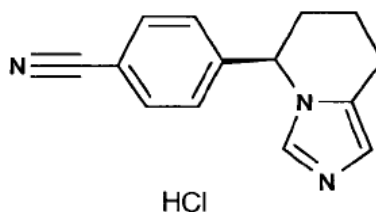
5

La clase de los inhibidores de la aldosterona sintasa comprende tanto inhibidores de la aldosterona sintasa esteroideas y no esteroideas, siendo esta última la más preferida.

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

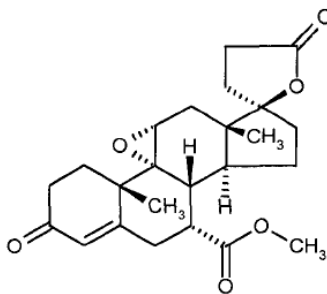
10 La clase de los inhibidores de aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de aromatasas no esteroideas anastrozol, fadrozol (incluyendo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

15 El inhibidor de aldosterona sintasa no esteroidea más preferido es el (+)-enantiómero del clorhidrato de fadrozol (patentes de los Estados Unidos 4617307 y 4889861) de fórmula



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

Un antagonista de la aldosterona esteroidea preferido es eplerenona (cf. EP 122232 A) de la fórmula



20

o Espironolactona; o, en cada caso, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Inhibidores de la aldosterona sintasa útiles en dicha combinación son compuestos y análogos divulgados de manera genérica y específica, por ejemplo, en la US2007/0049616, en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud como referencia a esta publicación. Inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzonitrilo; (4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; butil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 2-isopropoxietil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metilbenzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-Fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo; *cis*-3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazol[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]azepin-5-

35

il)bifenil-3-carbonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) del mismo; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término inhibidores de la aldosterona sintasa también incluyen compuestos y análogos divulgados en WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Adicionalmente inhibidores de la aldosterona sintasa también incluyen compuestos y análogos divulgados en las solicitudes de Patente de los Estados Unidos US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en las solicitudes PCT WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 y en la solicitud de patente Europea EP 1886695. Inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación 8-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-fluorobenzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2,6-difluorobenzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)ftalonitrilo; 4-(8-(4-Cianofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)naftalen-1-carbonitrilo; 8-[4-(1 H-Tetrazol-5-il)fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina como el desarrollado por Speedel o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) del mismo; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "bloqueador del receptor de endotelina" incluye bosentan.

El término "inhibidor de la CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína colesteril éster de transferencia (CETP) de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición de CETP es determinada fácilmente por las personas experimentadas en la técnica de acuerdo con pruebas estándar (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343). Los ejemplos incluyen compuestos divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 6,140,343 y la Patente de los Estados Unidos No. 6,197,786 (por ejemplo, etil éster del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (torcetrapib); compuestos divulgados en la Patente de Los Estados Unidos No. 6,723,752 (por ejemplo, (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos divulgados en la solicitud de patente de los Estados Unidos Ser. No. 10/807, 838; derivados de polipéptidos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 5,512,548; derivados de rosenonolactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterilo divulgados en J. Antibiot, 49(8): 815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Adicionalmente, los inhibidores de la CETP también incluyen aquellos divulgados en WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

Un inhibidor de PDE5 preferido es Sildenafil.

El segundo agente de interés particular incluye los antagonistas de la Endotelina, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, agentes antidiabéticos tales como inhibidores de DPPIV, e inhibidores de la aldosterona sintasa.

En una realización, la invención provee una combinación, en particular, una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula III o IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de los canales de calcio (CCB), antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, diuréticos, imitadores de ApoA-I, agentes antidiabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores del receptor de aldosterona, bloqueadores de los receptores de endotelina, inhibidores de la aldosterona sintasa (ASI) y los inhibidores de la CETP.

En una realización, la invención provee un compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 en un sujeto.

En una realización, la invención provee el compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto asociado con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.

En una realización, la invención provee el compuesto de fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto asociado con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, fallo cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética,

- síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (infertilidad, especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de la implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica, tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y llagas de presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.
- 5 En una realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula III o IV, para uso como un medicamento.
- 10 En una realización, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula III o IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto asociado con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11.
- 20 En una realización, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula III o IV, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto que se caracteriza por una actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde dicho trastorno o enfermedad es en particular seleccionado de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (infertilidad, especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de la implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica, tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y llagas de presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.
- 35 En una realización, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula III o IV, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por una actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el trastorno o enfermedad se selecciona de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (infertilidad, especialmente masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de la implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica, tales como demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), cicatrización de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas y llagas de presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.
- 50 Ejemplificación de la invención:

5 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente Hg 15 mm y Hg 100 mm (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Todos los materiales de partida, los bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

10 Ejemplificación de la invención:

Abreviaturas:

br: ancho	bs: singlete ancho
Ac: Acetilo	Atm: atmósfera
Aq: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Boc: tert-butoxicarbonilo
d: doblete	dd: doblete de dobletes
DCM: diclorometano	DME: 1,4-dimetoxietano
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
DAD: detector de arreglo de diodos	DTT: ditiotreitól
EDTA: ácido etilendiamino tetraacético	ESI: ionización por electroaspersión
Et y EtOAc: etilo y acetato de etilo	
HATU: <i>O</i> -(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio exafluorofosfato	HOBt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC: Cromatografía líquida de alta presión HPLC-RT: Tiempo de retención - cromatografía líquida de alta presión	LC y LCMS: Cromatografía líquida y cromatográfica líquida y espectrometría de masas
H: Horas	IR: Infrarrojo
MeOH: metanol	MS: espectrometría de masas
m: multiplete	min: minutos
Me: metilo	m/z: relación de masa a carga
M y mM: Molar y milimoles	Mg: miligramo
n.d.: no determinado	NMR: resonancia magnética nuclear
PMBCl: cloruro de para-metoxibencilo	Pr y iPr: propilo e isopropilo
ppm: partes por millón	Pd/C: Paladio sobre Carbono
Ph: Fenilo	q: quarteto

RP: fase reversa	RT: temperatura ambiente
s: singlete	t: triplete
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahidrofurano
TLC: cromatografía de capa fina	tBu: tert-butilo
μL, mL y L: microlitro, mililitro y litro	Tris·HCl: clorhidrato de aminotris(hidroximetil)metano
wt: peso	UV: ultravioleta

5 Los siguientes ejemplos están destinados para ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente Hg 15 mm y Hg 100 mm (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

10 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para un experto normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

15 Se ha encontrado que los compuestos en los ejemplos 3-1 y 3-2 a 3-15 tienen valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0.001 nM a aproximadamente 10,000 nM para la NEP.

Las condiciones para la medición de los tiempos de retención son como sigue:

Condición A de HPLC:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 μm x 33 mm x 3.0 mm a 40°C.

Rata de flujo: 2 mL/min

20 Fase móvil: A) Formiato de amonio 0.5 mM en H₂O B) 50%MeOH in CH₃CN

Gradiente: gradiente lineal de B al 5% a B al 95% en 2 min

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

Condición B de HPLC:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 μm x 33 mm x 3.0 mm a 40°C.

25 Rata de flujo: 2 mL/min

Fase móvil: A) ácido fórmico al 0.1% en H₂O; B) MeOH al 50% en CH₃CN

Gradiente: gradiente lineal de B al 5% a B al 95% en 2 min

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

Condición C de HPLC:

30 Columna: INERTSIL C8-3, 3 μm x 33 mm x 3.0 mm a 40°C.

Rata de flujo: 2 mL/min

Fase móvil: A) Formiato de amonio 0.5 mM en H₂O B) MeOH al 50% en CH₃CN

Gradiente: gradiente lineal de B al 40% a B al 95% en 2 min

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

Condición D de HPLC:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 μm x 33 mm x 3.0 mm a 40°C.

5 Rata de flujo: 2 mL/min

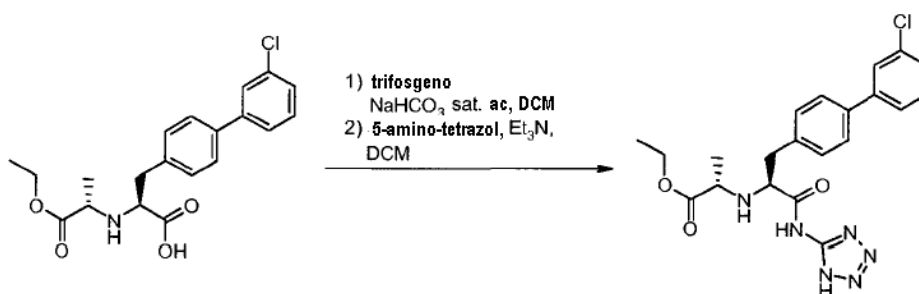
Fase móvil: A) ácido fórmico al 0.1% en H₂O; B) MeOH al 50% en CH₃CN

Gradiente: gradiente lineal de B al 40% a B al 95% B en 2 min

Detección: DAD-UV a 210-400 nm

10 La estereoquímica relativa se determinó utilizando dos RMN dimensionales. Bajo las condiciones de reacción, no se espera la racemización del estereocentro que porta el grupo bis-fenilmetilo. Por lo tanto la estereoquímica absoluta se determinó con base en la estereoquímica relativa y la estereoquímica del centro que porta el grupo bisfenilmetilo.

Ejemplo 1-1: Síntesis de etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoi)-etilamino]-propiónico



15 A una suspensión de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (4.0 g, 10.84 mmol) en diclorometano (60 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL) se agregó trifosgeno (1.90 g, 6.39 mmoles). Después de agitar vigorosamente durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se concentró parcialmente bajo presión reducida. El exceso de trifosgeno se detuvo mediante la adición de NaHCO₃ saturado acuoso y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄

20 y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 mL). A la mezcla se le agregó trietilamina (1.93 mL, 13.8 mmol) y 5-amino-1 H-tetrazol (1.18 g, 13.84 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: MeOH al 10% en diclorometano) para dar una mezcla del producto isómero trans deseado y el isómero cis. El material obtenido se recrystalizó a partir de CH₃CN tres veces para dar etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1-H-tetrazol-5-ilcarbamoi)-etilamino]-propiónico (3.92g).

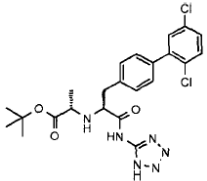
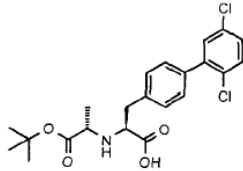
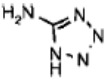
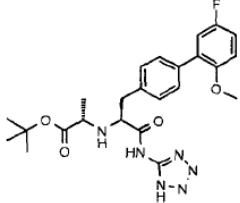
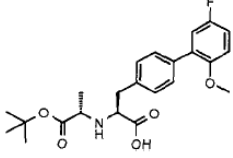
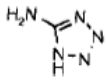
25 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.89 (dd, 1H, J = 8.1, 13.7 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 5.8, 14.0 Hz), 3.27-3.36 (m, 1 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 4.01 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1 H), 7.47 (dd, 1 H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69 (dd, 1 H, J = 1.8, 1.8 Hz); MS: m/z (MH⁺) 443; HRMS: calculado para C₂₂H₂₃ClN₆O₃ (M)⁺ 442.1, encontrado 442.1; EA: Calculado para C₂₁H₂₃ClN₆O₃: C, 56.95; H, 5.23; N, 18.97. Encontrado: C, 56.88; H, 5.07; N, 19.1.

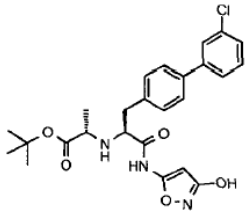
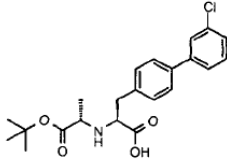
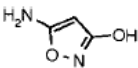
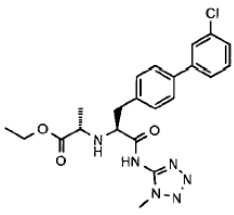
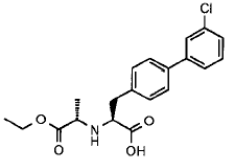

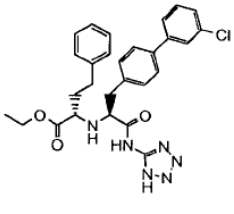
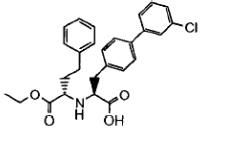
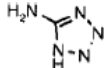
30

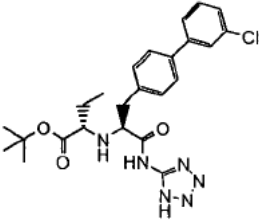
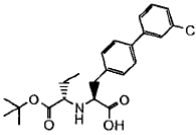
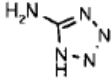
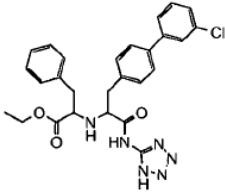
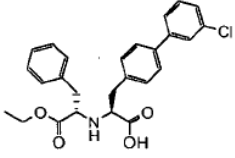
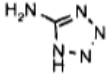
Tiempo de retención de HPLC quiral = 9.26 min. [Condición: Daicel CHIRALCEL OJ-H 4.6x100mm); rata de flujo= 1ml/min.; eluyente: EtOH al 20% (con TFA al 0.1%) en heptano].

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando un procedimiento similar al ejemplo 1-1 con los intermediarios apropiados:

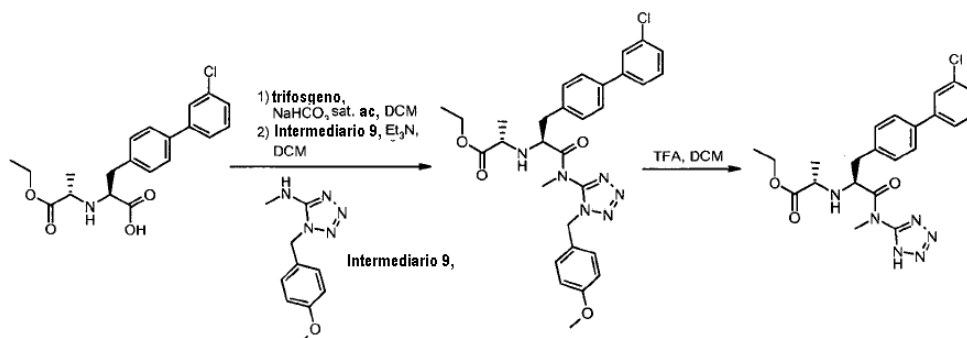
35

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-2	 <p>tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxicarbonil-etilamino]-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-yl)-propiónico</p> <p>y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1.38 min (C)	505
Ejemplo 1-3	 <p>tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(5'-Fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-ylcarbamoyl)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxicarbonil-etilamino]-3-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-yl)-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>-amino-1H-tetrazol</p>	1.27 min (C)	485

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-4	 <p>tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxicarbonil-etilamino]-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>5-amino-isoxazol-3-ol</p>	1.48 min (C)	486
Ejemplo 1-5	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-3-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-2-[(S)-1-etoxicarbonil-etilamino]-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>1-metil-1H-tetrazol-5-ilamina</p>	1.12 min (C)	457
Ejemplo 1-6	 <p>etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-4-fenil-butírico</p>	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-chlorobifenil-4-il)-etilamino]-4-fenil-butírico</p> <p>Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1.47 min. (C)	533.4

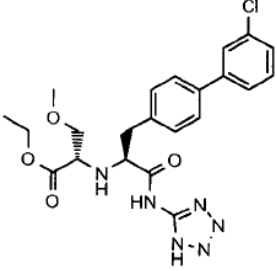
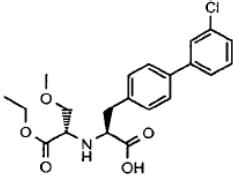

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-7	 <p>tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-etilamino]-butírico</p>	 <p>tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-1-Carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etilamino]-butírico</p> <p>Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1.27 (C)	485
Ejemplo 1-8	 <p>Etil éster del ácido 2-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-etilamino]-3-fenil-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-3-(3'-Chlorobifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-fenil-etilamino)-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1.31 (C)	519

Experimento 1-9. Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoyl]-etilamino]-propiónico

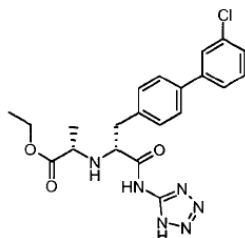


- 5 A una suspensión de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (225 mg, 0.599 mmol) en diclorometano (4 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (1 mL) se agregó trifosgeno (178 mg, 0.599 mmol). Después de agitar vigorosamente durante 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se concentró parcialmente bajo presión reducida. El exceso de trifosgeno se detuvo mediante la adición de NaHCO₃ saturado acuoso y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL). A la mezcla se agregó trietilamina (0.167 mL, 1.197 mmol) y [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (197 mg, 0.898 mmol) y se agitó a 45°C durante la noche. Se agregaron trietilamina adicional (0.167 mL, 1.197 mmol) y [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (197 mg, 0.898 mmol) y se agitó a 45°C durante 30 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (eluyente: MeOH al 10% en DCM) para dar etil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil]-etilamino)-propiónico (261 mg). MS: *m/z* (MH⁺) 577; Tiempo de retención de HPLC 1.36 min (condición C de HPLC).
- 10
- 15 A continuación, se disolvió etil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[[1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-carbamoil]-etilamino)-propiónico (260 mg, 0.451 mmol) en TFA (5 mL) y DCM (5 mL) y se agitó a 50°C durante 12 horas y a 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar etil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino)-propiónico (120 mg). MS: *m/z* (MH⁺) 457; tiempo de retención de HPLC 0.95 min (condición C de HPLC).
- 20 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando un procedimiento similar como el ejemplo 1-1 con intermediarios apropiados:

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-10	<p>Etil éster del ácido (S)-3-benciloxi-2-((S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil)-etilamino)-propiónico</p>	<p>Ácido (S)-2-((S)-2-benciloxi-1-etoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico</p> <p>Y</p> <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1.31 min (C)	549

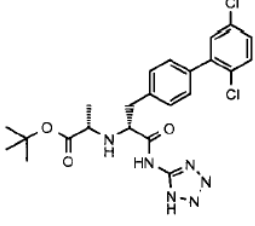
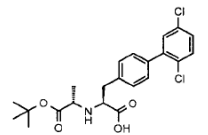

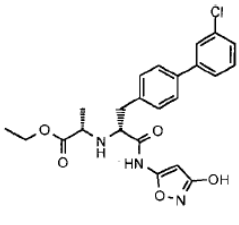
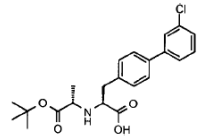
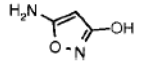
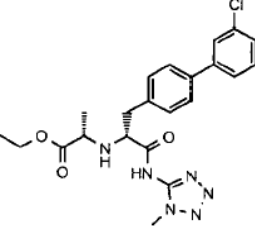
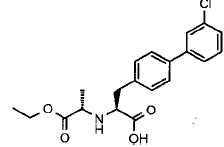

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 1-11	 <p>Etil éster del ácido S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-[(S)-1-etoxicarbonil-2-metoxi-etilamino]-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1.29 min (A)	471

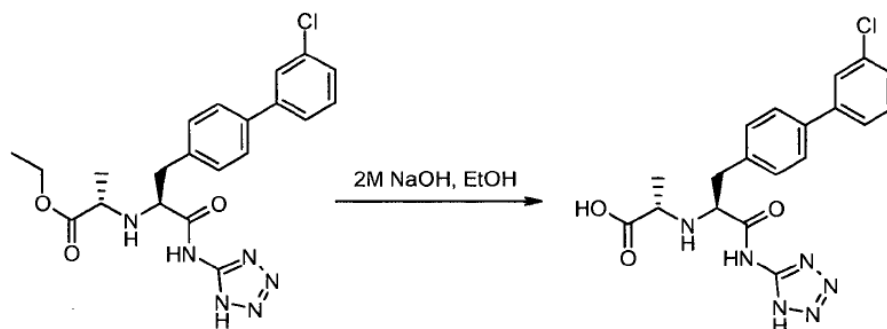
Ejemplo 2-1: etil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico



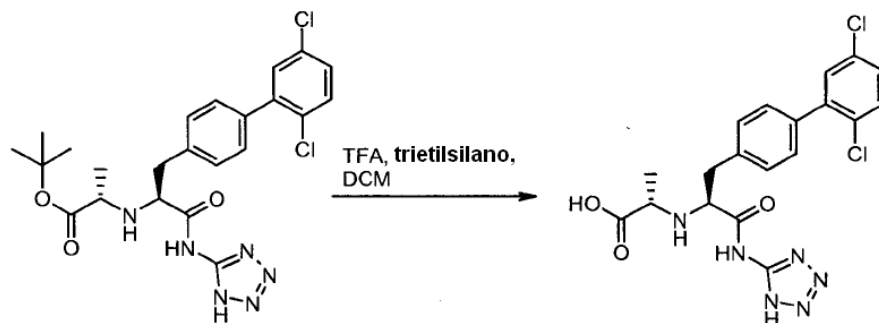
- 5 El isómero cis obtenido del procedimiento descrito en el Ejemplo 1-1 se aisló por HPLC en fase reversa (columna C-18 Sunfire, TFA al 0.1% en H₂O/CH₃CN) para proveer etil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico; ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.07 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 2.88 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 13.6 Hz), 3.04 (dd, 1 H, *J* = 6.1, 13.6 Hz), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.69-3.78 (m, 1 H), 3.87-4.03 (m, 2H), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.37-7.42 (m, 1 H), 7.47 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1 H); MS: *m/z* (MH⁺) 443.

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando un procedimiento similar como el ejemplo 1-1 y 2-1 con los intermediarios apropiados:

Ejemplo #	Producto	Intermediarios	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 2-2	 <p>Tert-butil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxicarbonyl-etilamino]-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>5-amino-1H-tetrazol</p>	1.38 min (C)	505
Ejemplo 2-3	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoyl)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-1-tert-Butoxicarbonyl-etilamino]-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>5-amino-isoxazol-3-ol</p>	1.46 min (C)	486
Ejemplo 2-4	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoyl)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Ácido (S)-3-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-2-[(S)-1-etoxicarbonyl-etilamino]-propiónico</p> <p>Y</p>  <p>1-metil-1H-tetrazol-5-ilamina</p>	1.16 min (C)	457

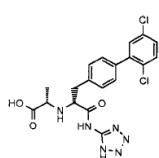
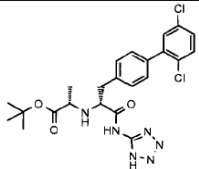
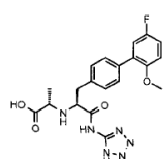
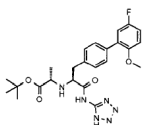
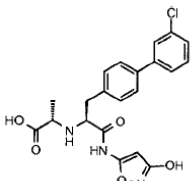
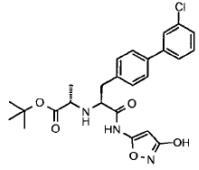
Ejemplo 3-1: Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico

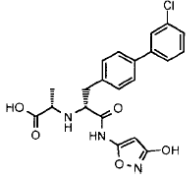
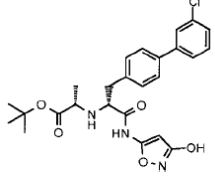
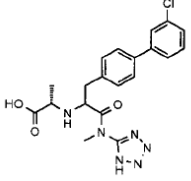
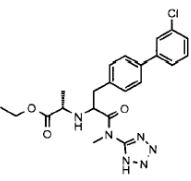
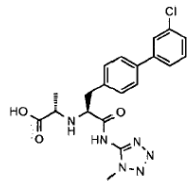
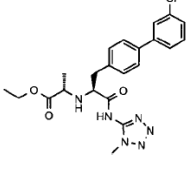
5 Se trató etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (100 mg, 0.226 mmol) con NaOH acuoso 2M (2 mL) y EtOH (0.5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M para ajustar el pH 1. El precipitado resultante se recogió por filtración. El material obtenido se cristalizó de EtOH para dar ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (94mg). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J = 7.3, 13.7 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 6.3, 13.6 Hz), 3.26 (dd, 1 H, J = 7.1, 13.9 Hz), 3.81 (dd, 1 H, J = 6.9, 6.9 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 1 H), 7.47 (dd, 1 H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 1.8, 1.8 Hz), 15.9 (bs, 1 H); MS: m/z (MH⁺) 415; HRMS: calculado para C₁₉H₁₉ClN₆O₃ (M)⁺ 414.1, encontrado 414.1 Tiempo de retención de HPLC quiral = 13.17 min. [Condición: Daicel CHIRALPAK IA 4.6x100mm); rata de flujo= 1ml/min.; eluyente: EtOH al 20% (con TFA al 0.1%) en heptano].

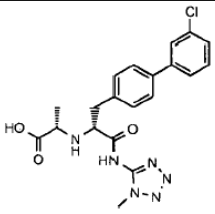
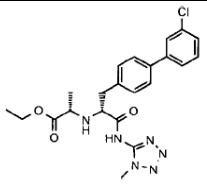
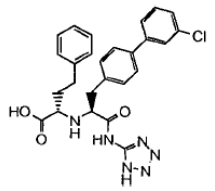
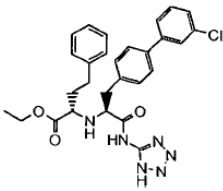
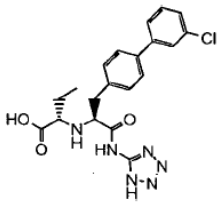
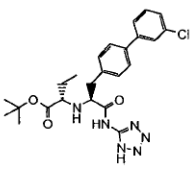
Ejemplo ácido 3-2: (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico

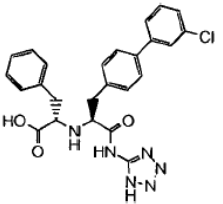
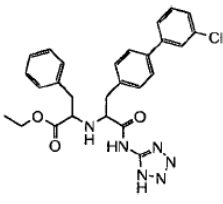
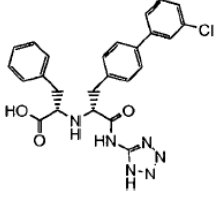
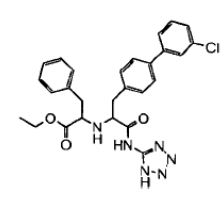
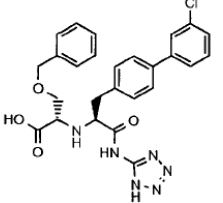
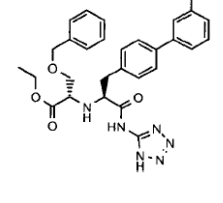
15 A una solución de tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (103 mg, 0.204 mmol) en DCM (2 mL) se agregaron TFA (1 mL) y trietilsilano (0.098 mL, 0.611 mmol). Después de agitar durante 8 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa (Columna C-18 Sunfire, eluyente: TFA al 0.1% en H₂O/CH₃CN) para dar ácido (S)-2-[(S)-2-(2',5'-dichlorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆+TFA-d) δ 1.49 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 7.6, 13.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 7.1, 14.2 Hz), 4.13 (dd, 1 H, J = 7.1, 14.0 Hz), 4.62 (dd, 1 H, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, J = 4.3 Hz), 7.48 (dd, 1 H, J = 2.5, 8.6 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 14.89 (bs, 1 H); Tiempo de retención de HPLC 1.25 minutos (condición A); MS: m/z (MH⁺) 449.

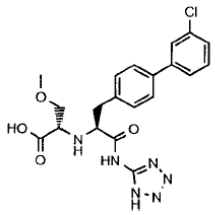
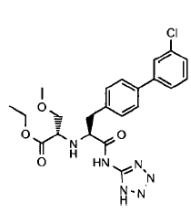
25 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando un procedimiento similar como el ejemplo 3-1 o 3-2 con el material de partida y las condiciones apropiadas:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-3	 <p>Ácido (S)-2-[(R)-2-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Tert-butil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	TFA, trietilsilano, DCM, Temperatura ambiente	1.30 min. (A)	449
Ejemplo 3-4	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(5'-Fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(5'-Fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	TFA, trietilsilano, DCM, Temperatura ambiente	1.19 min. (A)	429
Ejemplo 3-5	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	TFA, trietilsilano, DCM, Temperatura ambiente	1.30 min. (A)	430

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-6	 <p>Ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Tert-butil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	TFA, triethylsilano, DCM, Temperatura ambiente	1.40 min. (A)	430
Ejemplo 3-7	 <p>Ácido (S)-2-{2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino}-propiónico</p>	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-{2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-[metil-(1H-tetrazol-5-il)-carbamoil]-etilamino}-propiónico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	1.16 min. (A)	429
Ejemplo 3-8	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	1.38 min. (A)	429

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-9	 <p>Ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	1.43 min. (A)	429
Ejemplo 3-10	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-4-fenil-butírico</p>	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-4-fenil-butírico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	0.82 min. (C)	505
Ejemplo 3-11	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-butírico</p>	 <p>Tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-butírico</p>	TFA, DCM, Temperatura ambiente	0.42 min. (C)	429

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-12	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-(S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenil-propiónico</p>	 <p>Etil éster del ácido 2-[2-(3'-Chlorobifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenil-propiónico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	1.25 min. (A)	491
Ejemplo 3-13	 <p>Ácido (S)-2-[(R)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenil-propiónico</p>	 <p>Etil éster del ácido 2-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1 H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-fenil-propiónico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	1.28 min. (A)	491
Ejemplo 3-14	 <p>Ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-chlorobifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	 <p>Etil éster del ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	1.35 min. (A)	521

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-15	 <p>Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propiónico</p>	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propiónico</p>	NaOH acuoso 2M, EtOH, Temperatura ambiente	0.93 min. (A)	445

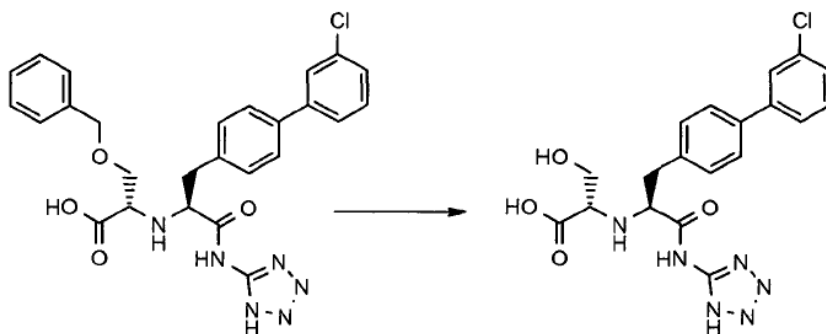
- 5 **Ejemplo 3-3:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆+TFA-*d*) δ 1.48 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 3.27 (dd, 1H, *J* = 8.8, 13.1 Hz), 3.47 (dd, 1H, *J* = 6.1, 13.4 Hz), 4.03 (dd, 1H, *J* = 7.1, 14.1 Hz), 4.47 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 7.37-7.42 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H, *J* = 2.8, 8.6 Hz), 7.58 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 14.89 (bs, 1H).
- Ejemplo 3-4:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35-1.43 (m, 3H), 3.20 (bs, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.75-4.00 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz).
- 10 **Ejemplo 3-5:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.37 (bd, 3H, *J* = 4.8 Hz), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.67-3.90 (m, 1H), 4.10-4.37 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H).
- Ejemplo 3-6:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19-1.39 (m, 3H), 3.05-3.218 (m, 2H), 3.30-4.25 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.61-7.73 (m, 4H).
- Ejemplo 3-7:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.48-1.57 (m, 3H), 3.05-3.47 (m, 2H), 3.728/3.31 (s₃₂, total 3H), 4.02-4.21 (m, 1H), 5.61-5.82 (m, 1H), 7.06-7.27 (m, 1H), 7.34-7.76 (m, 7H).
- 15 **Ejemplo 3-8:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35-1.43 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08-4.45 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.62-7.75 (m, 4H).
- Ejemplo 3-9:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32-1.42 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.02-4.36 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.61-7.74 (m, 4H).
- 20 **Ejemplo 3-10:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.67 - 1.90 (m, 2 H), 2.59 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 2.96 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H), 3.07 (dd, *J*=13.6, 7.1 Hz, 1 H), 3.11 - 3.17 (m, 1 H), 3.78 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 5 H), 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.46 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H), 7.68 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H), 12.02 (br. s., 1 H), 15.89 (br. s., 1H).
- Ejemplo 3-11:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 3.08 - 3.27 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 3 H), 4.16 (br. s., 1 H), 7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.41 (ddd, *J*=7.8, 2.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.61 (dt, *J*=8.0, 1.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.68 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H), 12.27 (br. s., 1 H), 16.09 (br. s., 1 H).
- 25 **Ejemplo 3-12:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.83 - 2.91 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 3.88 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 3 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 3 H), 7.68 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H), 11.92 (br. s., 1 H), 15.91 (br. s., 1 H).
- 30 **Ejemplo 3-13:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.81 - 3.03 (m, 4 H), 3.51 (t, *J*=6.4 Hz, 1 H), 3.79 (t, *J*=6.2 Hz, 1 H), 7.14 - 7.29 (m, 7 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.59 (dt, *J*=7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H), 11.78 (br. s., 1 H), 15.86 (br. s., 1 H).
- Ejemplo 3-14:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.97 (dd, 1H, *J* = 7.1, 13.6 Hz), 3.07 (dd, 1 H, *J* = 6.3, 13.6Hz), 3.47 (dd, 1 H, *J* = 5.1, 5.1 Hz), 3.58 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz), 3.87 (dd, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.41 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 4.46 (d, 1

H, $J = 12.1$ Hz), 7.22-7.36 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.68 (t, 1 H, $J = 1.8$ Hz).

Ejemplo 3-15: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.97-3.13 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.40-3.61 (m, 3H), 3.76-4.01 (m, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.69 (bt, $J = 1.77$ Hz, 1 H).

5

Ejemplo 3-16: Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico



A una solución de etil éster del ácido (S)-3-benciloxi-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico (47 mg, 0.090mmol) en EtOAc (1 mL) y EtOH (1 mL) se agregó Pd-C al 5% (9.6 mg, 0.0045 mmol). Se cargó gas de H₂ con un balón y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de paño de celita y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa

10

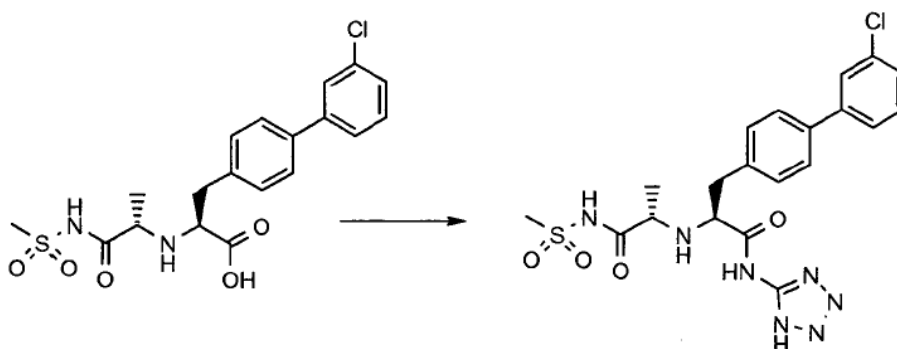
(Columna C-18 Sunfire, eluyente: TFA al 0.1% en H₂O/CH₃CN) para dar el ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico. El ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico también se aisló

15

Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.99-3.14 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 3H), 3.86-3.98 (m, 1 H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.38-7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.58-7.70 (m, 4H)); Tiempo de retención de HPLC 1.17 minutos (condición A); MS: m/z (MH⁺) 431. Ácido (S)-2-[(S)-2-bifenil-4-il-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-hidroxi-propiónico; NMR (400MHz, DMSO d_6) δ ppm 3.18 (dd, 1 H, $J = 7.6, 13.4$ Hz), 3.24-3.36 (m, 1 H), 3.66-3.87 (m, 3H), 4.17-4.37 (m, 1 H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.44 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.56-7.67 (m, 4H)); Tiempo de retención de HPLC 1.00 minutos (condición A); MS: m/z (MH⁺) 397.

20

Ejemplo 4-1: (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-N-(1 H-tetrazol-5-il)-propionamida



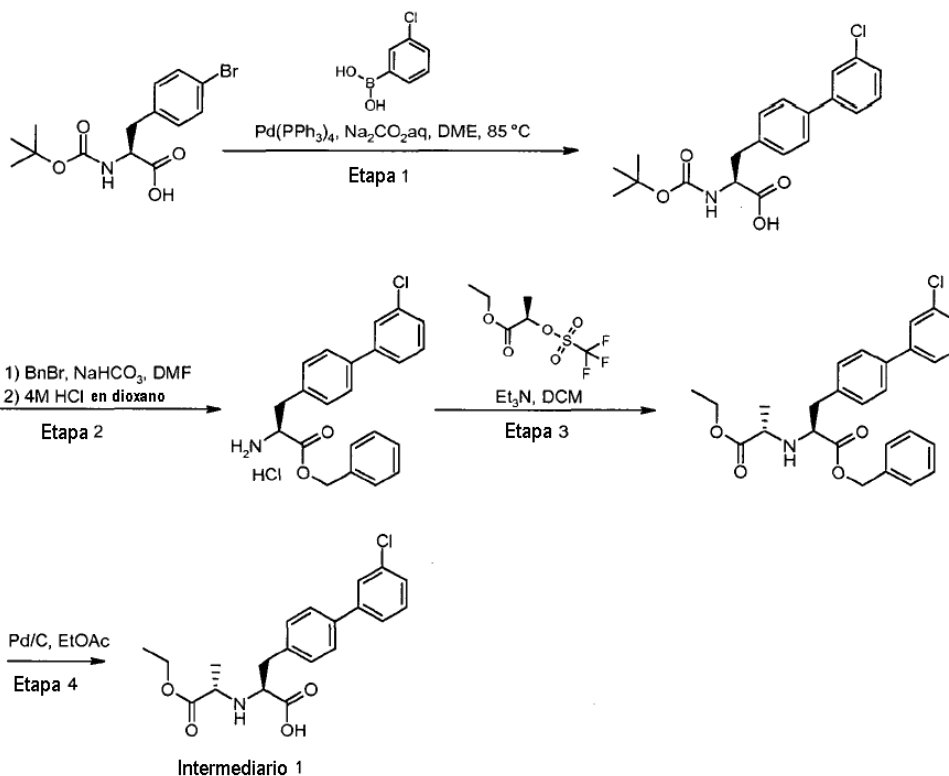
25

El **Ejemplo 4-1** se preparó utilizando un procedimiento similar como el ejemplo 1-1. NMR (400MHz, DMSO- d_6 +TFA- d) δ 1.21 (d, $J = 6.32$ Hz, 3H), 2.92-3.05 (m, 1 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.17 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 1 H), 3.82-3.95 (m, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.47 (t, $J = 7.83$ Hz), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.68-7.22 (m, 1H)); Tiempo de retención de HPLC 1.21 minutos (condición A); MS: m/z (MH⁺) 492.

Los materiales de partida o intermediarios se prepararon de la siguiente manera:

30

Intermediario 1: Ácido (S)-3-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico



5 Etapa 1: A una solución de Boc-L-4-bromofenilalanina (15.0 g, 43.6 mmoles), ácido 3-clorofenilborónico (8.52 g, 54.5 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.51 g, 1.31 mmol) en 1, 2-dimetoxietano (180 mL) se agregó una solución 2 M de NaCO₃ acuosa (33 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85°C. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: MeOH al 10% en diclorometano) para dar el ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (13.6 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 4.65 (bs, 1 H), 5.01 (bs, 1 H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H); MS: *m/z* (MH⁺) 376.

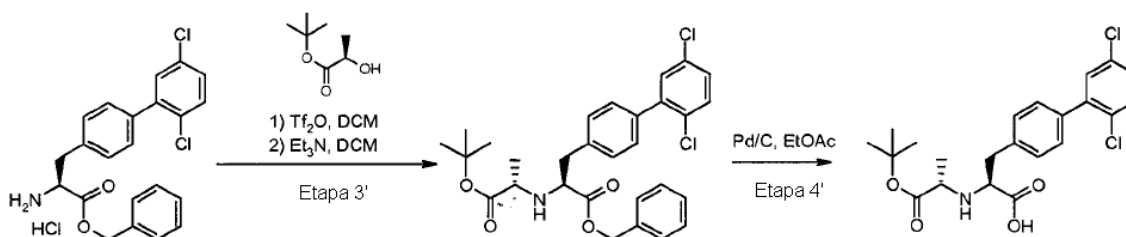
15 Etapa 2: A una solución de ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (12.9 g, 34.3 mmol) en DMF (130 mL) se agregaron bromuro de bencilo (8.16 mL, 68.6 mmol) y NaHCO₃ (5.77 g, 68.6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trató con HCl 4 M en dioxano (30 mL) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se enjuagó con *i*Pr₂O para dar bencil éster del ácido (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (11.2 g). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.14 (dd, 1H, *J* = 7.7, 12.0 Hz), 3.27 (dd, 1H, *J* = 5.9, 12.0 Hz), 4.38 (dd, 1H, *J* = 5.9, 7.7 Hz), 5.15 (s, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.51 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.69 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 1.8 Hz), 8.64 (bs, 2H); MS: *m/z* (MH⁺) 366.

25 Etapa 3: A una solución de bencil éster del ácido (S)-2-amino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (10.0 g, 24.9 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó trietilamina (10.4 mL, 74.6 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 10 min, se agregó (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato de etilo (9.3 mL, 49.5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregaron trietilamina adicional (10.4 mL, 74.6 mmol) y (R)-2-(trifluorometilsulfonilo)propionato de etilo (9.3 mL, 49.5 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó con H₂O y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (EtOAc/heptano) para dar bencil éster del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (10.6 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.89 (bs, 1 H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.38 (dd, 1H, *J* = 6.8, 14.8 Hz), 3.69 (dd, 1H, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 4.06-4.17 (m, 2H), 5.06 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 5.12 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.53 (dd, 1 H, *J* = 1.5, 1.5 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 466.

30

Etapa 4: Una suspensión de bencil éster del ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (10.0 g, 21.5 mmol) y Pd al 5% sobre carbono (0.914 g) en EtOAc (200 mL) se trató con H₂ (balón) y se agitó a 10-15°C durante 1.5 horas y a temperatura ambiente durante 0.5 horas. El precipitado resultante se disolvió en metanol y se filtró a través de un paño de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se recristalizó de EtOAc para dar ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (5.6 g). El licor madre se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel para dar cantidad adicional de ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-etilamino)-propiónico (1.4 g). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.13 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 2.85 (dd, 1H, *J* = 7.1, 14.1 Hz), 2.93 (dd, 1H, *J* = 6.3, 13.6 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H, *J* = 6.5, 6.5 Hz), 4.03 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, *J* = 2.0, 2.0 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 376.

Intermediario 2: Ácido (S)-2-((S)-1-tert-Butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico

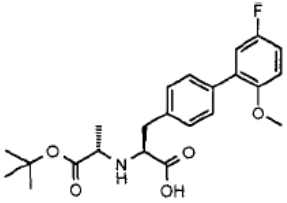
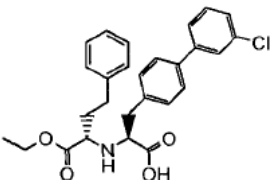
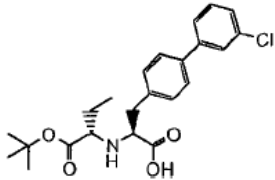
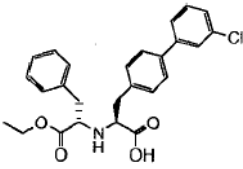


Los mismos procedimientos descritos en la etapa 1 (se utilizó ácido 2,5-diclorofenilborónico en lugar de ácido 3-clorofenilborónico) y la etapa 2 para la preparación del intermediario 1 se utilizaron para preparar clorhidrato de bencil éster del ácido ((S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico).

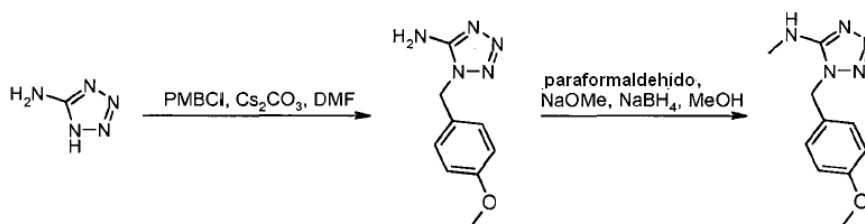
Etapa 3': Se preparó (R)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)propionato de *t*-Butilo a partir de tert-butil éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico (602 mg, 4.12 mmol), anhídrido triflico (0.696 mL, 4.12 mmol) y 2,6-lutidina (0.480 mL, 4.12 mmol) en DCM (5 mL). A una suspensión de clorhidrato de bencil éster del ácido ((S)-2-amino-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (600 mg, 1.38 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó trietilamina (0.574 mL, 4.12 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos, la mitad de la cantidad del recién preparado (R)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)propionato de *t*-butilo se agregó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Trietilamina adicional (0.574 mL, 4.12 mmol) y el resto de (R)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)propionato de *t*-butilo se agregaron a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó con H₂O y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (EtOAc/heptano) para dar bencil éster del ácido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (580 mg). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.41 (s, 9H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, *J* = 7.1, 13.9 Hz), 3.70 (dd, 1H, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 5.09 (s, 2H), 7.20-7.42 (m, 12H); MS: *m/z* (MH⁺) 528.

Etapa 4': Una suspensión de bencil éster del ácido (S)-2-((S)-1-tert-Butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (580mg, 1.10 mmol) y Pd al 5% sobre carbono (0.146 g) en EtOAc (10 mL) se trató con H₂ (balón) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El precipitado resultante se disolvió en metanol y se filtró a través de un paño de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se recristalizó a partir de EtOAc para dar ácido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(2',5'-dicloro-bifenil-4-il)-propiónico (438 mg). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.12 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.35 (s, 9H), 2.84 (dd, 2H, *J* = 7.3, 13.6 Hz), 2.95 (dd, 2H, *J* = 6.1, 13.6 Hz), 3.20 (dd, 1H, *J* = 6.8, 13.6 Hz), 3.48 (dd, 1H, *J* = 6.1, 7.3 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 438.

Los siguientes intermediarios se prepararon usando un procedimiento similar como el intermediario 1 o el intermediario 2 con el reactivo apropiado:

Intermediario #	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 3	 <p>Ácido (S)-2-((S)-1-tert-Butoxicarbonil-etilamino)-3-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico</p>	Se utilizó ácido 2-metoxi-5-fluorophenylboronic en lugar de ácido 3-chlorophenylboronic en la etapa 1	1.07 min (C)	418
Intermediario 4	 <p>Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-1-carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etilamino]-4-fenil-butírico</p>	Se utilizó etil éster del ácido (R)-2-Hidroxi-4-fenil-butírico en lugar de tert-butil éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3'	1.39 min (C)	466
Intermediario 5	 <p>Tert-butil éster del ácido (S)-2-[(S)-1-Carboxi-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-etilamino]-butírico</p>	Se utilizó tert-butil éster del ácido (R)-2-Hidroxi-butírico en lugar de tert-butil éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3'	1.15 min (C)	418
Intermediario 6	 <p>Ácido (S)-3-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-fenil-etilamino)-propiónico</p>	Se utilizó etil éster del ácido (R)-2-Hidroxi-3-fenil-propiónico en lugar de tert-butil éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la etapa 3'	1.27 min (C)	452

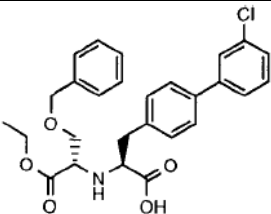
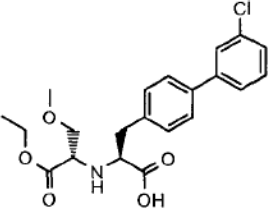
Intermediario 7: [1-(4-Metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina



5 A una suspensión de 5-amino-1H-tetrazol (1.50 g, 17.6 mmoles) en DMF (30 mL) se agregaron Cs₂CO₃ (8.62 g, 26.4 mmol) y PMBCl (2.90 g, 18.5 mmol). Después de agitar a 60°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-ilamina (0.625 g). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.73 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz).

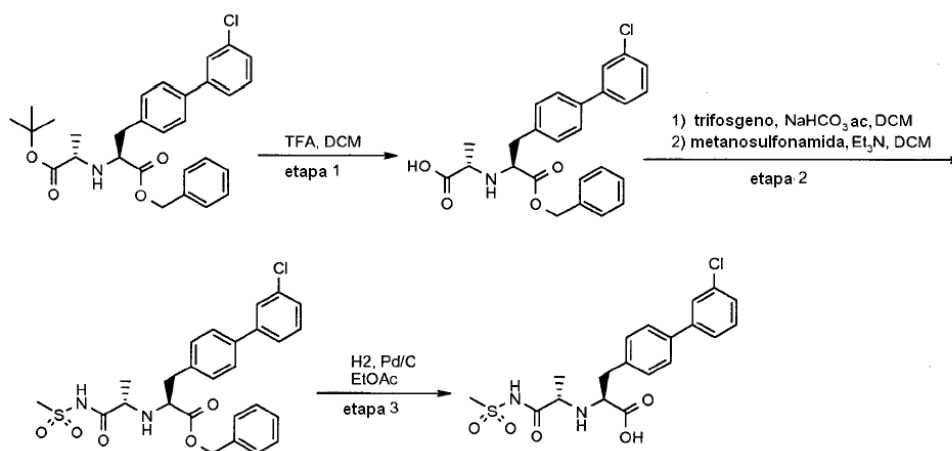
10 A continuación, a una suspensión de 1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-ilamina (600mg, 2.92 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron paraformaldehído (132 mg, 4.39 mmol) y metóxido de sodio (632 mg, 25% en peso en MeOH). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos hasta que la suspensión se convirtió en una solución clara. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó borohidruro de sodio (332 mg, 8.77 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se sometió a reflujo de nuevo durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con H₂O. La mezcla se diluyó con EtOAc, se concentró parcialmente, y se lavó con salmuera.
 15 La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: MeOH al 10% en DCM) para dar [1-(4-metoxi-bencil)-1H-tetrazol-5-il]-metil-amina (0.63 g). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3.00 (d, 3H, *J* = 5.3 Hz), 3.61 (bs, 1 H), 3.82 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz); MS: *m/z* (MH⁺) 220.

Los siguientes intermediarios se prepararon usando un procedimiento similar como el intermediario 1 o el intermediario 2 con el reactivo apropiado:

Intermediario #	Intermediario	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 8	 <p>Ácido (S)-2-((S)-2-benciloxi-1-etoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico</p>	Se utilizó etil éster del ácido (R)-3-benciloxi-2-hidroxi-propiónico en lugar de etil éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3	1.41 min (C)	482
Intermediario 9	 <p>Ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-1-etoxicarbonil-2-metoxi-etilamino)-propiónico</p>	Se utilizó etil éster del ácido (R)-2-Hidroxi-3-metoxi-propiónico en lugar de etil éster del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en la Etapa 3	0.56min (C)	496

20

Intermediario Ácido 12: (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico

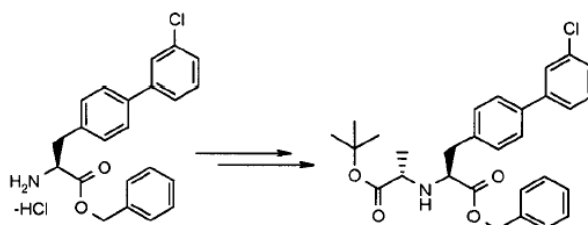


5 Etapa 1: A una solución de bencil éster del ácido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (1.12 g, 2.27 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (5 mL). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: MeOH al 10% en DCM) para dar bencil éster del ácido (S)-2-((S)-1-carboxi-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico. MS: m/z (MH⁺) 438; Tiempo de retención de HPLC 0.73 minutos (condición C de HPLC).

10 Etapa 2: A una solución de bencil éster del ácido (S)-2-((S)-1-carboxi-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (600 mg, 1.37 mmol) en DCM (7 mL) y solución de NaHCO₃ saturado acuoso (2mL) se agregó trifosgeno (407 mg, 1.37 mmol). Después de agitar durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agitó durante 0.5 horas adicionales hasta que se completó la generación de gas. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. Este se disolvió en DCM (7 mL) y metanosulfonamida (195 mg, 2.06 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: 10% de MeOH en DCM) para dar bencil éster del ácido (S)-3-(3'-chlorobifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico. MS: m/z (MH⁺) 515; Tiempo de retención de HPLC 1.58 min (Condición A de HPLC).

20 Etapa 3: Este se disolvió en EtOAc. Se agregó Pd-C al 5% (146 mg) y se hidrogenó con balón de H₂ a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de paño de celita y el filtrado se concentró. El sólido resultante se recrystalizó a partir de MeOH para dar ácido (S)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-((S)-2-metanosulfonilamino-1-metil-2-oxo-etilamino)-propiónico. MS: m/z (MH⁺) 425; tiempo de retención de HPLC 1.14 min (condición A de HPLC).

Intermediario 12-2: bencil éster del ácido (S)-2-((S)-1-tert-butoxicarbonil-etilamino)-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico

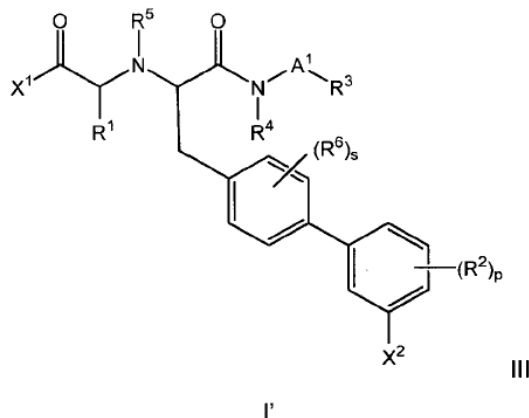


25 El intermediario 12-2 se preparó utilizando un procedimiento similar como el intermediario 1 y el intermediario 2 con el reactivo apropiado. MS: m/z (MH⁺) 494; Tiempo de retención de HPLC 1.50 minutos (condición C de HPLC).

30 Se puede observar que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la actividad de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con la actividad de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11) tales como las enfermedades dadas a conocer aquí.

REIVINDICACIONES

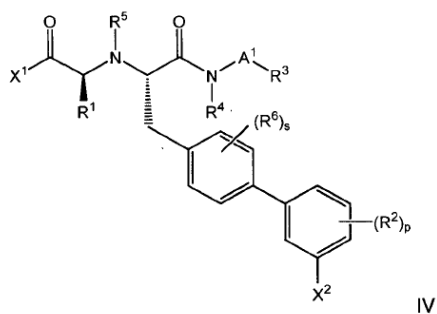
1. Un compuesto de la fórmula (III):



en donde:

- 5 X^1 es OH, $-O-C_{1-7}$ alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ alquilo o $-NHS(O)_2$ -bencilo, en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C_{1-7} alquilo;
- R^1 es C_{1-6} alquilo o C_{6-10} -arilo- C_{1-6} alquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con benciloxi, hidroxilo o C_{1-6} alcoxi;
- para cada ocurrencia, R^2 es independientemente C_{1-6} -alcoxi, hidroxilo, halo, C_{1-6} -alquilo, ciano o trifluorometilo;
- 10 R^4 y R^5 son independientemente H o C_{1-6} alquilo;
- A^1 es un enlace o una cadena C_{1-3} alquileno;
- R^3 es un heteroarilo de 5- o 6- miembros, C_{6-10} -arilo o C_{3-7} -cicloalquilo, en donde cada heteroarilo, arilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, halo, halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, CO_2H y CO_2C_{1-6} alquilo;
- 15 R^6 para cada ocurrencia es independientemente halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo o halo- C_{1-7} alquilo; o
- R^4 , A^1-R^3 , junto con el nitrógeno al cual R^4 y A^1-R^3 están unidos, forman un heterociclilo de 4- a 7- miembros o un heteroarilo de 5- a 6- miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, halo, halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, CO_2H y CO_2C_{1-6} alquilo;
- 20 y
- m es 0 o un entero de 1 a 5;
- s es 0 a un entero de 1 a 4;
- X^2 es halo; y
- p es 0 o un entero de 1 a 4; o
- 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde

X¹ representa OH o O-C₁₋₆-alquilo;

5 R¹ es C₁₋₆ alquilo;

R² para cada ocurrencia es independientemente C₁₋₆-alcoxi, hidroxilo, halo, C₁₋₆-alquilo, ciano o trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente H o C₁₋₆ alquilo;

A¹ es un enlace o una cadena C₁₋₃ alquileno;

10 R³ es un heteroarilo de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁₋₆ alquilo, halo, halo C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, CO₂H y CO₂C₁₋₆ alquilo;

R⁶ para cada ocurrencia es independientemente halo, hidroxilo, C₁₋₇ alcoxi, halo, C₁₋₇ alquilo o halo-C₁₇ alquilo;

m es 0 o un entero de 1 a 5;

s es 0 o un entero de 1 a 4;

15 X² es halo; y

p es 0 o un entero de 1 a 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

A¹ es un enlace o CH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

R¹ es metilo o etilo, R⁵ y R⁴ son H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde

25 R³ es un heteroarilo de anillo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste de oxazol, pirrol, pirazol, isooxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁₋₆ alquilo, halo, halo C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, CO₂H y CO₂C₁₋₆ alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde

R³ es tetrazol; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde

X² es Cl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado de:

Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;

Etil éster del ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-ethoxy]-propiónico;

5 Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;

Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico;

Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-propiónico; y

Ácido (S)-2-[(S)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)-etilamino]-3-metoxi-propiónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 11. Una combinación que comprende: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, un bloqueador de receptor de angiotensina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un bloqueador de los canales de calcio, un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente reductor de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, un inhibidor de la sintasa de aldosterona, un inhibidor de CETP y un inhibidor tipo 5 (PDE5) de fosfodiesterasa.

20 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC. 3.4. 24.11. en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

25 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de hipertensión, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, enfermedad vascular periférica, fallo cardiaco, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), fallo renal, edema cíclico, enfermedad de Menière, hiperaldosteronismo hipercalciuria, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos reproductivos, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión, condición psicótica, demencia, confusión geriátrica, obesidad, trastornos gastrointestinales, cicatrización de heridas, choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones de la diabetes, aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

30

35

40