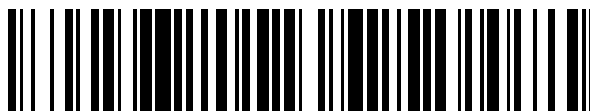


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 734**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 239/36 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010** **E 10720165 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2435409**

54 Título: **Derivados aminopropiónicos sustituidos como inhibidores de neprilisina**

30 Prioridad:

28.05.2009 US 181756 P

20.11.2009 US 263145 P

16.04.2010 US 324943 P

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

01.12.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

COPPOLA, GARY MARK;

IWAKI, YUKI;

KARKI, RAJESHRI GANESH;

KAWANAMI, TOSHIO;

KSANDER, GARY MICHAEL;

MOGI, MUNETO y

SUN, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 523 734 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 aminopropiónicos sustituidos como inhibidores de neprilisina

Antecedentes de la invención

5 Péptidos natriuréticos auriculares endógenos (ANP), también llamados factores natriuréticos atriales (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras en los 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; atrioproteasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que escinde una variedad de sustratos de péptidos 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, endotelina-1 y la sustancia P. El ANP es un potente vasorrelajante y agente natriurético [véase J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales da como resultado un potenciamiento marcado reproducible de la natriuresis y la diuresis, que incluye el incremento en la excreción fraccional de sodio, la 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 la circulación, y la NEP en las membranas de la corteza renal ha demostrado ser la principal enzima responsable por la degradación de este péptido [véase Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Así, los inhibidores de la NEP (inhibidores de la endopeptidasa neutra, NEPi) deberían incrementar los niveles de plasma de los ANP y, por lo tanto, se espera que induzcan efectos natriuréticos y diuréticos.

El documento JP4149166 divulga compuestos en la cual se establece que son inhibidores de la proteasa.

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 12(2002), 101-104 divulga compuestos en la cual se establece que son inhibidores de agreanasa.

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

30 Resumen de la invención:

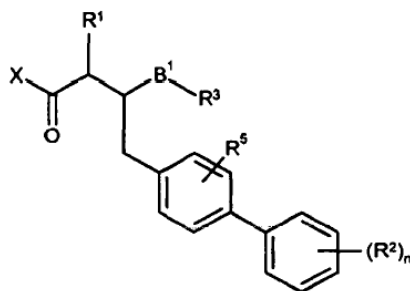
El objetivo de la presente invención es proveer compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra, por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada los ANF en mamíferos, con el fin de prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras de los ANF en mamíferos, mediante la inhibición de la degradación de los mismos a metabolitos menos activos. Los compuestos de esta invención son así particularmente útiles para el tratamiento de afecciones y trastornos que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

Así, los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra 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 hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, 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, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, la disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa, infarto del miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, Enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis. Además, debido a su capacidad para potenciar los efectos de los ANF, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento del glaucoma. Como un resultado adicional de su capacidad para inhibir la endopeptidasa neutra E.C.3.4.24.11, los compuestos de la invención pueden tener actividad en otras áreas terapéuticas incluyendo, por ejemplo el tratamiento de trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación). Los compuestos de la invención también deberían tratar asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como la depresión y la condición psicótica tales como la demencia y la confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), la cicatrización de heridas

(especialmente úlceras diabéticas y venosas llagas de presión), choque séptico, modulación de la secreción de ácido gástrico, tratamiento de la hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina. En una realización preferida, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

- 5 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 VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos de los ejemplos.

Por lo tanto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I'):



Fórmula I'

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es H, C_{1-7} alquilo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halógeno, -SH, -S- C_{1-7} alquilo o NR^aR^b ;

R^2 para cada ocurrencia, es independientemente C_{1-7} alquilo, halo, NO_2 , CN, C_{1-7} alcanoilamino, C_{3-7} cicloalquilo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halo- C_{1-7} alquilo, - NR^aR^b , C_{6-10} arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C_{1-7} alquilo;

- 15 R^3 es A^2-R^4 ;

R^4 es C_{6-10} arilo o a heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, hidroxilo- C_{1-7} alquilo, nitro, - NR^aR^b , -C(O)- C_{1-7} alquilo, C(O)-O- C_{1-7} alquilo, C_{17} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{6-10} arilo, heteroarilo, -NHSO₂- C_{1-7} alquilo y

- 20 bencilo; o R^4 es un heterociclilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxo, hidroxilo, hidroxilo- C_{17} alquilo, amino, C(O)-O- C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo, -NHSO₂- C_{1-7} alquilo y bencilo;

R^5 es H, halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo o halo- C_{1-7} alquilo; y

- 25 X es OH, -O- C_{1-7} alquilo, - NR^aR^b , -NHS(O)₂- C_{1-7} alquilo, -NHS(O)₂-bencilo o -O- C_{6-10} arilo; en donde alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{6-10} arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)_NH₂, C(O)NH- C_{1-6} alquilo, y C(O)N(C_{1-6} alquilo)₂;

B^1 es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

y

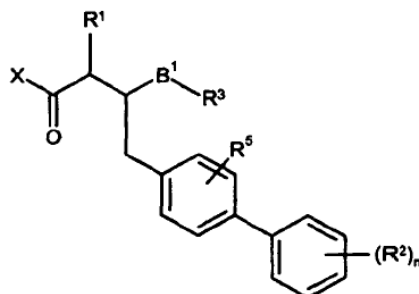
- 30 A^2 es un enlace o un C_{1-7} alquileo lineal o ramificado; el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, C_{1-7} alcoxi, hidroxilo, O-Acetato y C_{3-7} cicloalquilo;

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

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5-10 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo es seleccionado independientemente de O, N y S.

Por lo tanto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H o C₁₋₇alquilo;

R² para cada ocurrencia, es independientemente C₁₋₇alquilo, halo, NO₂, CN, C₁₋₇alcanoilamino, C₃₋₇cicloalquilo, hidroxil, C₁₋₇alcoxi, haloC₁₋₇alquilo, -NR^aR^b, C₆₋₁₀arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C₁₋₇alquilo;

R³ es A²-R⁴;

R⁴ es C₆₋₁₀arilo o a heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxil, hidroxilC₁₋₇alquilo, amino, C(O)-O- C₁₋₇alquilo, C₁₋₇alcoxi, halo, C₁₋₇alquilo, halo-C₁₋₇alquilo, C₆₋₁₀arilo, heteroarilo, -NHSO₂-C₁₋₇alquilo y bencilo; o R⁴ es un heterociclilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxo, hidroxil, hidroxilC₁₋₇alquilo, amino, C(O)-O- C₁₋₇alquilo, C₁₋₇alcoxi, halo, C₁₋₇alquilo, halo-C₁₋₇alquilo, C₆₋₁₀arilo, heteroarilo, -NHSO₂-C₁₋₇alquilo y bencilo;

R⁵ es H, halo, hidroxil, C₁₋₇alcoxi, halo, C₁₋₇alquilo o halo-C₁₋₇alquilo; y

X es OH, -O-C₁₋₇alquilo, NR^aR^b, u -O- C₆₋₁₀arilo; en donde alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₆₋₁₀arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NH₂, C(O)NH- -C₁₋₆alquilo, y C(O)N(C₁₋₆alquilo)₂;

B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

y

A² es un enlace o un C₁₋₇ alquilenol lineal o ramificado; el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, C₁₋₇alcoxi, hidroxil, O-Acetato y C₃₋₇cicloalquilo;

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

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5-10 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo es seleccionado independientemente de O, N y S.

En otra realización, la invención es pertinente a un método para tratar trastornos o enfermedades que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11 (NEP), en un sujeto, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que el trastorno o enfermedad que responde a la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 (NEP), es tratada en el sujeto.

En aún otra realización, la invención es pertinente a un método para tratar hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, 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, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular, retinopatía diabética y enfermedad renal terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial (AF), fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa, infarto del miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, Enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como depresión y condición psicótica tales como la demencia y la confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), curación de heridas (especialmente úlceras diabéticas y venosas llagas de presión), choque séptico, disfunción de secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina; que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera que el sujeto es tratado.

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

En aún otra realización, la invención es pertinente a combinaciones que incluyen un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VIIC, 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 un método para inhibir la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I' y I a VII C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 es inhibida.

Descripción detallada de la invención:

Compuestos de la invención

Las referencias de aquí en adelante a compuestos de Fórmula I o I' se aplican igualmente a compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IA a VIIC.

Las referencias de aquí en adelante a realizaciones de la invención se aplican igualmente a compuestos de Fórmula I o I' y compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas IA a VIIC, en el caso en que las realizaciones están presentes.

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

En una realización la invención provee un compuesto de la Fórmula I o I', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es H o C_{1-7} alquilo;

R^2 para cada ocurrencia, es independientemente C_{1-7} alquilo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, hidroxí, C_{1-7} alcoxi, halo C_{1-7} alquilo, $-NR^aR^b$, C_{6-10} arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C_{1-7} alquilo;

R^3 es A^2-R^4 ;

R^4 es C_{6-10} arilo o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxí, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo C_{6-10} arilo, heteroarilo, $-NHSO_2-C_{1-7}$ alquilo y bencilo;

R^5 es H; y

X es OH, $-O-C_{1-7}$ alquilo o NR^aR^b ;

B¹ es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

y

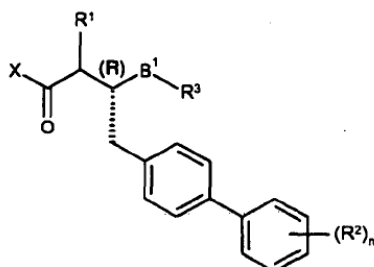
A² es un enlace o un C₁₋₇ alquileo lineal o ramificado; el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, C₁₋₇alcoxi, hidroxilo, O-Acetato y C₃₋₇cicloalquilo; y

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

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5-10 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y

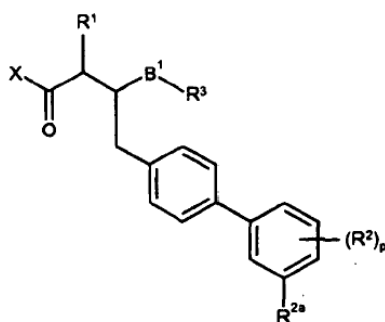
cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo es seleccionado independientemente de O, N y S.

Ciertos compuestos de Fórmula I o I' incluyen compuestos de Fórmula IA en donde la estereoquímica en el carbono que porta el grupo bifenilo es (R):

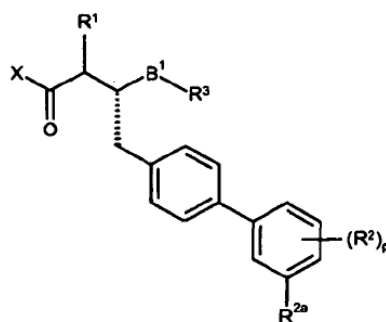


Fórmula IA.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, R¹, R², B¹, R³ y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*: En una realización, la invención es pertinente a compuestos de Fórmula I o I' o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5; R² es halo y está unido a la posición meta y los otros grupos opcionales R² son independientemente C₁₋₇ alquilo, NO₂, CN, halo, C₃₋₇ cicloalquilo, hidroxilo, C₁₋₇ alcoxi, halo-C₁₋₇ alquilo, NR^bR^c, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo o heterociclilo. Esta realización es ilustrada por los compuestos de Fórmulas IB e IC:



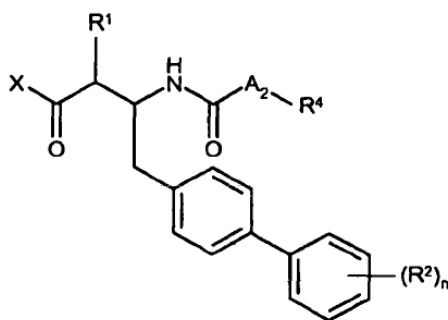
Fórmula IB



Fórmula IC

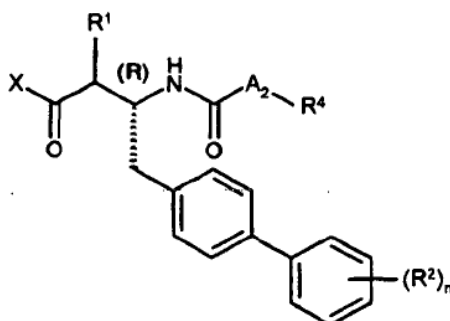
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, R¹, R², B¹, R³ tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*; p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R^{2ᵃ} es halo.

Ciertos compuestos de Fórmula I o I' incluyen compuestos de la Fórmula VII:



Fórmula VII

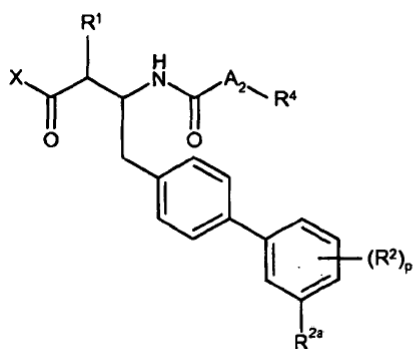
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, A², R¹, R², R⁴ y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*. Una realización adicional incluye compuestos de la Fórmula VIIA:



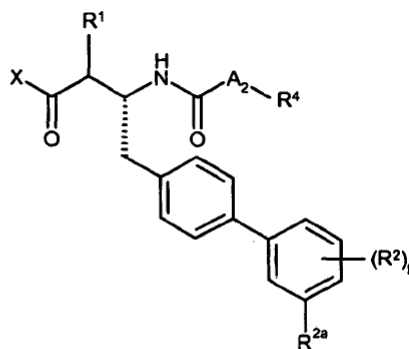
Fórmula VIIA

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, A², R¹, R², R⁴ y n tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*.

Ciertos compuestos de la Fórmula VII o VIIA tienen la fórmula VIIB o VIIC:



Fórmula VIIB



Fórmula VIIC

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X, A², R¹, R², R⁴ tienen las definiciones de la Fórmula I o I', *supra*; p es 0, 1, 2, 3 o 4 y R²ᵃ es halo.

Un aspecto adicional de esta realización incluye compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VII a VII C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A² es (CH₂)ₚ y p es 0, 1, 2, 3. En un aspecto de esta realización p es 0, por lo tanto, A² es un enlace. En otro aspecto de esta realización A² es CH₂ o CH₂-CH₂.

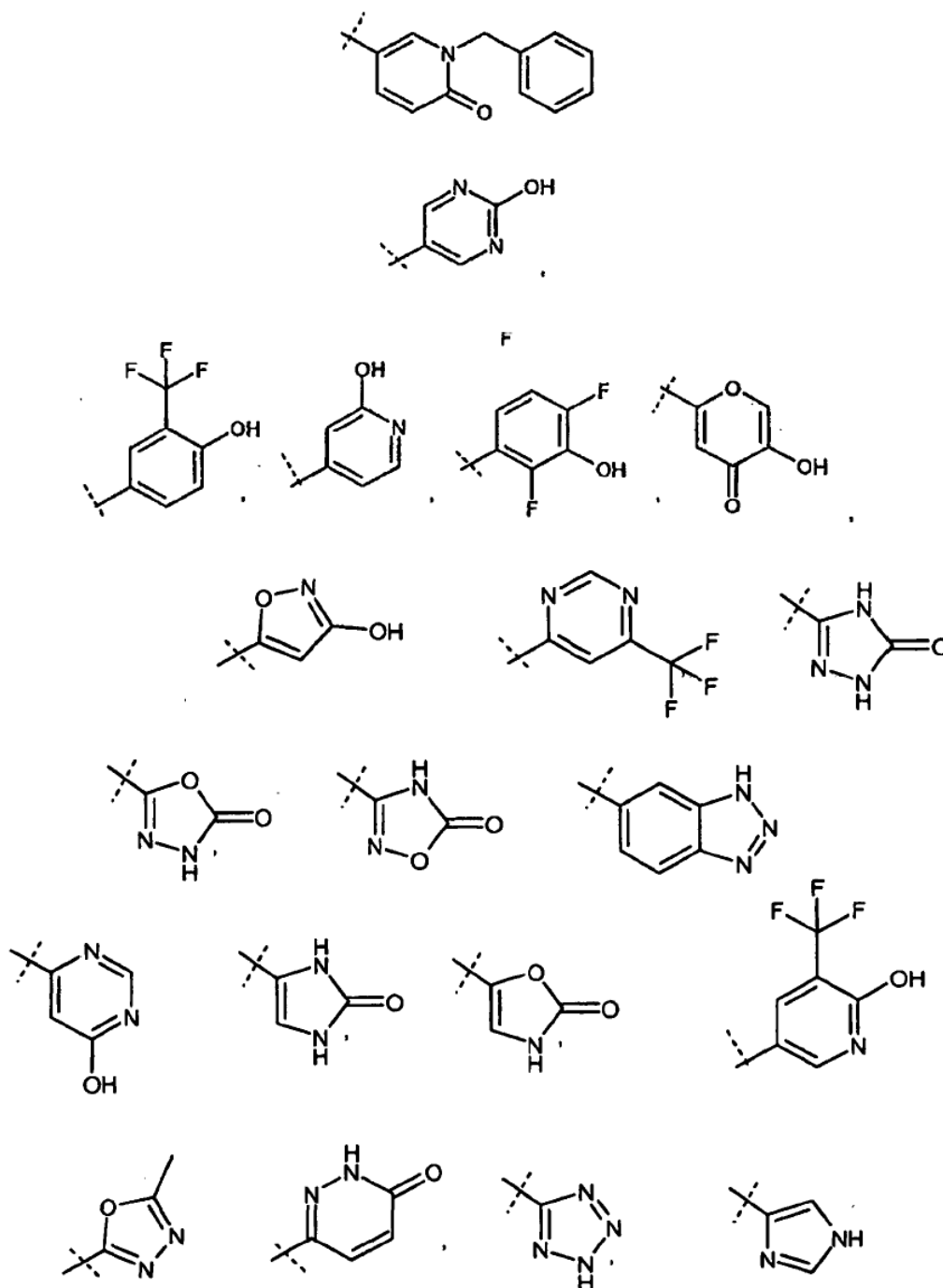
- 15 En otro aspecto de esta realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VII a VII C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es arilo C₆-10 opcionalmente sustituido. Ejemplos representativos de arilo son benzoimidazolona, benzoisotiazolona o fenilo. En un aspecto adicional de esta

realización, R^4 es fenilo. Los sustituyentes en el anillo de fenilo incluyen, por ejemplo, halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxi, halo- C_{1-7} -alquilo (por ejemplo, CF_3), $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ -alquilo, heteroarilo, C_{1-7} -alcoxi o C_{1-7} -alquilo.

5 En aún otro aspecto de esta realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VII a VIIC o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

10 En aún otro aspecto de esta realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VII a VIIC o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R^4 es heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R^4 es un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo constituido de pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxo-piranilo (por ejemplo piranona, piran-4-ona
15 opcionalmente sustituido, piran-2-ona tales como 3-hidroxipiran-4-ona, 3-hidroxi-piran-2-ona), y oxo-piridinilo (por ejemplo, piridinona, piridin-4-ona opcionalmente sustituido o piridin-2-ona tal como por ejemplo 3-hidroxi-1-metil piridin-4-ona o 1-bencil-piridin-2-ona), o pirimidinona (es decir oxo-pirimidinilo). En otro aspecto de esta realización R^4 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-
20 ona), tiazol, isotiazol, tiofeno, imidazol y tiadiazol. Otros ejemplos representativos de R^4 son oxazolona, tiazolona, oxadiazolona, triazolona, oxazolona, imidazolona, pirazolona. En una realización adicional, los sustituyentes opcionales en C_{6-10} arilo y heteroarilo se seleccionan de hidroxi, C_{1-7} -alquilo, C_{1-7} -alcoxi, halo, halo- C_{1-7} -alquilo o bencilo.

20 En aún otro aspecto de las realizaciones anteriores, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VII a VIIC o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es un heteroarilo bicíclico. Una realización adicional incluye compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VII a VII C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es indol, benzotiazol o bencimidazol. Ejemplos representativos de R^4 son los siguientes:



En aún otro aspecto de la realización anterior, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas VII a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^4 es un heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente saturado, cuyo heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y cuyo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo, $-NHSO_2-C_{1-7}$ alquilo y bencilo. En un aspecto particular de esta realización, R^4 es pirrolidina o imidazolidina, en donde el heterociclilo puede estar unido a la unidad estructural de carbonilo ($C(O)-A^2$) a través de un carbono o un nitrógeno y el heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo.

En una realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, y VII a VIIC o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 es H.

En otra realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, y VII a VII C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada R^2 es independientemente halo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, hidroxi, halo- C_{1-7} alquilo y n es 0, 1 o 2. En una realización adicional n es 1, 2, 3, 4 o 5, R^2 es halo en la posición meta y los otros grupos R^2 opcionales son independientemente halo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, hidroxi o haloalquilo. En aún una realización adicional, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, y VII a VII C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde n es 1 o 2, R^2 es meta-cloro o meta-fluoro y el otro grupo R^2 opcional es halo, C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, hidroxi o haloalquilo.

En aún otra realización, la invención provee compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I', I a IC, y VII a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X es OH o O- C_{1-7} alquilo (por ejemplo, -O-etilo, -O-metilo o *n*-butilol). En un aspecto particular de esta realización X es OH. En otro aspecto de esta realización, X es -O- C_{1-7} alquilo en el que alquilo está sustituido con C_{6-10} arilo, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)_N H_2$, $C(O)NH-C_{1-6}$ alquilo, o $C(O)N(C_{1-6} \text{ alquilo})_2$. Ejemplos representativos de X son -O- $CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, -O- CH_2-CH_2 -morfolina, -O- CH_2 -dioxolone o -O-bencilo. En aún otro aspecto de esta realización, X es -O- C_{6-10} arilo. Un ejemplo representativo de-O-arilo C_{6-10} es -O-(2,3-dihidro-1H-indeno).

En otra realización, los grupos X , B^1 , A^2 , R^2 , R^1 y R^4 son aquellos definidos por los grupos X , A^2 , B^1 , R^2 , R^1 y R^4 en la sección de Ejemplos más abajo.

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.

Definición

Para propósitos de interpretación de esta especificación, aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique otra cosa y siempre que sea apropiado, los términos usados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada (o cadena recta o lineal), que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 7 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 " C_{1-7} alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono. Además, el término alqueno incluye tanto "alquenos no sustituidos" y "alquenos sustituidos". El término "alqueno" se refiere a un radical alquilo divalente, en donde alquilo es como se definió previamente.

El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término " C_{2-7} alqueno" se refiere a un hidrocarburo que tiene de dos a siete átomos de carbono y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno son vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo. El término "alqueno" se refiere a un radical alqueno divalente, en donde alqueno es como se definió previamente.

Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí, que está sustituido por uno o más grupos halo 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. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los 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 haloátomos. El término "halo- C_{1-7} alquilo" se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono y siendo sustituido por uno o más grupos halo.

Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en donde alquilo se definió aquí anteriormente. Los 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, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos. Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere grupos hidrocarburo saturados o insaturados, pero no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8, o 3-7 átomos de carbono. Para sistemas cicloalquilo bicíclicos, y tricíclicos, todos los anillos son no aromáticos. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Grupos hidrocarburo 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 " C_{3-7} cicloalquilo" se refiere a

grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con cicloalquilo.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6-10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilo" también se refiere a un grupo en el cual el anillo aromático está fusionado a un anillo de cicloalquilo, donde el radical de unión está en el anillo aromático o en el anillo cicloalquilo fusionado. Los ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. El término "C₆₋₁₀ arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término "arilalquilo" es un alquilo sustituido con arilo. Los ejemplos representativos de arilalquilo son bencilo o fenilo-CH₂CH₂-. El término también incluye la unidad estructural de arilalquilo sustituida.

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

Grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen tienilo, furilo, pirroloilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxa-2,3-diazolilo, oxa-2,4-diazolilo, oxa-2,5-diazolilo, oxa-3,4-diazolilo, tia-2,3-diazolilo, tia-2,4-diazolilo, tia-2,5-diazolilo, tia-3,4-diazolilo, 3, 4, o 5-isotiazolilo, 2, 4, o 6-oxazolilo, 3, 4, o 5-isoxazolilo, 3 o 5-1,2,4-triazolilo, 4 ó 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2, 3, o 4-piridilo, 3 o 4-piridazinilo, 3, 4, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2, 4, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos, o heterociclicos, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en el anillo arilo fusionado. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4] triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazinilo, 1H-pirrolo [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]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

Cuando una unidad estructural de heteroarilo es sustituido con hidroxilo, la invención también es pertinente a su forma tautomérica oxo. Por ejemplo, un oxadiazol sustituido con hidroxilo incluye también oxo-oxadiazol o también conocido como oxadiazolona. La tautomerización es representada como sigue:



Tal como se utiliza aquí, el término "heterociclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo no aromático anillo opcionalmente sustituido, saturado o insaturado (parcialmente insaturado) el cual es un monocíclico de 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 heterociclico 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 anillos heterociclicos bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillos heterociclicos en donde uno de los anillos fusionados es aromático pero el otro (s) es (son) no aromático. En una realización, unidades estructurales heterociclico 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 heterociclico puede estar enlazado a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclico puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofuranilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditanilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolano, oxatianilo, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, oxepanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepínilo, oxapínilo, oxaazepanilo, oxatianilo, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo, y diazepanilo.

El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo, tal como se describieron anteriormente, en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o más hidroxilo. El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro y yodo. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una unidad estructural en donde todos los hidrógenos están reemplazados por átomos de halógeno.

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

Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. 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. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y unidades estructurales discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

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. 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. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden ser preparados utilizando tintones 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.

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)-.

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.

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.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o productos intermediarios pueden resolverse en los antípodos 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 antípodos 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.

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, los 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 o amino y/o carboxilos o grupos similares a los mismos. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por

ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de la que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir del cual pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, cinámico ácido, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, cinámico ácido, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. 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. En general, tales pueden ser preparadas haciendo reaccionar 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 prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, 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, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Cualquier fórmula dada aquí también 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, pretenden 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 define aquí, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C están presentes. En una realización, los átomos en las fórmulas se producen aquí en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomo de hidrógeno puede ser enriquecida en ^2H ; y / o uno o más átomos de carbono puede ser enriquecido en ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C ; y / o uno o más de nitrógeno puede estar enriquecido en ^{14}N . En una realización, los átomos en las fórmulas aquí se presentan en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomo de hidrógeno pueden ser enriquecidos 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 acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a IVC. La concentración de un tal isótopo más pesado, 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), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Compuestos enriquecidos isotópicamente de las fórmulas I' o I a VIIC se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando un reactivo apropiado enriquecido isotópicamente 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 estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, 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 acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC por procedimientos conocidos de formación de cocristales.

Tales procedimientos incluyen la molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto en compuestos de solución de acuerdo con cualquiera las fórmulas I' y I a VIIC con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislando cocristales formados 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 acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC.

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, tales como materiales y combinaciones de los mismos, tal como es conocido para una persona de experiencia normal 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 lenta de la enfermedad 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 (i) mediada por 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 a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectivo para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11

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 una realización preferida, el sujeto es un humano.

Tal como se usa aquí, el término "inhibición" o "inhibir" 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.

Tal como se usa aquí, el término "tratar" 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 realización "tratar" 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" 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" o "tratamiento" se refieren a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

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.

El término "hipertensión" se refiere a una condición donde la presión de la sangre dentro de los vasos sanguíneos es más alta de lo normal a medida que circula a través del cuerpo. Cuando la presión sistólica excede los 150 mm Hg o la presión diastólica excede los 90 mm Hg durante un período sostenido de tiempo, se hace daño al cuerpo. Por ejemplo, la presión sistólica excesiva puede romper los vasos sanguíneos en cualquier lugar, y cuando ocurre dentro del cerebro, da como resultado una apoplejía. La hipertensión también puede causar engrosamiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos lo que finalmente puede conducir a la aterosclerosis.

El término "diabetes tipo 2", incluyendo la diabetes tipo 2 asociada con la hipertensión se refiere a una enfermedad en la que el páncreas no secreta suficiente insulina debido a un deterioro de la función de las células beta pancreáticas y/o en la cual hay insensibilidad para producir la insulina (resistencia a la insulina). Típicamente, la glucosa en plasma en ayunas es de menos de 126 mg/dL, mientras que la prediabetes es, por ejemplo, una condición que se caracteriza por una de las condiciones siguientes: alteración de la glucosa en ayunas (110-125 mg/dL) y la tolerancia alterada a la glucosa (los niveles de glucosa en ayunas de menos de 126 mg/dL y el nivel de glucosa postprandial entre 140 mg/dL y 199 mg/dL). La diabetes mellitus tipo 2 puede estar asociado con o sin hipertensión. La diabetes mellitus se produce con frecuencia, por ejemplo, en Afroamericanos, Latinos/Hispano Americanos, Nativo Americano, Asiático Americano e Isleños del Pacífico. Los marcadores de la resistencia a la insulina incluyen HbA1C, HOMA IR, fragmentos de colágeno de medición, el TGF- β en la orina, PAI-1 y prorrrenina.

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 la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de profármacos de los mismos.

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.

La presente invención también provee profármacos de los compuestos de la presente invención que se 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 precursores 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 como 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 estructural 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 ser usados, por ejemplo, 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 de 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 de O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado tal como se definió aquí. Se prefieren derivados éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvolisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior ω -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcocarbonilo 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 hidroxí han sido enmascarados como ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

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

Aspectos sintéticos generales

- Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados usando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y mediante el uso de técnicas reconocidas 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 and New York 1973, en T. W. Greene and 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 amoníaco 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 en 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 intermediarios y los 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.

5 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 reactivos utilizados y disolverlos, 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.

15 En todas las etapas de las reacciones, las 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".

20 Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofuran 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 alcanoico 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, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse, 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, bloques de la construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están, bien sea, disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

40 Los compuestos de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC se pueden preparar por el procedimiento descrito en las siguientes secciones.

Abreviaturas:

ATP: 5'-trifosfato de adenosina	AS: Aldosterona Sintasa
Alloc: aliloxicarbonilo	BOC: carboxi butilo terciario
BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio	BINAP: 2,2'-bis(difenil fosfino)-1,1'-binaftil racémico
br: ancho	bs: singlete ancho
Ac: Acetilo	Atm: atmósfera
Aq: acuoso	calcd: calculado
Bn: bencilo	Cbz: benciloxicarbonilo

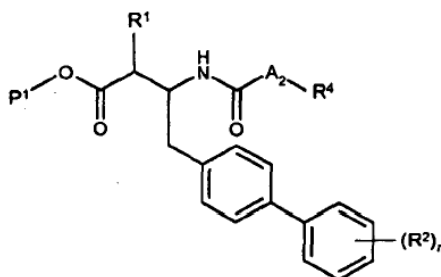
(continuación)

Bu, i-Bu y t-Bu: butilo, isobutilo y t-butilo	Pr e i-Pr: propilo e isopropilo
CDI: 1, 1'-carbonildiimidazol	COD: 1,5-ciclooctadieno
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida
DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo	DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre
d: doblete dd: doblete de dobletes	DCM: diclorometano
DIEA: dietilisopropilamina	DME: 1,4-dimetoxietano
DMF: N,N-dimetilformamida	DMSO: dimetilsulfóxido
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina	DMAP: N,N-dimetilaminopiridina
Dppb: 1,2-bis(difenilfosfino)butano	Dppe: 1,2-bis(difenilfosfino) etano
DAD: detector de conjunto de diodos	DTT: ditiotreitól
DPPA: difenilfosforilazida	EDCI, EDIC: Clorhidrato de N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA: ácido de etilendiamino tetraacético	ESI: ionización por electroaspersión
Et y EtOAc: etilo y acetato de etilo	EDC: Clorhidrato de N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato	HOBT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC: cromatografía líquida de alta presión	LC y LCMS: cromatografía líquida y cromatografía líquida y espectrometría de masas
H: Hora(s)	HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazole
IR: infrarrojo	LDA: diisopropilamida de litio
KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio	LHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio
LTA: tetraacetato de plomo	NHMDS: bis(trimetilsilil)amida de sodio
MeOD: metanol-d4	MeOH: metanol
MS: espectrometría de masas	m: multiplete
min: minutos	m/z: relación de masa a carga
Ms: mesilo	Me: metilo
M y mM: Molar y milimolar	Mg: miligramo
n.d.: no determinado	RMN: resonancia magnética nuclear
ppm: partes por millón	Pr e iPr: propilo e isopropilo
Ph: Fenilo	Pd/C: Paladio sobre carbono
PyBOP: benzotriazol-1-iloxi Tripirrolidinofosfoniohexafluorofosfato	RT: temperatura ambiente
PIDA: bis(trifluoroacetato) de yodobenceno	PIFA: diacetato de yodobenceno
PS: soportado por polímero	RP: fase reversa
s: singlete y t: triplete	Ts: tosilo

(continuación)

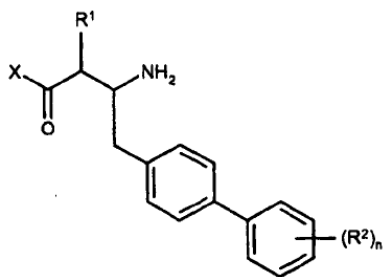
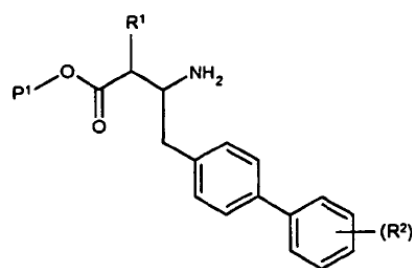
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahydrofurano
Tf: triflato	tBu: tert-butilo
TLC: cromatografía de capa fina	Tris·HCl: clorhidrato de aminotris(hidroximetil) metano
mL, mL y L: microlitro, mililitro y litro	TMS: Trimetilsililo
WSC: carbodiimida soluble en agua (N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)	UV: ultravioleta

5 Los compuestos de la invención de la fórmula VII se pueden preparar por hidrólisis del intermedio G en donde A^2 , R^1 , R^2 , R^4 y n tienen la definición de la Fórmula I o I', *supra*; y P^1 puede ser el grupo protector apropiado seleccionado de, pero no limitado a, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxibencilo o bencilo.

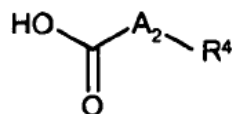
**Intermediario G**

10 Los métodos estándar se pueden aplicar para la hidrólisis del Intermedio G usando una base seleccionada de, pero no se limitan a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado de, pero no limitado a, TFA o HCl. Cuando P^1 o P^2 es bencilo o metoxibencilo, el método preferible de desprotección es la hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

El intermedio G se puede preparar utilizando el siguiente procedimiento que comprende: condensación de un intermedio H o I en donde X, P^1 , R^1 , R^2 y n son como se describió previamente:

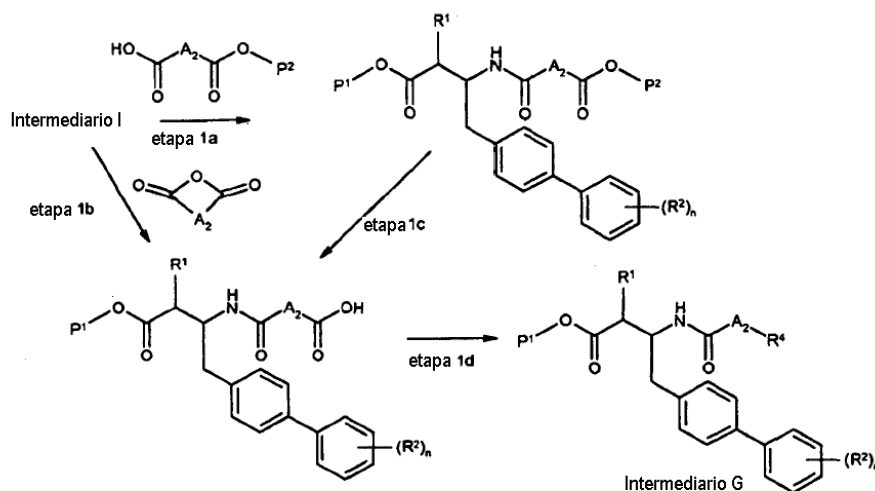
**Intermediario H****Intermediario I**

con un intermedio L en donde A^2 , R^4 y P^2 se describió previamente.

**Intermediario L**

Se pueden aplicar métodos de condensación conocidos incluyendo, pero no limitados a, la conversión del intermediario L a su correspondiente haluro de ácido, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o la conversión del intermediario L a anhídrido mixto usando reactivos tales como ClC(O)O-isobutilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo seguido por la reacción del haluro de ácido o anhídrido mezclado con el intermediario H o I en una presencia o ausencia de una base tal como amina terciaria (por ejemplo trietilamina, DIPEA o N-metilmorfolina) o derivado de piridina (por ejemplo piridina, 4-(dimetilamino)piridina, o 4-pirrolidinopiridina). Alternativamente, el intermediario L se puede acoplar con H o I usando reactivos de acoplamiento tales como DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol.

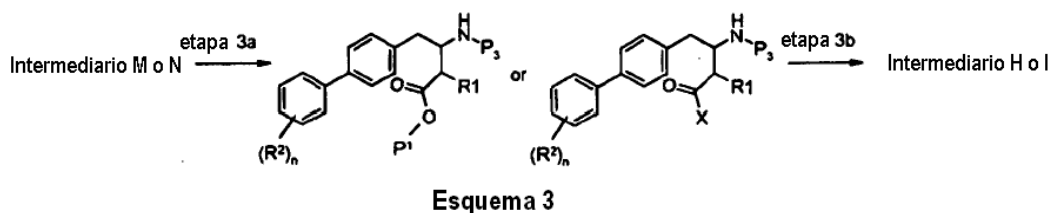
El intermediario G en donde R^4 es un tetrazol pueden ser sintetizados de acuerdo con el Esquema 1:

**Esquema 1**

en donde A^2 , R^1 , R^2 , R^4 , P^1 , P^2 y n son como se definieron previamente más arriba.

En el paso 1a, el intermediario I, se hace reaccionar con un ácido carboxílico apropiado usando reactivos de acoplamiento estándar seleccionados de, pero no limitados a, DCC, EDCI, PyBOP o BOP en presencia o ausencia de un reactivo tal como 1-hidroxibenazotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o pentafluorofenol; seguido por la eliminación del grupo protector P^2 en la etapa 1c utilizando una base seleccionada de, pero no limitado a, NaOH, KOH o LiOH, o un ácido seleccionado de, pero no limitado a, TFA o HCl, o hidrogenación con un catalizador tal como, pero no limitado a, paladio sobre carbono bajo hidrógeno. Alternativamente, el intermediario I, se hace reaccionar con un anhídrido apropiado en la presencia de una base seleccionada de, pero no limitado a, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina (etapa 1b); seguido por la conversión del ácido carboxílico en un tetrazol (etapa 1d) utilizando el método similar como se describe en Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 1513.

Los intermediarios H o I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales descritos en los Esquemas 3 y 4:

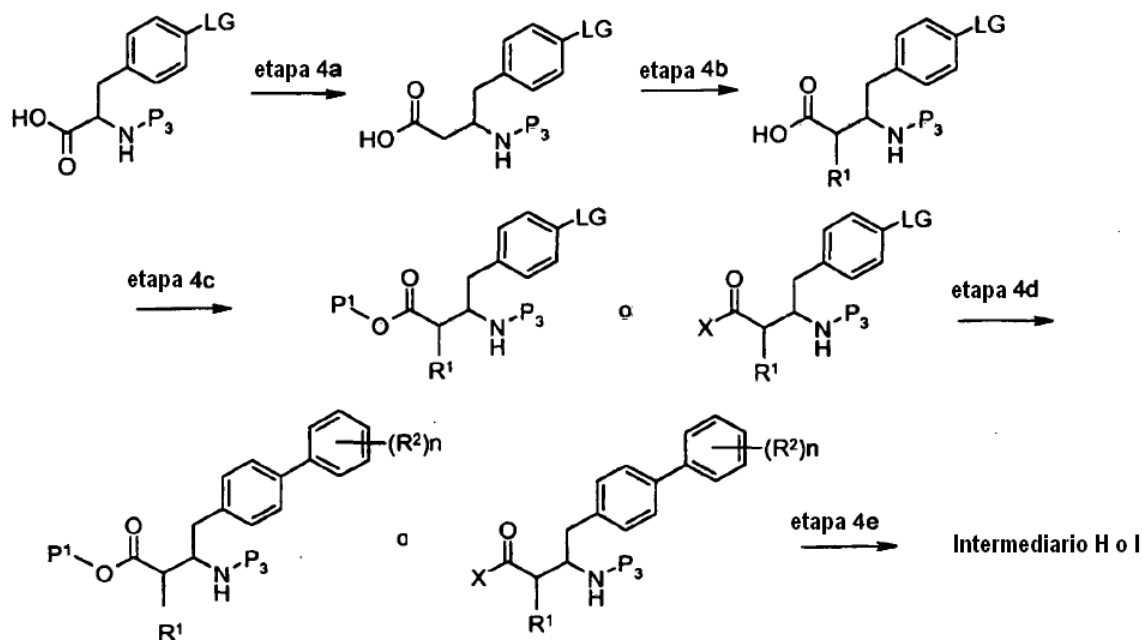


en donde R^1 , R^2 , X y n son como se definen anteriormente y en donde P_3 es un grupo protector seleccionado de, pero no limitado a, tert-butilo, bencilo, trifenilfosfinilo, tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo o trifluoroacetilo.

- 5 En la etapa (3a), se pueden emplear los métodos estándar para la introducción de la parte amina, tal como el uso de: o bien el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso a través de la formación de azida de acilo correspondiente usando cloruro de tionilo (o ClCO_2R^9), NaN_3 (o TMSN_3) y R^9OH (en donde R^9 y R^9 son hidrógeno, metilo, etilo, tert-butilo, alilo, bencilo o 4-metoxibencilo); o bien sea el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso a través de la formación de azida de acilo correspondiente con DPPA y R^9OH (en donde R^9 se define como anteriormente); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente seguido por tratamiento con equivalente de NH_3 y, o bien el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso con LTA o reactivos de yodo hipervalentes (por ejemplo, PIDA PIFA, $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$, PhIo) y R^9OH (en donde R^9 se define como anteriormente); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente y, o bien el tratamiento simultáneo con o tratamiento paso a paso con Br_2 y MOH (en donde M es definido aquí por ejemplo, Na , K , Ba o Ca); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente y el tratamiento con MOZ o NaBrO_2 (en donde Z es definida aquí por ejemplo, Cl o Br); o métodos estándar para la conversión a la carboxamida correspondiente y el tratamiento con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y R^9OH (en donde R^9 es como se definió anteriormente); o métodos estándar para la conversión a el ácido hidroxámico correspondiente seguido por tratamiento con H_2NOH o H_2NOTMS y el tratamiento con Ac_2O , Boc_2O , R^{10}COCl , $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{R}^{10}\text{PO}_2\text{Cl}$ (en donde R^{10} se define aquí por ejemplo, Me , Et , tBu o fenilo), cloruro de tionilo, EDCl , DCC , o 1-cloro-2,4-dinitrobenceno en la presencia o ausencia de una base (por ejemplo, piridina, Na_2CO_3 acuoso, trietilamina, DIPEA) y el tratamiento con R^9OH en la presencia de una base (por ejemplo, DBU , ZOH , DIPEA) (en donde R^9 y Z son como se definieron anteriormente).

En la etapa (3b), se pueden aplicar los métodos estándar para la eliminación de grupos protectores P_3 , tal como hidrólisis de base utilizando NaOH , KOH , o LiOH , hidrólisis ácida utilizando TFA o HCl , o hidrogenación utilizando paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

El esquema 4 describe una síntesis alternativa del intermediario H o I:



Esquema 4

en donde LG es un grupo saliente seleccionado de, pero no limitado a, Cl, Br, I, OMs, OTs u OTf. En la etapa (4a), se pueden emplear métodos estándar para homologación de Arndt-Eistert. Un ejemplo ilustrativo de esta química se delinea en "Enantioselective synthesis of β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), bien sea directamente o de forma análoga.

En el paso (4b), se pueden emplear métodos estándar para alquilación, tal como el uso de R^1 LG en la presencia de una base tal como LDA, NHMDS, LHMDS o KHMDS.

En la etapa (4c), se puede emplear métodos estándar para proteger el ácido carboxílico, tal como el uso de TMSCHN₂ (para el éster de metilo), P^1 LG/base (por ejemplo K_2CO_3 , $NaHCO_3$, Cs_2CO_3 o K_3PO_4), cloruro de tionilo (o cloruro de oxalilo)/ R^9 OH, DCC (o EDCl)/DMAP/ R^9 OH, BOP/ R^9 OK (o R^9ONa), $(R^9O)_2CHNMe_2$, CDI/DBU/ R^9 OH en donde R^9 tiene el mismo significado como se definió anteriormente, o isobutileno/ H_2SO_4 (para tert-butil éster).

En la etapa (4d), se pueden aplicar métodos estándar para la reacción de acoplamiento de Suzuki, tal como el uso de una especie de paladio (o níquel) [por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ /una fosfina (por ejemplo PPh_3 , dppf, PCy_3 , $P(tBu)_3$, XPhos), Pd/C , $Pd_2(dba)_3$ /una fosfina (por ejemplo PPh_3 , dppf, PCy_3 , $P(tBu)_3$, XPhos), $Ni(COD)_2$ /una fosfina (o dppe, dppb, PCy_3), $Ni(dppf)Cl_2$], una base (por ejemplo KF, CsF, K_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH, KOH, NaO-*t*-Bu, KO-*t*-Bu), y $(R^2)_n$ -PhB(OH)₂ [o $(R^2)_n$ -PhBF₃K].

En la etapa (4e), se pueden aplicar métodos estándar para la eliminación de grupos protectores P_3 , tal como hidrólisis de base utilizando NaOH, KOH, o LiOH, hidrólisis ácida utilizando TFA o HCl, o hidrogenación utilizando paladio sobre carbono bajo hidrógeno.

Alternativamente, el intermediario H o I pueden prepararse siguiendo las rutas sintéticas delineadas en Tetrahedron Letters, 2008, vol. 49, No. 33, pp. 4.977-4.980 bien sea directamente o de forma análoga y convirtiendo el ácido borónico obtenido en un bifenilo sustituido por métodos delineados en Organic Letters, 2002, Vol. 4, No. 22, pp. 3803 - 3805.

Alternativamente, el intermediario H o I pueden prepararse siguiendo las rutas sintéticas delineadas en Tetrahedron: Asymmetry, 2006, Vol. 17, No. 2, pp. 205-209 bien sea directamente o de forma análoga.

Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar por métodos de reacción de Mannich. Los ejemplos ilustrativos de esta química se delinear en "Enantioselective synthesis of β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), bien sea directamente o de forma análoga.

Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar mediante la adición de enolato. Los ejemplos ilustrativos de esta química se delinean en "Enantioselective synthesis of β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), bien sea directamente o de forma análoga.

5 Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar por métodos de reacción de aza-Michael. Los ejemplos ilustrativos de esta química se delinean en "Enantioselective synthesis of β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), bien sea directamente o de forma análoga..

Alternativamente, el intermediario H o I se pueden preparar siguiendo la ruta sintética delineada en Synlett, 2006, No. 4, pp. 539-542, bien sea directamente o de forma análoga.

10 La síntesis del intermediario L también se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos con número de expediente del solicitante PAT053600-US-USP3 (publicada como US 2010-0305145) la cual fue presentada el 16 de Abril de 2010.

15 La invención incluye además cualquier variante de los procesos presentes, en la que 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 que los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en el que los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermediarios también pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos conocidos en general *per se*.

20 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 cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden
25 contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores, etc.

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

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

30 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

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

35 e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

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

40 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 contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes
45 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
50 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.

5 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 solución, 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 10 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

15 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos 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.

20 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.

25 Tal como se utiliza aquí, una aplicación tópica también puede ser pertinente a una inhalación o a una aplicación intranasal. Son administrados 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) de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol de un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

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

35 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 puede prepararse y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se empacan preferiblemente usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación adecuados. Los ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de blíster, y paquetes de bandas.

40 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.

45 Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la endopeptidasa neutra EC 3.4.24.11, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* como se provee en las secciones siguientes y por lo tanto están indicados para la terapia

50 Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: trastornos cardiovasculares, como la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, angina, insuficiencia renal, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, edema cíclico, enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (infertilidad, especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, 55 leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como la depresión y la condición psicótica tal como la demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino

irritable), curación 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 cística, reestenosis, diabetes tipo 2, complicaciones de la diabetes y la aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

Así, como una realización adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad la cual es mejorada por la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, adecuadamente hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco 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 diabéticas y más adecuadamente los trastornos cardiovasculares, tal como la hipertensión, la insuficiencia renal, incluyendo edema y fallo cardíaco congestivo.

En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad la cual es mejorada por la inhibición de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I', I, I, IA, y VII VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, adecuadamente hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco 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 diabéticas y más adecuadamente los trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal, incluyendo edema y fallo cardíaco congestivo.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención pueden estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente de 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, un internista o un 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 enfermedad.

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, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicados *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente 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 concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. 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.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser establecida por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* y/o por los siguientes métodos *in vitro* e *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.

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

La endopeptidasa neutra humana recombinante (expresada en células de insecto y purificada usando métodos estándar, concentración final 7 pM) se preincubó con 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 150 mM NaCl y CHAPS al 0.05 % (p/v). La reacción enzimática es iniciada mediante la adición de un sustrato de péptido sintético Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH a una concentración final de 0.7 μ M. La hidrólisis del sustrato conduce a un incremento del tiempo de vida de la fluorescencia (FLT) de PT14 medido por los medios de un lector 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, que corresponden a la concentración del inhibidor que muestra la reducción del 50% de los valores de FLT medidos en ausencia del inhibidor, se calculan a partir de la gráfica de porcentaje de inhibición versus concentración de inhibidor usando el software de análisis de regresión no lineal.

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

Tabla 1 Actividad inhibidora de los compuestos

Ejemplo #	IC ₅₀ de NEP Humana (nM)
Ejemplo 5-1	38
Ejemplo 5-11	3
Ejemplo 5-12	67
Ejemplo 5-46	0.5
Ejemplo 5-47	2.7
Ejemplo 5-55	0.7
Ejemplo 9-1	56
Ejemplo 11-14	0.07

5 El compuesto de la presente invención puede ser administrado bien sea simultáneamente con, o antes o después, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención puede ser administrado separadamente, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica.

10 En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en 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. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de las fórmulas I' y I a VIIC y el otro(s) agente terapéutico juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente(s) terapéutico en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

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

5 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 acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un contenedor, una botella dividida o un paquete en lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es un paquete blíster, tal como normalmente utilizado para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

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

15 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente terapéutico pueden ser manufacturados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente terapéutico pueden ser puestos juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación por los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos en sí mismos (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes en sí mismos, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De acuerdo con lo anterior, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento 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 en la manufactura de medicamento 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 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La invención también provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24.11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es preparada para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método de 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 preparado para administración con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también provee un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de la endopeptidasa neutra EC 3.4. 24,11, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método de 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 acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VI C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La invención también provee el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento 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 en la manufactura de un medicamento 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 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I' y I a VIIC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una realización, el otro agente terapéutico es seleccionado de: inhibidor de la HMG-Co-A reductasa, un bloqueador del receptor de angiotensina (los ARB, antagonista del receptor de angiotensina II), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del canal de calcio (CCB), una antagonista de la endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un imitador de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente de reducción de la obesidad, un bloqueador del receptor de aldosterona, un bloqueador del receptor de endotelina, un inhibidor de la aldosterona sintasa (ASI), un inhibidor de CETP o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la coadministración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas I' o I-VIII o un compuesto descrito aquí de otro modo) 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.

El término "segundo agente" incluye cualquier agente que es conocido en la técnica para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito aquí, por ejemplo .un trastorno o enfermedad que responde a la inhibición de la endopeptidasa neutra, tal como por ejemplo, hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, 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 la 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 nociva, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal (incluyendo edema y retención de sal), edema cíclico, enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis y trastornos reproductivos (especialmente infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos tales como la depresión y la condición psicótica tal como la demencia y confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), curación de heridas (especialmente úlceras venosas y diabéticas y llagas de presión), choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis cística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas y aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.

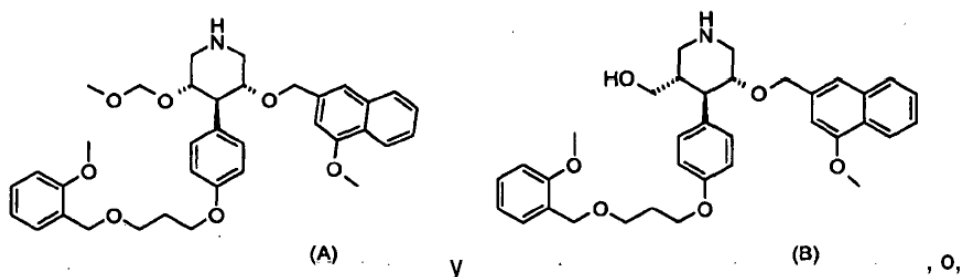
Ejemplos de segundos agentes incluyen inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de los canales de calcio (CCB), antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, diuréticos, imitadores de ApoA-I, agentes antidiabéticos, agentes que reducen la obesidad, bloqueadores del receptor de aldosterona, bloqueadores del receptor de la endotelina, inhibidores de la aldosterona sintasa (ASI) y los inhibidores de CETP.

El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también llamados inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa) incluye agentes activos que pueden ser utilizados para reducir los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de la ACE" (también llamado inhibidores de la 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, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxetipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, ytrandolapril, o, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "antagonista de la endotelina" incluye bosentán (cf. EP 526708 A), tezoseptán (cf. WO 96/19459), o, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de renina" incluye ditekiren (nombre químico: [1S-[1R*, 2R*, 4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoksi)carbonil]-L-prolin-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-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteineamida); Alisquiren (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zanquiren (nombre químico: [1 S-[1R*(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 tal como los ha desarrollado Speedel, o RO 66-1132 y RO 66-1168 de Fórmula (A) y (B):

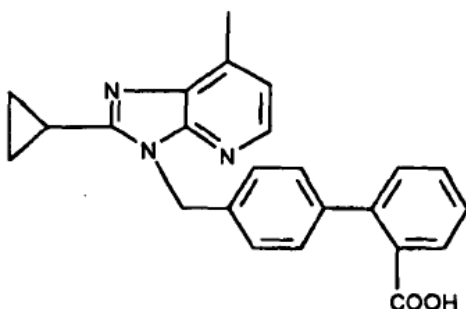


sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

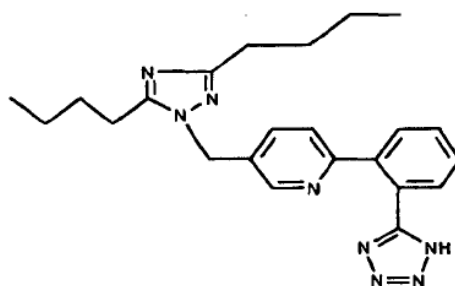
5 El término "alisquiren", si no se define específicamente, se debe entender tanto como la base libre y como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente una sal hemifumarato del mismo.

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

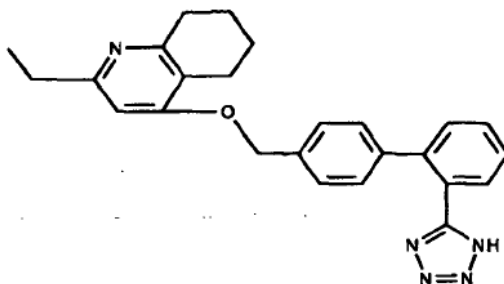
10 La clase de antagonistas de receptor de AT₁ comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, prefiriéndose esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo consistente de valsartán, losartán, candesartán, eprosartán,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



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



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



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

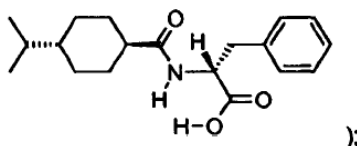
Antagonista del receptor AT_1 preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, siendo los más preferidos el valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 El término "bloqueador del canal de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHP) y no DHPS (por ejemplo, los CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamilo). Los ejemplos incluyen amlodipino, felodipino, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un representante de no DHP seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, 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 tiazídicos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clorotalidón).

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)

- 15 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, glibonúrida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y toluilciclamicida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (cf. EP 196222 y EP 526171) de la fórmula



- 25 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 en el Ejemplo 11 en la página 61, y EP 207331 A1); el dihidrato (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinolylcarbonil)-propionato de calcio (por ejemplo, mitoglinida (cf. EP 507534)); y glimepirida (cf. EP 31058). Ejemplos adicionales incluyen inhibidores DPP-IV, agonistas GLP-1 y GLP-1.

El DPP-IV es responsable de la inactivación de GLP-1. Más particularmente, el DPP-IV genera un antagonista del receptor de 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.

- 30 El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV son 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
- 35 que se divulgan específicamente en el Ejemplo 3 de WO 98/19998 y el Ejemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente.

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.

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 in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Ejemplos adicionales incluyen GLP-1 (7-37), compuestos en los cuales 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 exendin-4 del agonista de GLP descrito por Greig et al. en Diabetologia 1999, 42, 45-50.

Son también incluidos en la definición de "agente antidiabético" potenciadores de la sensibilidad a la insulina que restauran la función del receptor de insulina alterada para reducir la resistencia a la insulina y consecuentemente potenciar la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen derivados de tiazolidindiona hipoglucémicos (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-naftilsulfonil)-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-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297)).

Agentes antidiabéticos adicionales incluyen, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, tales como inhibidores de las proteína tirosina fosfatasas (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 de la 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 PPAR γ no glitazona; agonistas duales PPAR α /PPAR γ ; compuestos antidiabéticos 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; antagonistas α_2 -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 y fentermina).

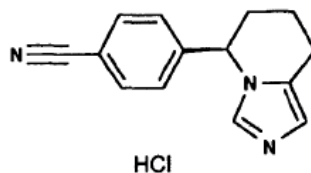
Se entiende que un inhibidor de la aldosterona sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que tiene la propiedad de inhibir la producción de aldosterona. La aldosterona sintasa (CYP11B2) es una enzima mitocondrial de citocromo P450 que cataliza la última etapa de la producción de aldosterona en el córtex adrenal, es decir, la conversión de la 11-desoxicorticosterona a aldosterona. La inhibición de la producción de aldosterona con los llamados inhibidores de aldosterona sintasa es conocida por ser una variante exitosa para el tratamiento de la 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).

La clase de inhibidores de aldosterona sintasa comprende tanto inhibidores de la aldosterona sintasa esteroideales y no esteroideales, siendo el último el más preferido.

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

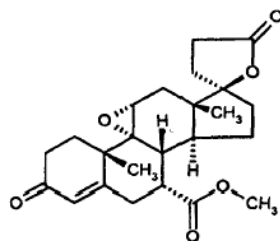
La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de la aromatasa no esteroideales anastrozol, fadrozol (incluyendo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

El más preferido inhibidor de la aldosterona sintasa no esteroide 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 preferido de la aldosterona esteroidea es la eplerenona (cf. EP 122232 A) de la fórmula



5 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 del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí a 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-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzonitrilo; (4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; butil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 4-fluorobencil éster del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; metil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 2-isopropoxietil éster del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metilbenzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-Fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo; *cis*-3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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 patentes de los Estados Unidos US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en las solicitudes del PCT WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006/128851, 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-(1H-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 (R) o (S) enantiómero de los mismos; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

El término "inhibidor de la CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Tal actividad de inhibición de la CETP se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos 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)-metoxicarbonil- amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-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 rosenono lactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterol 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 preferido de PDE5 es Sildenafil.

El segundo agente de interés particular incluye 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, y los inhibidores de la aldosterona sintasa.

Ejemplificación de la invención:

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están bien sea disponibles comercialmente o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia 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 una persona de experiencia normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Los siguientes ejemplos están previstos para ilustrar la invención y no se deben considerar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos en el ejemplo 5-1 a 15-3 tienen valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0.01 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, 3µm x 33mm x 3.0mm a 40°C

Rata de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) HCOONH₄ 5 mM acuoso, B) MeOH / CH₃CN (1/1, v/v)

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición B de HPLC:

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

Rata de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) HCOONH₄ 5 mM acuoso, B) MeOH/CH₃CN (1/1, v/v)

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición C de HPLC:

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

Rata de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) (5 mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$)/agua, B) MeOH/ CH_3CN (1/1, v/v)

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

Detección: DAD-UV a 200-400 nm

5 Condición D de HPLC:

Columna: INERTSIL C8-3, $3\mu\text{m}$ x 33mm x 3.0mm a 40 °C

Rata de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) ácido fórmico al 0.1% acuoso, B) MeOH/ CH_3CN (1/1, v/v)

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

10 Detección: DAD-UV a 200-400 nm

Condición E de HPLC:

Columna: Inertsil C8-3, $3\mu\text{m}$ x 33mm x 3.0mm a 40°C

Rata de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A) metanol/acetonitrilo (1/1, v/v), B) HCOONH_4 5 mM acuoso

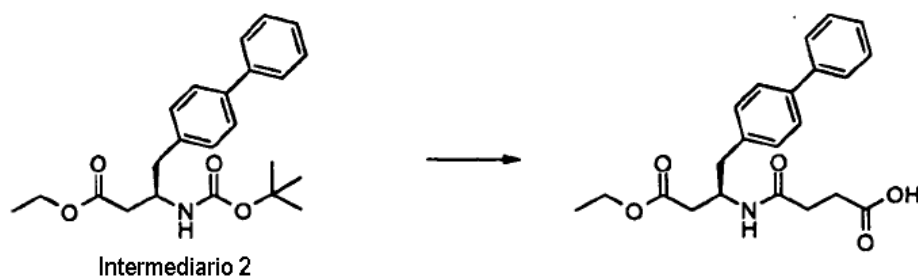
15 Gradiente: gradiente lineal de B al 40% a A al 95% en 2 min

Detección: UV a 214 nm

La estereoquímica relativa se determinó utilizando dos RMN dimensionales. Bajo las condiciones de reacción, no sería esperada 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 absoluta del estereocentro que porta el grupo bisfenil-metilo.

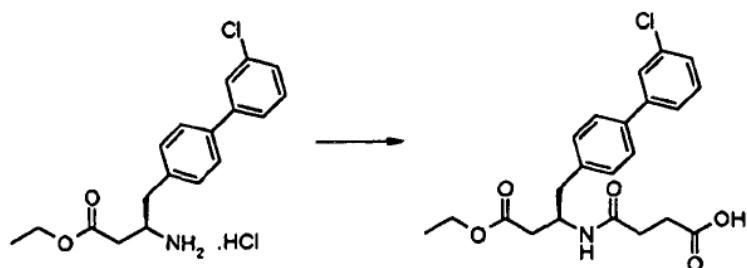
20

Ejemplo de Referencia 1-1: Síntesis del ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



A (R)-etil-4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato (230.1 mg, 0.600 mmol) se agrega una solución de HCl en 1,4-dioxano (3.00 ml, 12.00 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico. Una solución de clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico, anhídrido succínico (72.1 mg, 0.720 mmol) y DIPEA (0.126 mL, 0.720 mmol) en diclorometano (4 mL) se deja en agitación durante 1 hora. La reacción se detiene con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel modificada con CN (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) y por RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (TFA al 0.1%)/ CH_3CN) para dar ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (148.2 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.64 minutos (condición A); MS (m+1) = 384.1; ^1H RMN (400 MHz, ACETONITRIL- d_3) δ ppm 1.21 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 2.31 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.56 (m, 4 H) 2.77 - 2.92 (m, 2 H) 4.08 (q, $J=7.24$ Hz, 2 H) 4.33 - 4.48 (m, 1 H) 6.62 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.32-7.39 (m, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 2H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 10.02 (br. s., 1 H).

35

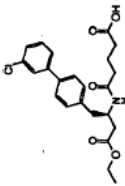
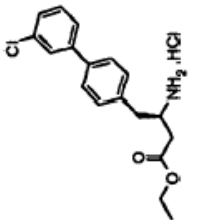
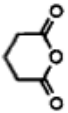
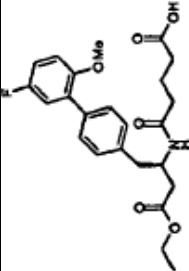
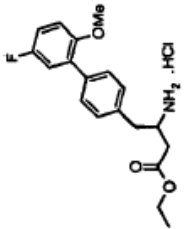
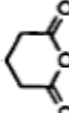
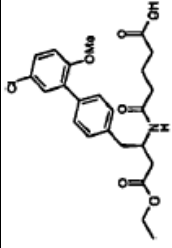
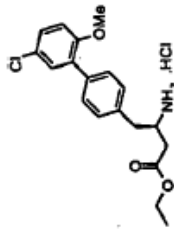
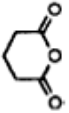
Ejemplo de Referencia 1-2: Síntesis del ácido (*R*)-4-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico

5 Una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (*R*)-etilo (400 mg, 1.13 mmol), anhídrido succínico (136 mg, 1.36 mmol) y DIPEA, (0.237 mL, 1.36 mmol) en diclorometano (5 mL) se mantiene en agitación durante 2.5 horas. La reacción es detenida con HCl acuoso 1 M y extraído con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1%) para MeCN al 100% para dar el ácido (*R*)-4-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (255 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.15 minutos (condición B);

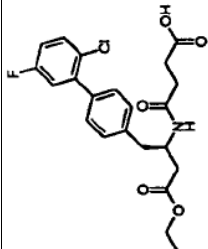
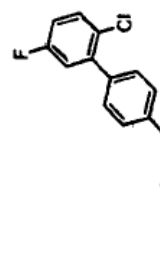
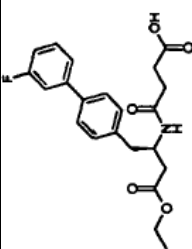
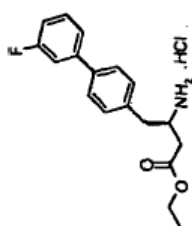
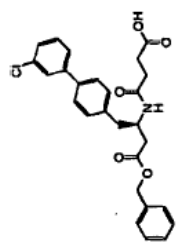
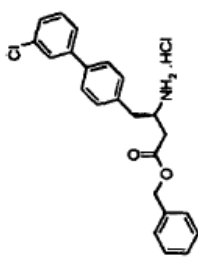
10 MS (*m*+1) = 418.0; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, *J* = 7.08 Hz, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 4 H) 2.64 - 2.67 (m, 2 H) 2.87 (A de ABX, *J*_{ab} = 13.6 Hz, *J*_{ax} = 7.8 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, *J*_{ab} = 13.6 HZ, *J*_{bx} = 6.6 Hz, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.50 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 2H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H).

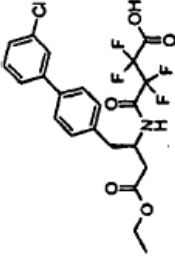
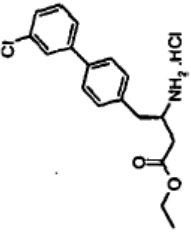
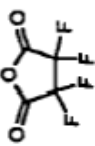
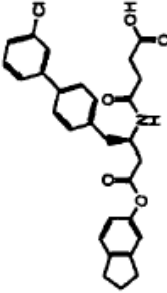
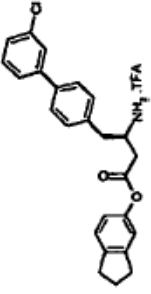
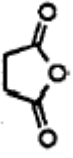
15 Tiempo de retención de HPLC quiral = 3.59 min. Columna: Daicel CHIRALPAK AD-H (4.6x100mm); rata de flujo = 1 ml/min.; eluyente: EtOH(que contiene TFA al 0.1%)/heptano = 4/6.

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-2:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-3	 Ácido (R)-5-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico		 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.57 min. (A)	432.1
Ejemplo de referencia 1-4	 Ácido (R)-5-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico		 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	0.93 min. (B)	446.3
Ejemplo de referencia 1-5	 Ácido (R)-5-(1-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico		 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.14 min. (B)	462.5

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-6	 Ácido (R)-4-(1-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	0.97 min. (B)	436.2	
Ejemplo de referencia 1-7	 Ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(3'-fluorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.23 min. (B)	402.0	
Ejemplo de referencia 1-8	 Ácido (R)-4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.37 min. (B)	480.2	

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-9			 Piridina, Temperatura ambiente	1.32 min. (C)	490.2
Ejemplo de referencia 1-10			 DIPEA, DCM, Temperatura ambiente	1.52 min. (B)	506.4

Ejemplo 1-3: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 2.25 - 2.28 (m, 2 H) 2.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 2.50 (A de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{ax} = 5.6$ Hz, 1 H) 2.56 (B de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{bx} = 5.1$ Hz, 1 H) 2.88 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.98 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 7.1$ Hz, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.50-4.58 (m, 1 H) 6.32 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H).

Ejemplo 1-4: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 1.86-1.97 (m, 2 H) 2.25 - 2.28 (m, 2 H) 2.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 2.54 (A de ABX, $J_{ab} = 16.1$ Hz, $J_{ax} = 5.6$ Hz, 1 H) 2.58 (B de ABX, $J_{ab} = 16.1$ Hz, $J_{bx} = 5.2$ Hz, 1 H) 2.88 (A de ABX, $J_{ab} = 13.5$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.97 (B de ABX, $J_{ab} = 13.5$ Hz, $J_{bx} = 7.0$ Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.88 - 6.91 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 2 H) 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.44 - 7.47 (m, 2 H).

Ejemplo 1-5: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 2.25 - 2.36 (m, 4 H) 2.49 - 2.61 (m, 2 H) 2.88 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.97 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.8$ Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 6.34 - 6.36 (m, 1 H) 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 3 H) 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H).

Ejemplo 1-6: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.47-2.67 (m, 6 H) 2.89 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 6.7$ Hz, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.51 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 2 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H).

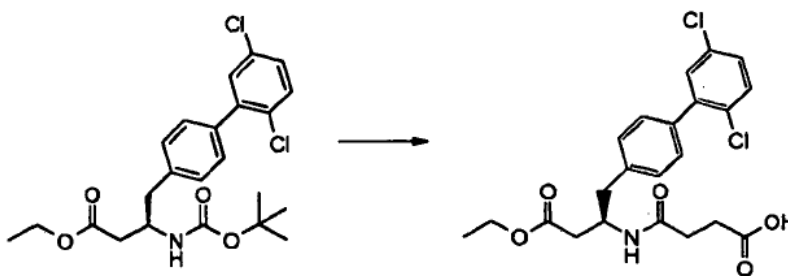
Ejemplo 1-7: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.23 - 2.27 (m, 2 H) 2.34 - 2.38 (m, 2 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 2.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 1 H) 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H) 12.04 (s, 1 H).

Ejemplo 1-8: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.41 - 2.45 (m, 2 H) 2.50 - 2.64 (m, 4 H) 2.81 - 2.87 (m, 1 H) 2.95 - 3.00 (m, 1 H) 4.49 - 4.56 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.54 (m, 13 H).

Ejemplo 1-9: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.22-1.25 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.52-4.59 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.59 (t, $J = 2.02$ Hz, 1 H).

Ejemplo 1-10: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 2.44 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.70 (dd, $J = 16.2, 5.6$ Hz, 1 H), 2.78 (dd, $J = 16.2, 5.1$ Hz, 1 H), 2.83 - 2.98 (m, 5 H), 3.04 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.79 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 3 H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.43 (dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 9.34 (br. s., 1 H).

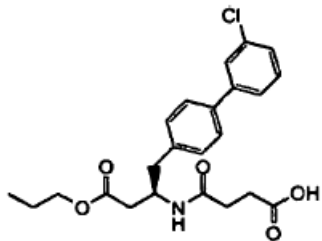
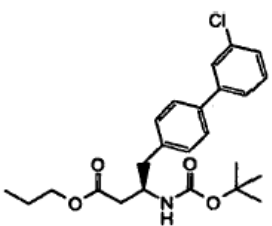
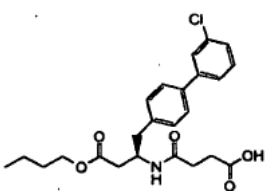
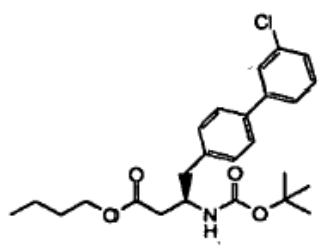
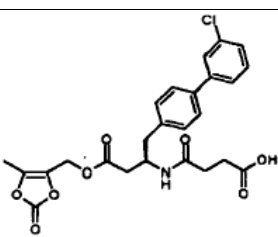
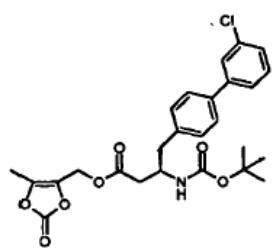
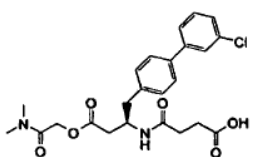
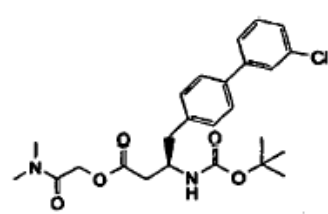
Ejemplo de Referencia 1-11: Síntesis de ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



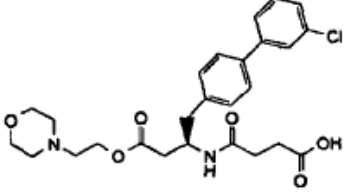
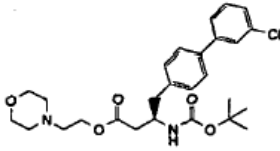
A 3-(tert-butoxycarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (1.09 g, 2.33 mmol) se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (5.81 mL, 23.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra para dar clorhidrato de 3-amino-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo. A continuación, una solución del producto, anhídrido succínico (280 mg, 2.80 mmol) y DIPEA (0.489 mL, 2.80 mmol) en diclorometano (15 mL) se mantiene en agitación durante 2 horas. La reacción es detenida con HCl 1 M acuoso y extraído con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1%) para MeCN al 100% para dar el ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (553 mg) como un sólido blanco; Tiempo de retención de HPLC = 1.02 minutos (condición B); MS ($m+1$) = 452.14; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 6 H) 2.89 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$

Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 6.7$ Hz, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.53 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 3 H) 7.32 - 7.40 (m, 4 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-11:

Ejemplo	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 1-12	 Propil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		1.24 min. (B)	432.3
Ejemplo de Referencia 1-13	 Butil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		1.34 min. (B)	446.2
Ejemplo de Referencia 1-14	 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il metil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		1.12 min. (B)	502.2
Ejemplo de Referencia 1-15	 Dimetilcarbamoilmetil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		0.89 min. (B)	475.3

(continuación)

Ejemplo	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 1-16	 2-morfolin-4-il-etil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		0.99 min. (B)	503.5

Ejemplo 1-12: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.49 - 1.61 (m, 2 H), 2.22 - 2.29 (m, 2 H), 2.32 - 2.39 (m, 2 H), 2.45 (dd, J=6.9, 3.4 Hz, 2 H), 2.78 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 3.94 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.21 - 4.33 (m, 1 H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 3 H), 7.69 (t, J=1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

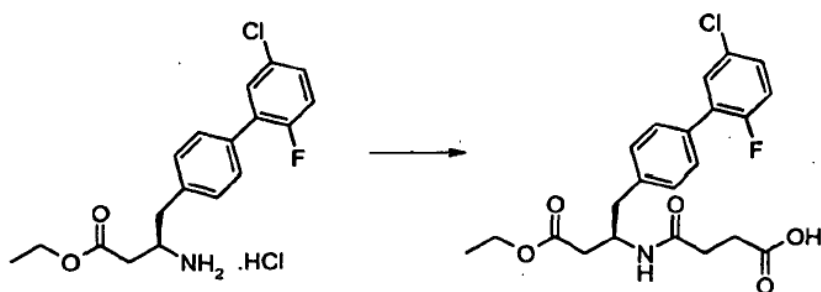
Ejemplo 1-13: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 2.43 - 2.59 (m, 4 H), 2.65 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 2.85 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J=13.6, 6.6 Hz, 1 H), 4.03 - 4.18 (m, 2 H), 4.43 - 4.56 (m, 1 H), 6.57 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.55 (t, J=1.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 1-14: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.44 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 2.48 - 2.57 (m, 1 H), 2.57 - 2.73 (m, 3 H), 2.87 (dd, J=13.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.98 (dd, J=13.9, 7.1 Hz, 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 6.32 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.30 (d, 1 H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H).

Ejemplo 1-15: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.48 - 2.59 (m, 3 H), 2.61 - 2.71 (m, 3 H), 2.91 - 3.06 (m, 8 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 4.67 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 5.03 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 7.30 (dt, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 3 H), 7.45 (dt, J=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.55 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=9.3 Hz, 1 H).

Ejemplo 1-16: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 2.32 - 2.41 (m, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.57 (dd, J=15.4, 5.6 Hz, 1 H), 2.80 (d, J=36.1 Hz, 2 H), 3.15 (br. s., 2 H), 3.31 - 3.50 (m, 4 H), 3.52 - 4.05 (m, 4 H), 4.25 - 4.40 (m, 3 H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 3 H), 7.70 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.06 (br. s., 1 H), 12.17 (br. s., 1 H).

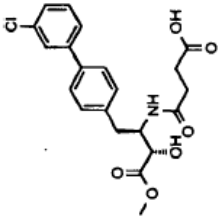
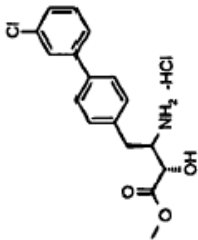
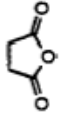
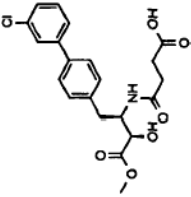
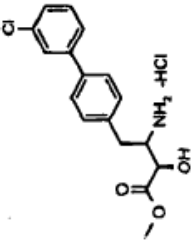
Ejemplo de Referencia 1-17: Síntesis de ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



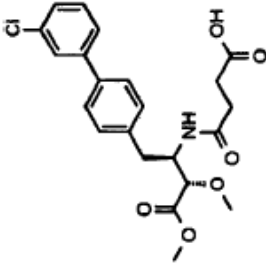
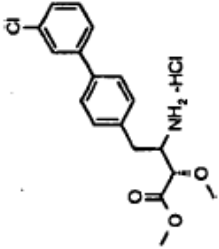
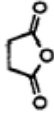
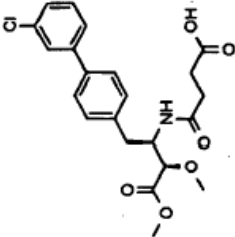
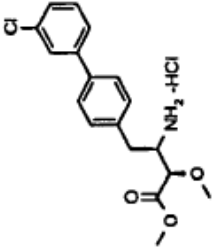
Una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (293 mg, 0.777 mmol), anhídrido succínico (93 mg, 0.932 mmol) y DIPEA (0.204 mL, 1.165 mmol) en diclorometano (4 mL) se mantiene en agitación durante 1.5 horas. La reacción es detenida con HCl 1 M acuoso y extraído con diclorometano. La capa orgánica se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1%) para MeCN al 100% para dar el ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (294 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.03

minutos (condición B); MS ($m+1$) = 436.2; ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 1.28 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 4 H) 2.64- 2.68 (m, 2 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.64 Hz, J_{ax} = 7.83 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, J_{ab} = 13.64 Hz, J_{bx} = 6.57 Hz, 1 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 6.60 (br d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 3 H) 7.39 - 7.41 (m, 1 H) 7.44 - 7.46 (m, 2H).

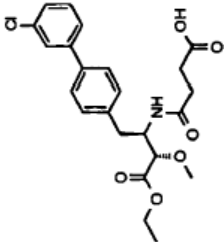
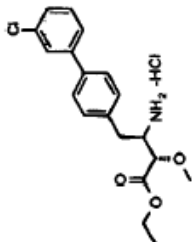
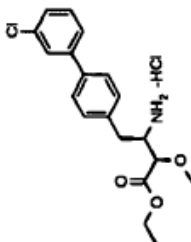
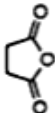
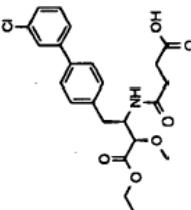
- 5 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-17:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-18	 Metil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico			1.29 min. (A)	420.0
	 Metil éster del ácido (2R,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico	 Intermediario 50	Et ₃ N, DCM		

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-19	 Metil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-2-metoxi-butírico			1.21 min. (A)	434.2
	 Metil éster del ácido (2R,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-2-metoxi-butírico	 Intermediario 51	DIPEA, DCM		

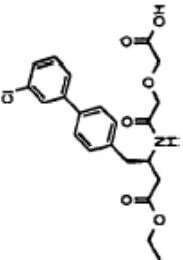
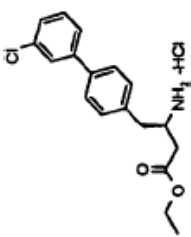
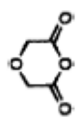
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-20	 Etil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico	  Intermediario 52	 DIPEA, DCM	1.57 min. (A)	448.3
	 Etil éster del ácido (2R,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico				

(Continuación)

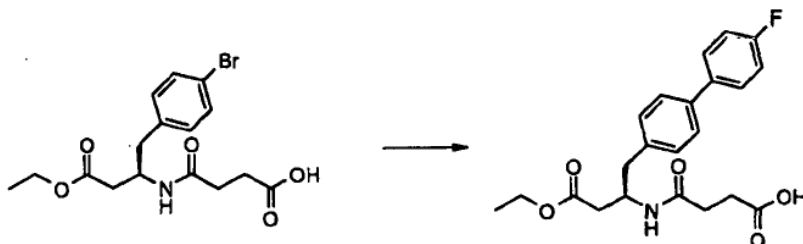
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-21				0.83 min. (B)	422.1
	Metil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico	Intermediario 53	Et ₃ N, DCM		
Ejemplo de referencia 1-22				0.98 min. (B)	432
	Etil éster del ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico	Nuevo intermediario 54	Et ₃ N, DCM		

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 1-23	 Etil éster del ácido (R)-3-(2-(2-Carboximetoxi-acetilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		 Et₃N, DCM	0.75 min. (B)	434

Ejemplo 1-20: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 ppm 1.15 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H), 2.24-2.34 (m, 4 H), 2.74 (dd, *J* = 8.59, 13.39 Hz), 2.88 (dd, *J* = 6.32, 13.39 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 2.78 Hz, 1 H), 4.04 (dd, *J* = 7.07, 13.89 Hz, 2 H), 4.33-4.43 (m, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.08 Hz, 2 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, *J* = 7.83 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 3.34 Hz), 7.71 (t, *J* = 1.77 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H).

5 **Ejemplo de Referencia 2-1:** Síntesis de etil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-fluorobifenil-4-il)-butírico

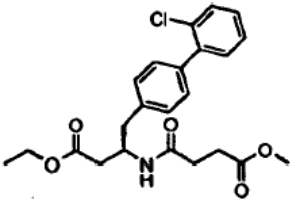
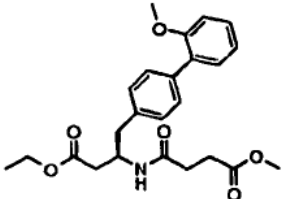
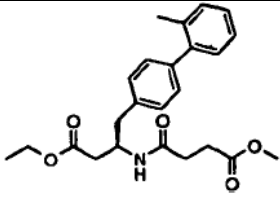
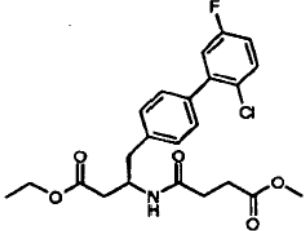
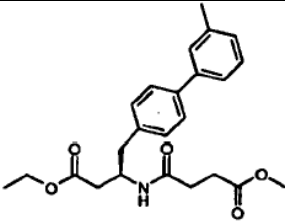
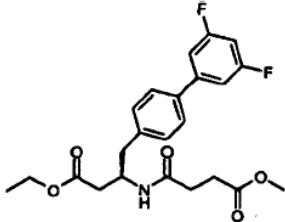


Una mezcla de ácido (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (50 mg, 0.129 mmol),
 10 ácido 4-fluorofenilborónico (27.2 mg, 0.194 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.96 mg, 0.013 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (0.129 mL, 0.259 mmol) en tolueno (1 mL) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 13 horas, la solución es enfriada a temperatura ambiente y luego se detuvo con HCl acuoso 1 M. Los productos son extraídos con acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0.1%)/CH₃CN), y luego se liofiliza para dar etil éster del ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-fluorobifenil-4-il)-butírico (29.2 mg). Tiempo
 15 de retención de HPLC = 1.26 minutos (condición B); MS (*m*+1) = 402.2; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, *J* = 7 Hz, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, *J*_{ab} = 13.7 Hz, *J*_{ax} = 7.9 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, *J*_{ab} = 13.7 Hz, *J*_{bx} = 6.6 Hz, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.52 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) 7.46 - 7.55 (m, 4 H).

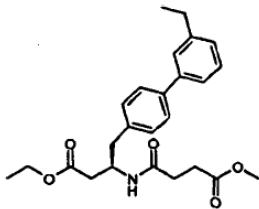
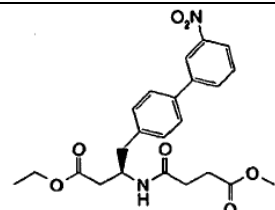
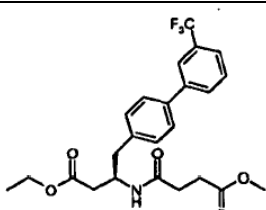
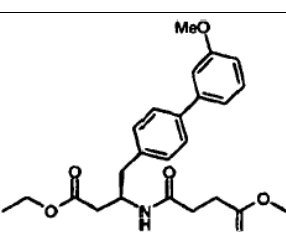
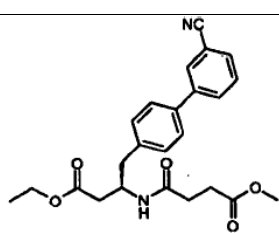
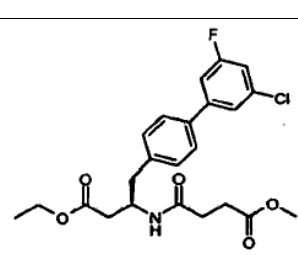
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2-1:

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 2-2		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>p</i> -clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, ácido (R)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	1.49 min. (B)	418.1
Ejemplo de Referencia 2-3		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>m</i> -fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.24 min. (B)	416.1
Ejemplo de Referencia 2-4		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido <i>o</i> -fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.25 min. (B)	416.1

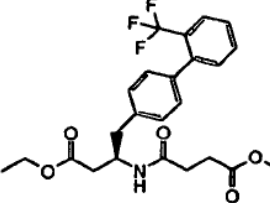
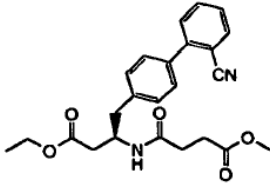
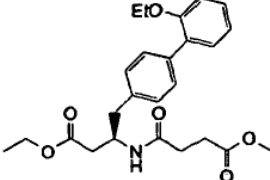
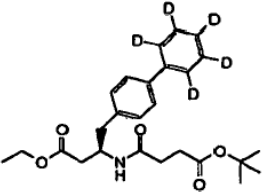
(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 2-5		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, ácido o-clorofenilborónico, Na_2CO_3 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.33 min. (B)	432.1
Ejemplo de Referencia 2-6		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, ácido o-metoxifenilborónico, Na_2CO_3 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.22 min. (B)	428.2
Ejemplo de Referencia 2-7		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, ácido o-toluilborónico, Na_2CO_3 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.35 min. (B)	412.2
Ejemplo de Referencia 2-8		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico, Na_2CO_3 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.28 min. (B)	450.3
Ejemplo de Referencia 2-9		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, ácido m-toluilborónico, Na_2CO_3 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.28 min. (B)	412.2
Ejemplo de Referencia 2-10		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, ácido 3,5-difluorofenilborónico, Na_2CO_3 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.23 min. (B)	434.2

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 2-11		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-etilfenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.40 min. (B)	426.3
Ejemplo de Referencia 2-12		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-nitrofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.16 min. (B)	443.2
Ejemplo de Referencia 2-13		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-(trifluorometil)fenil borónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.39 min. (G)	466.1
Ejemplo de Referencia 2-14		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.19 min. (G)	428.2
Ejemplo de Referencia 2-15		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-cianobenzenoborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	0.98 min. (B)	423.2
Ejemplo de Referencia 2-16		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.45 min. (B)	450.1

(continuación)

Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 2-17		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-(trifluorometil)fenil borónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.37 min. (B)	466.1
Ejemplo de Referencia 2-18		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-cianofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.01 min. (B)	423.2
Ejemplo de Referencia 2-19		Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-etoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo.	1.29 min. (B)	442.2
Ejemplo de Referencia 2-20		Complejo de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido fenil-d ₅ borónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo	1.42 min. (B)	445.2

Ejemplo 2-2: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.47-2.67 (m, 6 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.52 (br d, J = 9.3 Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.39 - 7.41 (m, 2 H) 7.48 - 7.51 (m, 4 H).

Ejemplo 2-3: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.43-2.65 (m, 6 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.30 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 1 H) 7.26 - 7.29 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).

Ejemplo 2-4: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.85 - 3.02 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.30 (br d, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.25 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.48 - 7.50 (m, 2 H).

Ejemplo 2-5: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 2.44-2.65 (m, 6 H) 2.86 - 3.02 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 5 H) 7.37 - 7.39 (m, 2 H) 7.45 - 7.47 (m, 1 H).

Ejemplo 2-6: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.44 - 2.66 (m, 6 H) 2.84 - 3.01 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.26 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 7.46 - 7.48 (m, 2 H).

Ejemplo 2-7: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 6 H) 2.85 - 3.01 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.57 (m, 1 H) 6.30 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 8 H).

Ejemplo 2-8: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 6 H) 2.86 - 3.03 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 1 H) 7.05 - 7.08 (m, 1 H) 7.25 - 7.27 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H).

5 **Ejemplo 2-9:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.41 - 2.65 (m, 9 H) 2.84 - 3.00 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.11-4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.29 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.39 (m, 6 H) 7.50 - 7.53 (m, 2 H).

Ejemplo 2-10: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.65 (m, 6 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 6.33 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.76 - 6.80 (m, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 2 H) 7.26 - 7.27 (m, 2 H) 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H).

10 **Ejemplo 2-11:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.27 - 1.30 (m, 6 H) 2.44 - 2.57 (m, 4 H) 2.62 - 2.74 (m, 4 H) 2.84 - 3.00 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.13 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.30 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 3 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H).

15 **Ejemplo 2-12:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.41 - 2.65 (m, 6 H) 2.67 - 2.92 (m, 1 H) 3.00 - 3.05 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.14 - 4.22 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.33 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 3 H) 7.89 - 7.91 (m, 1 H) 8.18 - 8.20 (m, 1 H) 8.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H).

Ejemplo 2-13: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.86 - 2.91 (m, 1 H) 2.98 - 3.03 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 4.13 - 4.22 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 6.33 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H) 7.56 - 7.60 (m, 2 H) 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 2-14:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.65 (m, 6 H) 2.84 - 2.89 (m, 1 H) 2.96 - 3.01 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.90 (m, 1 H) 7.10 - 7.11 (m, 1 H) 7.15 - 7.17 (m, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H) 7.51 - 7.53 (m, 2 H).

25 **Ejemplo 2-15:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.58 (m, 4 H) 2.61 - 2.65 (m, 2 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 2.98 - 3.03 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.51 - 7.63 (m, 2 H) 7.78 - 7.81 (m, 1 H) 7.85 (br s, 1 H).

30 **Ejemplo 2-16:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.57 (m, 4 H) 2.61 - 2.64 (m, 2 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.6$ Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.05 (dt, $J = 8.3$ y 2.0 Hz, 1 H) 7.15-7.19 (m, 1 H) 7.26-7.28 (m, 3 H) 7.35 - 7.36 (m, 1 H) 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H).

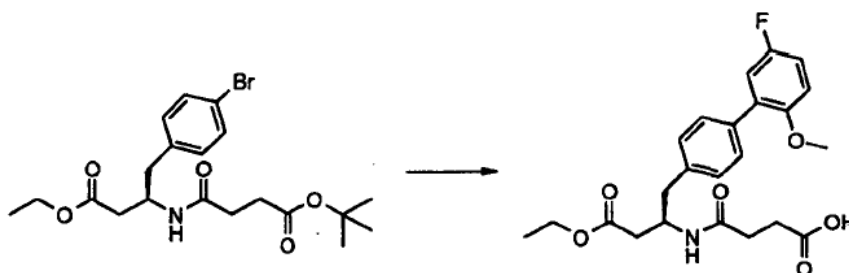
Ejemplo 2-17: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.43 - 2.69 (m, 6 H) 2.90 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.8$ Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.23 (m, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 4 H) 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H).

35 **Ejemplo 2-18:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.65 (m, 6 H) 2.91 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 3.01 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.6$ Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.12 - 4.24 (m, 2 H) 4.48 - 4.57 (m, 1 H) 6.34 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.41 - 7.56 (m, 2 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 7.75 - 7.77 (m, 1 H) 7.81 - 7.84 (m, 2 H).

40 **Ejemplo 2-19:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.53 (m, 4 H) 2.44 - 2.53 (m, 4 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 8.1$ Hz, 1 H) 2.98 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.99 - 4.23 (m, 4 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.27 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 2 H) 7.20 - 7.22 (m, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 7.41 - 7.52 (m, 2 H).

45 **Ejemplo 2-20:** 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.36 - 2.56 (m, 6 H) 2.84 - 3.01 (m, 4 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 6.30 - 6.35 (m, 1 H) 7.25 - 7.27 (m, 2 H) 7.51 - 7.54 (m, 2 H).

Ejemplo de Referencia 2-21: Síntesis de ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



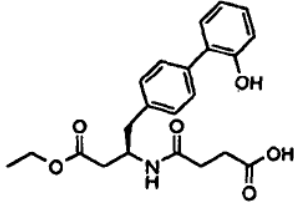
A una solución de 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo, el intermediario 9, (100 mg, 0.23 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (57.6 mg, 0.34 mmol) en tolueno (1 mL) y EtOH (0.1 mL) se agrega Pd(PPh₃)₄ (26.1 mg, 0.023 mmol) y Na₂CO₃ (47.9 mg, 0.45 mmol). Después de agitar a 95°C bajo nitrógeno durante 18 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con solución acuosa de HCl 1 M. El producto crudo es diluido con acetato de etilo, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 30:70) para dar 4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo (65 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.44 minutos (condición B); MS (m+1) = 488.3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 4 H) 2.90 (dd, *J*=13.6, 6 Hz, 1 H) 3.02 (dd, *J*=13.6, 6 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 4.49 - 4.63 (m, 1 H) 6.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H).

Una solución de 4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo, (65 mg, 0.13 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (671 mL, 2.68 mmol) se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0.1%)/CH₃CN), y luego se liofiliza para dar el ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (23 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.66 minutos (condición D); MS (m+1) = 432.3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.21 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.77 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.03 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.19 - 4.33 (m, 1 H) 7.04 - 7.20 (m, 3 H) 7.23 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.43 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2-21:

Ejemplo	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 2-22	Ácido (R)-4-(1-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo.	1.63 min. (D)	448.2
Ejemplo de Referencia 2-23	Ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 5-fluoro-2-hidroxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo.	1.29 min (A)	418.3

(continuación)

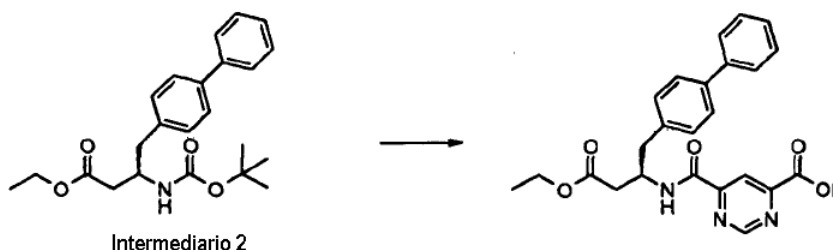
Ejemplo	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 2-24	 Ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(2'-hidroxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-hidroxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo.	1.65 min (D)	400.3

Ejemplo 2-22: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.36 - 2.58 (m, 6 H) 2.85 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 7.01 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.17 - 7.30 (m, 4 H) 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2 H)

Ejemplo 2-23: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 2.23 - 2.30 (m, 2 H) 2.34 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.45 (m, 2 H) 2.75 (dd, J=6.6, 3.3 Hz, 2 H) 4.02 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 4.19 - 4.30 (m, 1 H) 6.87 - 6.94 (m, 1 H) 6.93 - 7.02 (m, 1 H) 7.07 (dd, J=9.7, 3.2 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

Ejemplo 2-24: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.34 - 2.41 (m, 2 H) 2.43 (dd, J=6.8, 3.3 Hz, 2 H) 2.68 - 2.82 (m, 2 H) 4.02 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.17 - 4.35 (m, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 1 H) 6.93 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 3 H) 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 9.46 (br. s., 1 H)

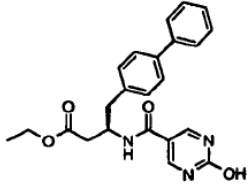
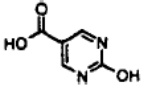
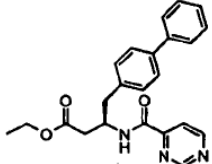
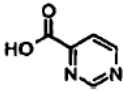
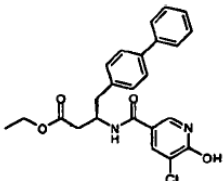
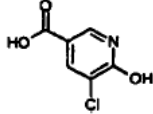
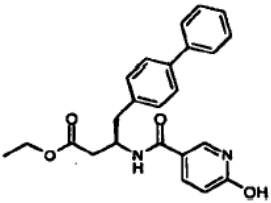
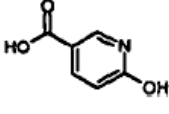
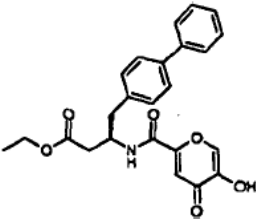
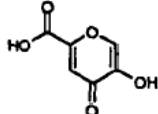
Ejemplo de Referencia 3-1: Síntesis de ácido (R)-6-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilcarbamoyl)pirimidin-4-carboxílico



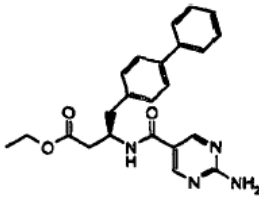
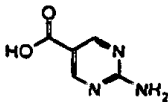
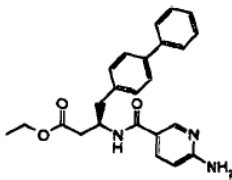
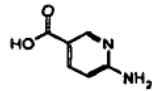
A (R)-etil-4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato (300 mg, 0.782 mmol) se agrega una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (3.92 mL, 15.65 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra para dar clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico.

A continuación, a una suspensión de ácido pirimidin-4,6-dicarboxílico (325 mg, 1.935 mmol), clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (250 mg, 0.774 mmol), clorhidrato de WSC (148 mg, 0.774 mmol) y HOAt (105 mg, 0.774 mmol) en DMF (4 mL) y H₂O (1 mL) se agrega DIPEA (0.135 mL, 0.774 mmol). Después de agitar durante 14 horas, la mezcla de reacción es detenida con H₂O, y los productos son extraídos con EtOAc, lavados con salmuera, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0.1%)/CH₃CN), y luego se liofiliza para dar el ácido (R)-6-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilcarbamoyl)pirimidin-4-carboxílico (84.8 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.32 minutos (condición B); MS (m+1) = 434.1; 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3 H) 2.65 (A de ABX, J_{ab} = 15.4 Hz, J_{ax} = 5.8 Hz, 1 H) 2.73 (B de ABX, J_{ab} = 15.4 Hz, J_{bx} = 7.9 Hz) 2.91 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 6.1 Hz, 1 H) 3.01 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 8.2 Hz, 1 H) 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2 H) 4.59 - 4.68 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 3 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.55 - 7.63 (m, 4 H) 8.32 (d, J = 1.35 Hz, 1 H) 9.19 (d, J = 9.1 Hz, 1 H) 9.50 (d, J = 1.35 Hz, 1 H) 14.11 (br s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3-1:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-2	 Etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(2-hidroxi-pirimidin-5-carbonil)-amino]-butírico		1.56 min. (A)	406.2
Ejemplo 3-3	 Etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(pirimidin-4-carbonil)-amino]-butírico		1.73 min. (A)	390
Ejemplo 3-4	 4-(bifenil-4-il)-3-(5-cloro-6-hidroxinicotinamido)butanoato de (R)-etilo.	 PyBOP en lugar de WSC.HCl y HOAt	1.69 min. (D)	439.0
Ejemplo 3-5	 4-(bifenil-4-il)-3-(6-hidroxinicotinamido)butanoato de (R)-etilo	 PyBOP en lugar de WSC.HCl, HOAt	1.55 min. (B)	405.2
Ejemplo 3-6	 4-(bifenil-4-il)-3-(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxamido)butanoato de (R)-etilo		1.65 min. (A)	422.2

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 3-7	 3-(2-aminopirimidin-5-carboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 PyBOP en lugar de WSC.HCl y HOAt	1.58 min. (A)	405.8
Ejemplo 3-8	 3-(6-aminonicotinamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 PyBOP en lugar de WSC.HCl y HOAt	1.65 min. (A)	404.3

Ejemplo 3-2: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.57 (d, J = 7.1 Hz, 2 H) 2.83 - 2.92 (m, 2 H) 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 4 H) 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) 8.64 (br s, 1 H).

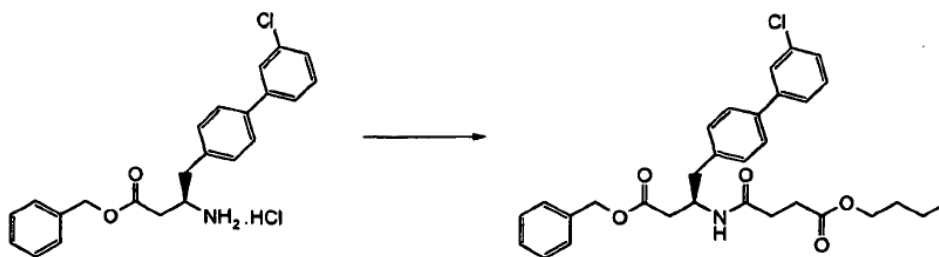
Ejemplo 3-4: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.55 (d, J = 6.9 Hz, 2 H) 2.82 - 2.92 (m, 2 H) 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 4 H) 7.93 - 7.96 (m, 1 H) 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 12.53 (d, J = 6.1 Hz, 1 H).

Ejemplo 3-5: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2 H) 2.81 - 2.92 (m, 2 H) 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.57 - 7.65 (m, 4 H) 7.78 - 7.81 (m, 1 H) 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 11.92 (s, 1 H).

Ejemplo 3-6: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.55 - 2.67 (m, 2 H) 2.83 - 2.94 (m, 2 H) 4.02 (q, J = 7 Hz, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.89 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 9.56 (s, 1 H).

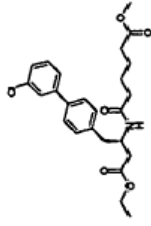
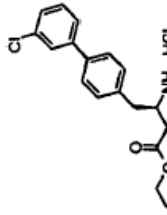
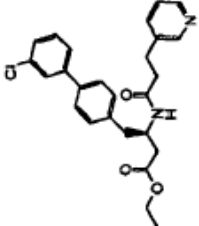
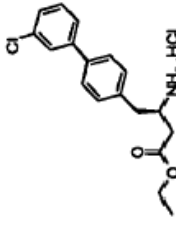
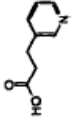
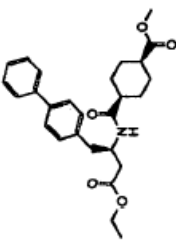
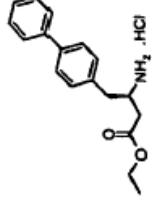
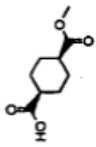
Ejemplo 3-7: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (t, J = 7 Hz, 3 H) 2.56 - 2.58 (m, 2 H) 2.83 - 2.94 (m, 2 H) 4.02 (q, J = 7 Hz, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 7.19 (s, 2 H) 7.30 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 4 H) 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H).

Ejemplo de Referencia 3-9: Síntesis de 3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo

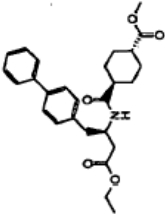
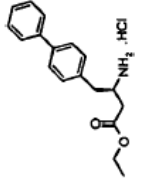
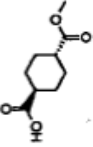
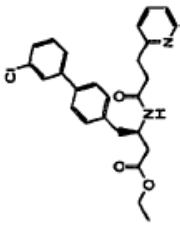
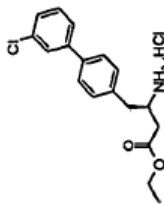
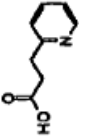
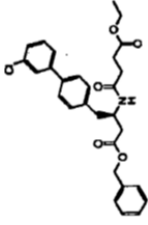
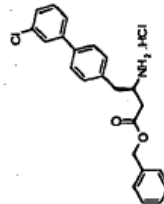
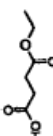


- Una mezcla de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (150 mg, 0.360 mmol), ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico (107 mg, 0.540 mmol, pureza del 88%), EDCI (104 mg, 0.540 mmol), DIPEA (0.094 ml, 0.540 mmol) y HOAt (73.6 mg, 0.540 mmol) en DMF (2 ml) se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y luego el sólido precipitado es recolectado en un embudo, se lava con H₂O, y se seca bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar 3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (178.9 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1.47 minutos (condición B); MS (m+1) = 536.42; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.90 - 0.94 (m, 3 H) 1.31 -1.40 (m, 2 H) 1.56 - 1.63 (m, 2 H) 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.48 - 2.62 (m, 4 H) 2.84 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 8.1 Hz, 1 H) 2.97 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.6 Hz, 1 H) 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, J = 12.1 Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, J = 12.1 Hz, 1 H) 6.27 (br d, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 7 H) 7.42 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 - 7.55 (m, 1 H).

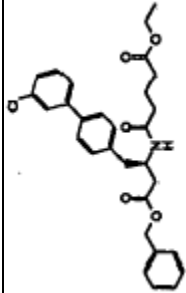
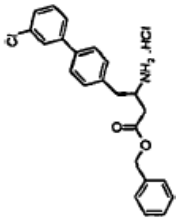
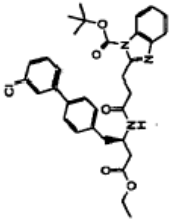
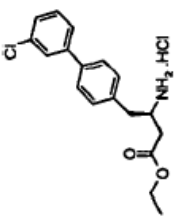
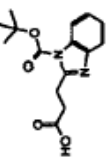
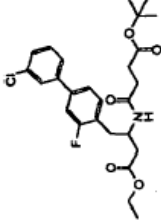
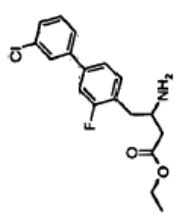
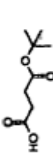
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3-8:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 3-10	 6-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-6-oxohexanoato de (R)-metilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.40 min. (B)	460.5
Ejemplo 3-11	 4-(3-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-(piridin-3-il)propanamido)butanoato de (R)-etilo		 EDCI, HOAt, DMF, Temperatura ambiente	1.56 min. (A)	451.3
Ejemplo de Referencia 3-12	 4-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilcarbamoi)ciclohexanocarboxilato de (1S,4s)-metilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.42 min. (B)	452.2

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 3-13	 4-((R)-1-(bifenil-4-yl)-4-etoxy-4-oxobutan-2-ylidene)-2-oxocyclohexanecarboxylate de (1 R,4r)-metilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.42 min. (B)	452.3
Ejemplo 3-14	 4-((3-(3-(4-chlorobiphenyl-4-yl)-3-(3-(pyridin-2-yl)propanamido)butanoato de (R)-etilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.61 min. (A)	451.3
Ejemplo de Referencia 3-16	 4-((3-(3-(4-chlorobiphenyl-4-yl)-3-(4-etoxy-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-bencilo		 EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.56 min. (B)	508.3

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 3-17	 5-(4-(benziloxy)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoato de (R)-etilo		 EDCI, DIPEA, Temperatura ambiente HOAt, DMF,	1.57 min. (B)	522.4
Ejemplo 3-18	 2-(3-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxy-4-oxobutan-2-ilamino)-3-oxopropil)-1 H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (R)-tert-butilo		 EDCI, DIPEA, Temperatura ambiente HOAt, THF,	0.80 min. (B)	590.3
Ejemplo de Referencia 3-19	 4-(1-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)-4-etoxy-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de tert-butilo		 EDCI, DMF, Temperatura ambiente HOAt,	1.46 min. (B)	492.5

Ejemplo 3-10: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.58 - 1.64 (m, 4 H) 2.14 - 2.18 (m, 2 H) 2.28 - 2.32 (m, 2 H) 2.49 (A de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{ax} = 5.3$ Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{bx} = 5.3$ Hz, 1 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 8.1$ Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.8$ Hz, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.18 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 (br t, $J = 1.8$ Hz, 1 H)

Ejemplo 3-11: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.40 - 2.51 (m, 4 H) 2.77 - 2.83 (m, 1 H) 2.91 - 2.97 (m, 3 H) 4.08 - 4.20 (m, 2 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 6.22 - 6.24 (m, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 3 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.43 - 7.49 (m, 3 H) 7.55 - 7.57 (m, 2 H) 8.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H).

Ejemplo 3-12: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 1.53 - 2.20 (m, 9 H) 2.46 - 2.57 (m, 3 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.98 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.6$ Hz, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 6.23 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 4 H).

Ejemplo 3-13: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.36 - 1.51 (m, 4 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.98 - 2.06 (m, 3 H) 2.24 - 2.32 (m, 1 H) 2.50 (A de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{ax} = 5.3$ Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, $J_{ab} = 16.2$ Hz, $J_{bx} = 5.1$ Hz, 1 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 2.98 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.6$ Hz, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 6.19 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 4 H).

Ejemplo 3-14: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.41 - 2.51 (m, 4 H) 2.62 - 2.66 (m, 2 H) 2.84 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.92 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.6$ Hz, 1 H) 3.06 - 3.10 (m, 2 H) 4.08 - 4.19 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 6.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.12 (m, 1 H) 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.22 (m, 2 H) 7.29 - 7.31 (m, 1 H) 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H) 8.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H).

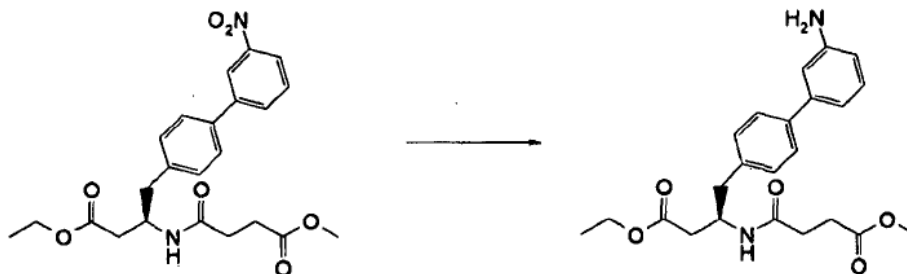
Ejemplo 3-16: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.38 - 2.42 (m, 2 H) 2.49 - 2.61 (m, 4 H) 2.82 - 3.00 (m, 2 H) 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, $J = 12.3$ Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, $J = 12.3$ Hz, 1 H) 6.26 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.29 - 7.46 (m, 10 H) 7.54 - 7.54 (m, 1 H).

Ejemplo 3-17: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.86 - 1.92 (m, 2 H) 2.14 - 2.18 (m, 2 H) 2.24 - 2.28 (m, 2 H) 2.50 - 2.63 (m, 2 H) 2.82 - 2.99 (m, 2 H) 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 4.53 - 4.54 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 6.12 - 6.14 (m, 1 H) 7.19 - 7.54 (m, 13 H).

Ejemplo 3-18: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.67 (s, 9 H) 2.46 - 2.57 (m, 2 H) 2.74 - 2.96 (m, 4 H) 3.41 - 3.45 (m, 2 H) 4.09 - 4.17 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 6.95 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.27 - 7.42 (m, 7 H) 7.51 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.65 (m, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 1 H).

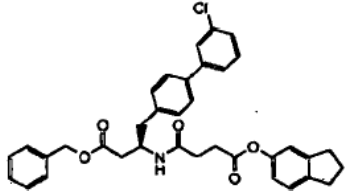
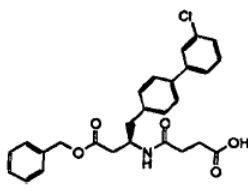
Ejemplo 3-19: 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 2.37 - 2.40 (m, 2 H) 2.50 - 2.59 (m, 4 H) 2.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 6.35 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.44 (m, 6 H) 7.54 - 7.54 (m, 1 H).

Ejemplo de Referencia 3-20: Síntesis de 4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo



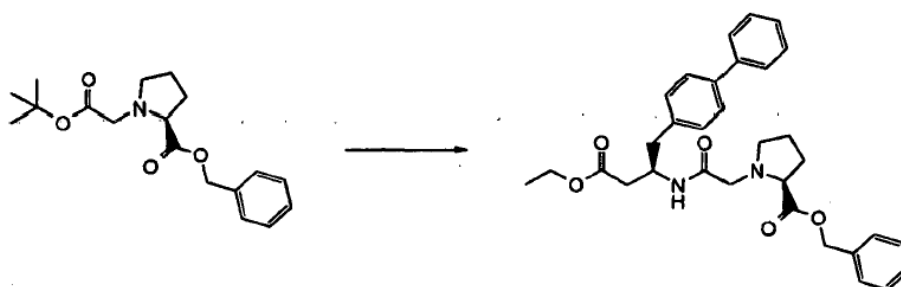
Una suspensión de 3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-nitrobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (123 mg, 0.278 mmol) y Pd/C (59.2 mg, 0.028 mmol) en EtOH (2 ml) se deja en agitación bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 5.5 horas. La mezcla de reacción se filtra, y la solución se concentra para dar 4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo (105 mg); Tiempo de retención de HPLC = 0.84 minutos (condición B); MS ($m+1$) = 413.1; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.41 - 2.65 (m, 6 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 6.31 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.71 - 6.74 (m, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 3 H) 7.48 - 7.50 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3-20:

Ejemplo #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 3-22	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-(2,3-dihidro-1 H-inden-5-iloxi)-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-bencilo	 Ejemplo BB-13, PyBOP, indanol, DCM, Temperatura ambiente	1.73 min. (B)	596.5

Ejemplo 3-22: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.03 - 2.11 (m, 2H) 2.48 - 2.62 (m, 4 H) 2.81 - 2.90 (m, 7 H) 2.95 - 3.00 (m, 1 H) 4.49 - 4.58 (m, 1 H) 5.07 - 5.18 (m, 2 H) 6.23 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 6.79 - 6.82 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 3 H) 7.29 - 7.45 (m, 10 H) 7.52 - 7.53 (m, 1 H)

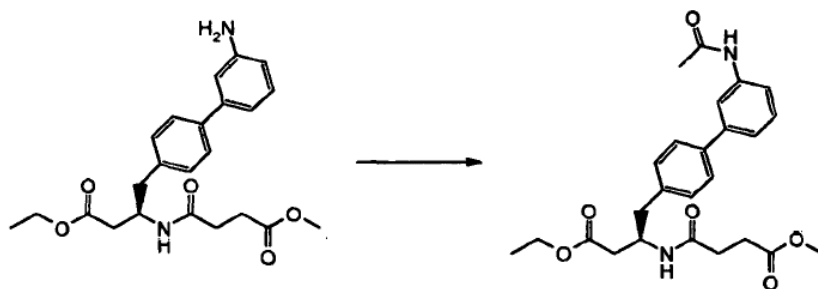
Ejemplo de Referencia 3-23: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo



A una solución de 1-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo (200 mg, 0.626 mmol) y trietilsilano (0.250 ml, 1.565 mmol) en DCM (3 ml), se agrega TFA (0.965 ml, 12.52 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, la reacción se concentra para dar el producto crudo.

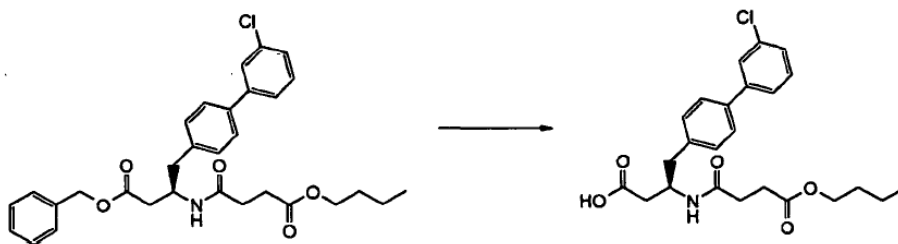
A una suspensión del producto crudo, clorhidrato de 3-amino-4-(bifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (266 mg, 0.832 mmol), WSC.HCl (0.180 g, 0.939 mmol) y HOAt (128 mg, 0.939 mmol) en DMF (4 ml), se agrega DIPEA (0.328 ml, 1.878 mmol). Después de agitar durante 4 horas, la reacción es diluida con H₂O y EtOAc. Los productos son extraídos con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. El producto crudo es sometido dos veces a cromatografía de columna (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100). Entonces, el producto obtenido es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1 %) para MeCN al 100% para dar la sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo (28.5 mg) como un sólido de color amarillo pálido; Tiempo de retención de HPLC = 1.84 minutos (condición D); MS ($m+1$) = 529.3; 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.25 - 1.28 (m, 3 H) 1.74 - 1.85 (m, 2 H) 1.91 - 1.98 (m, 1 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 2.35 - 2.41 (m, 1 H) 2.46 (A de ABX, J_{ab} = 15.7 Hz, J_{ax} = 6.6 Hz, 1 H) 2.59 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 5.7 Hz, 1 H) 2.78 - 2.83 (m, 1 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.8 Hz, J_{ax} = 8.1 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 6.4 Hz, 1 H) 3.08 (A de AB, J = 16.5 Hz, 1 H) 3.35 (B de AB, J = 16.5 Hz, 1 H) 3.41 (dd, J = 9.1 y 5.1 Hz, 1 H) 4.11 - 4.20 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 5.10 (A de AB, J = 12.4 Hz, 1 H) 5.13 (B de AB, J = 12.4 Hz, 1 H) 7.26 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 6 H) 7.40 - 7.44 (m, 2 H) 7.49 - 7.56 (m, 4 H) 7.74 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 3-24: Síntesis de 4-(3'-acetamidobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo



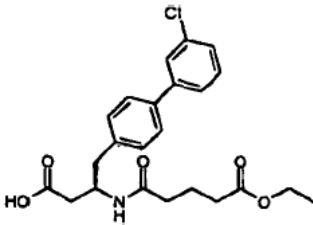
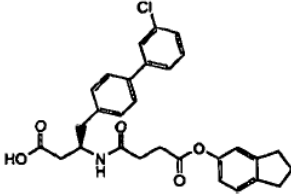
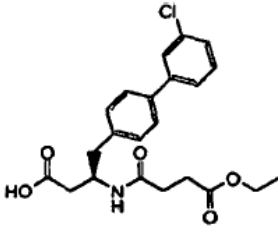
Una solución de 4-(3-aminobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo (70.5 mg, 0.171 mmol), Et₃N (0.027 ml, 0.205 mmol) y Ac₂O (0.019 ml, 0.205 mmol) en DCM (1.7 ml) se deja en agitación a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla de reacción es diluida con agua. Los productos se extraen con DCM en un separador de fases y se concentran para dar el producto crudo (98 mg). El producto crudo es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (eluyente: DCM/MeOH = 10:1) para dar 4-(3'-acetamidobifenil-4-il)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo (71.5 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1.45 minutos (condición D); MS (m+1) = 455.4; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN, mezcla de rotámeros, datos para rotámero principal) δ ppm 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.31 - 2.34 (m, 2 H) 2.40 - 2.51 (m, 4 H) 2.82 - 2.84 (m, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 6.46 (br d, J = 8.9 Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 4 H) 7.52 - 7.54 (m, 3 H) 7.80 (s, 1 H) 8.37 (br s, 1 H).

Ejemplo de Referencia 3-25: Síntesis de ácido (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



Una suspensión de 3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (178.9 mg, 0.334 mmol) y Pd/C (71.0 mg, 0.033 mmol) en EtOAc (3 ml) se deja en agitación bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtra, y se concentró para dar el producto crudo. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1%) para MeCN al 100% para dar el ácido (R)-3-(4-butoxi-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (90.7 mg) como un sólido blanco; Tiempo de retención de HPLC = 1.27 minutos (condición B); MS (m+1) = 446.24; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.55 - 1.62 (m, 2 H) 2.43 - 2.47 (m, 2 H) 2.52 - 2.69 (m, 4 H) 2.93 (A de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{ax} = 7.7 Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 6.8 Hz, 1 H) 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.31 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 (br t, J = 1.8 Hz, 1 H). Tiempo de retención de HPLC quiral = 4.33 min. Columna: Daicel CHIRALPAK IA (4.6x100mm); rata de flujo = 1ml/min.; eluyente: EtOH (que contiene TFA al 0.1%)/heptano = 10/90 a 70/30 en 10min. (gradiente lineal).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3-24:

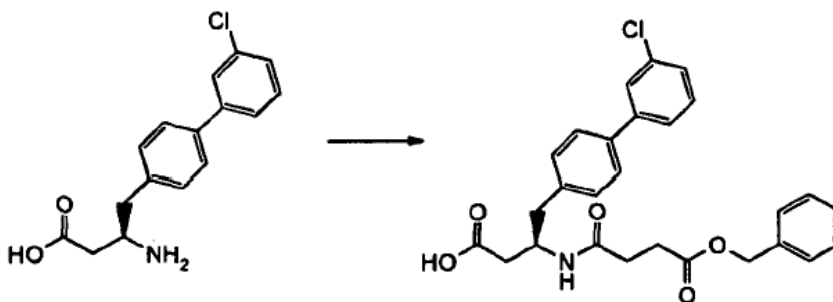
Ejemplo #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 3-26	 Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-etoxi-5-oxopentanamido)butanoico	Pd/C, H ₂ , EtOAc, Temperatura ambiente	1.08 min. (B)	432.4
Ejemplo de Referencia 3-27	 Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-4-oxobutanamido)butanoico	Pd/C, H ₂ , EtOAc, acetona, Temperatura ambiente	1.36 min. (B)	506.4
Ejemplo de Referencia 3-28	 Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-etoxi-4-oxobutanamido)butanoico	Pd/C, H ₂ , EtOAc, Temperatura ambiente	1.00 min. (B)	418.4

5 **Ejemplo 3-26:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 2.57 (A de ABX, $J_{ab} = 16.3$ Hz, $J_{ax} = 5.7$ Hz, 1 H) 2.64 (B de ABX, $J_{ab} = 16.3$ Hz, $J_{bx} = 5.2$ Hz, 1 H) 2.94 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 7.2$ Hz, 1 H) 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 4.51-4.60 (m, 1 H) 6.17 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.45 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 (br t, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

Ejemplo 3-27: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.07 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 4 H) 2.82 - 3.02 (m, 8 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 6.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.78 - 6.81 (m, 1 H) 6.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 6 H) 7.41 - 7.44 (m, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 2 H) 7.53 - 7.54 (m, 1 H).

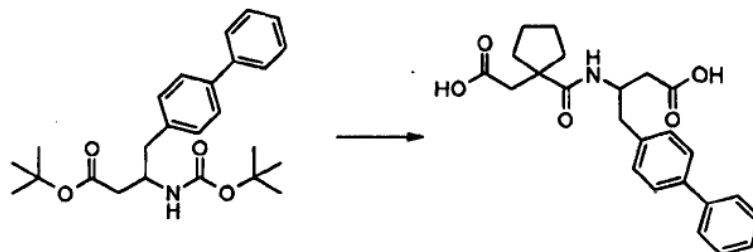
10 **Ejemplo 3-28:** 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.44 - 2.69 (m, 6 H) 2.93 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{ax} = 7.8$ Hz, 1 H) 3.00 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 6.7$ Hz, 1 H) 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 6.35 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 (br t, $J = 1.6$ Hz, 1 H).

15 **Ejemplo de Referencia 3-29:** Síntesis de ácido (R)-3-(4-(benciloxi)-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



Una solución de mono-bencil éster de ácido succínico (71.1 mg, 0.342 mmol), EDCI (65.5 mg, 0.342 mmol) y HOAt (46.5 mg, 0.342 mmol) en DMF (1 ml), la cual se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se agrega a una solución de ácido (R)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (66 mg, 0.228 mmol) y DIPEA (0.080 ml, 0.456 mmol) en un solvente mixto de DMF (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 3 horas, y luego se diluye con H₂O. Los productos son extraídos dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada es lavada con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar el producto crudo. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1%) para MeCN al 100% para dar el ácido (R)-3-(4-(benciloxi)-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (42.4 mg) como un sólido blanco; Tiempo de retención de HPLC = 1.22 minutos (condición B); MS (m+1) = 480.35; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.44 - 2.75 (m; 6 H) 2.86 - 2.99 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 6.29 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 10 H) 7.25 - 7.36 (m, 2 H) 7.42 - 7.50 (m, 2 H) 7.54 (br t, J = 1.6 Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 3-30: Síntesis de ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(1-(carboximetil)ciclopentanocarboxamido)butanoico



A 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de tert-butilo (110 mg, 0.267 mmol), se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.668 ml, 2.67 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentra para dar clorhidrato de tert-butil éster del ácido 3-amino-4-bifenil-4-il-butírico

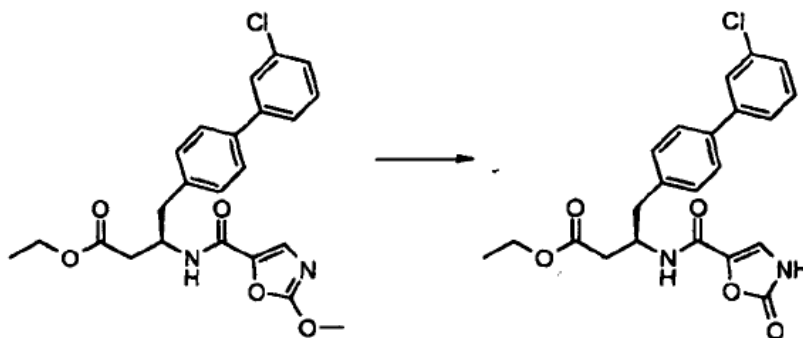
A continuación, a una solución de EDCI (51.2 mg, 0.267 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (36.4 mg, 0.267 mmol) y la mezcla de 6:1 de ácido 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico y ácido 2-(1-(benciloxicarbonil)ciclopentil)acético (65.6 mg, 0.214 mmol) en DMF (1 ml), la cual se agita durante 1.5 horas por adelantado, se adicionan el clorhidrato de tert-butil éster del ácido 3-amino-4-bifenil-4-il-butírico crudo y DIPEA (0.093 ml, 0.535 mmol). Después de agitar durante 2.5 horas, la mezcla de reacción es diluida con H₂O, y los productos son extraídos con EtOAc. La capa orgánica es lavada con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de tert-butilo (38 mg).

A continuación, a una solución de 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoato de tert-butilo crudo (38 mg) en DCM (0.7 ml), se agrega TFA (0.263 ml, 3.42 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra para dar el ácido 3-(1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoico crudo (39 mg).

A continuación, una suspensión del producto crudo (39 mg) y Pd/C (16.6 mg, 7.8 mmol) en EtOH (1 ml) se deja en agitación bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra, y se concentra para dar el producto crudo. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1%) para MeCN al 100% para dar el ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(1-(carboximetil)ciclopentanocarboxamido)butanoico (12.7 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1.16 minutos (condición B); MS (m+1) = 410.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 - 1.53 (m, 6 H) 1.83 - 1.98 (m, 2 H) 2.34

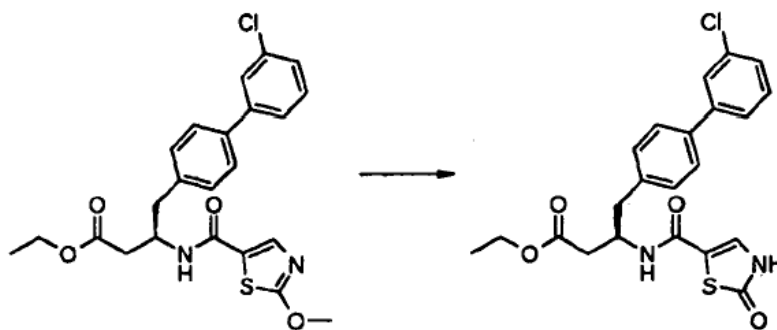
- 2.45 (m, 2 H) 2.53 (s, 2 H) 2.73-2.86 (m, 2 H) 4.21 - 4.33 (m, 1 H) 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.43 - 7.46 (m, 2 H) 7.55 - 7.58 (m, 2 H) 7.62 - 7.64 (m, 2 H) 7.84 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1 H).

Ejemplo 3-31: Síntesis de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidroxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



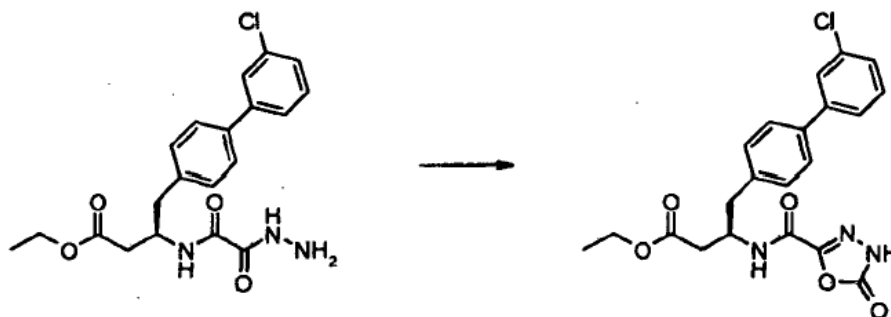
5 A una solución de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo, el intermediario 14, (103 mg, 0.23 mmol) en dioxano (3 mL) se agrega una solución 4 N de HCl en dioxano (0.29 mL, 1.16 mmol). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se concentra y se diluye en agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra. 50% del producto
10 crudo se purifica por RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (TFA al 0.1%)/ CH_3CN) para dar 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidroxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo (38 mg) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC = 1.66 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 429.4; ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.51 - 2.69 (m, 2 H) 2.95 (dd, 1 H) 3.05 (dd, 1 H) 4.19 (q, 2 H) 4.58 - 4.75 (m, 1 H) 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 4 H) 7.35 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.45 (dt, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.56 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.45 (br. s., 1 H).

15 **Ejemplo 3-32:** Síntesis de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



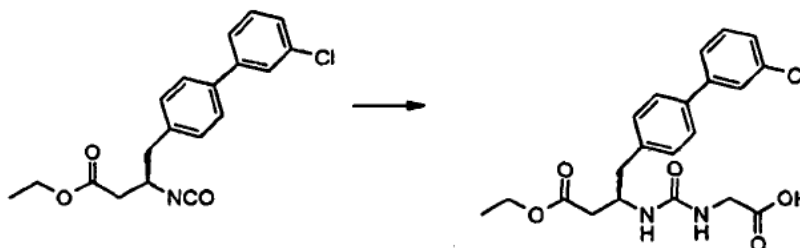
A una solución de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo, intermediario 13, (170 mg, 0.37 mmol) en dioxano (5 mL) se agrega una solución de HCl 4 M en dioxano (0.5 mL, 2.00 mmol). El
20 producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se concentra. Parte del producto crudo se purifica a través de RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (0.1%TFA)/ CH_3CN) para dar (95 mg) de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC = 1.82 minutos (condición D); MS ($m+1$) = 445.2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.46 - 2.70 (m, 2 H) 2.78-2.97 (m, 1 H) 3.07 (dd, $J=13.0$, 6.2 Hz, 1 H) 4.11 - 4.28 (m, 2 H) 4.51 - 4.69 (m, 1 H) 6.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.19-7.42 (m, 5 H) 7.44 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.48-7.62 (m, 3H), 9.54 (br. s., 1 H).

25 **Ejemplo 3-33:** Síntesis de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



A una solución de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo, intermediario 12, (289 mg, 0.72 mmol) en THF (8.5 mL) se agrega CDI (139 mg, 0.86 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es detenida con H₂O y HCl 1M, y el producto crudo es diluido con EtOAc. La capa orgánica de lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0.1%)/CH₃CN) y luego se liofiliza para dar 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)butanoato de (R)-etilo (100 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.67 minutos (condición A); MS (m+1) = 430.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.52 - 2.70 (m, 2 H) 2.84 (dd, J=13.7, 8.4 Hz, 1 H) 2.90 (dd, J=13.7, 8.4 Hz, 1 H) 4.02 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.42 - 4.58 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.31 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, J=1.9 Hz, 1 H) 8.98 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 12.94 (s, 1 H).

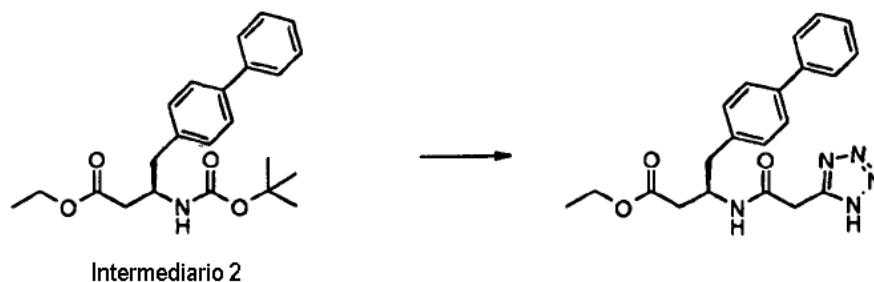
Ejemplo de Referencia 3-34: Síntesis de etil éster del ácido (R)-3-(3-Carboximetil-ureido)4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



A una solución de 2-aminoacetato de t-butilo (19.08 mg, 0.145 mmol) y DIEA (18.8 mg, 0.145 mmol) en DMF (1 mL) se adicional el Intermediario 45 (50 mg, 0.145 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida para dar etil éster del ácido (R)-3-(3-tert-butoxicarbonilmetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico.

A continuación, a una solución del diéster anterior (70 mg, 0.147 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se agrega TFA (4 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Los solventes son eliminados bajo presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa usando un gradiente de 35% de MeCN/agua para MeCN al 100% (+0.1% TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas dieron el compuesto del título; Tiempo de retención de HPLC 1.42 minutos (condición C); MS 419.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (t, J=7.07 Hz, 3H), 2.41 (d, J=7.07 Hz, 2H), 2.77-2.79 (m, 2H), 3.66-3.68 (m, 2H), 4.04 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 6.13 (t, J=5.81 Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 3H), 7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H).

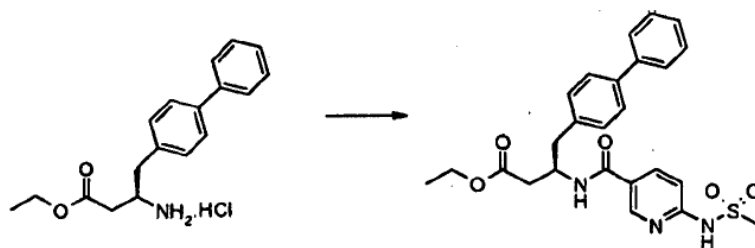
Ejemplo 4-1: Síntesis de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(2-1H-tetrazol-5-il-acetilamino)-butírico



A una solución de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico (100 mg, 0.261 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente, se agrega TFA (1 mL, 12.98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida para dar la sal trifluoroacética de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico. Tiempo de retención de HPLC = 1.50 minutos (condición C); MS (m+1) = 384.

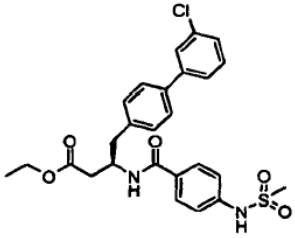
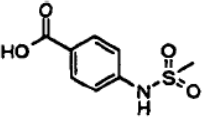
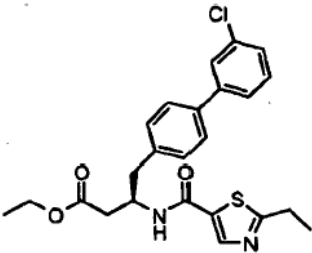
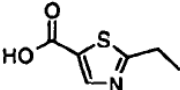
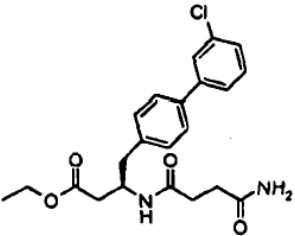
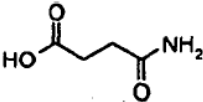
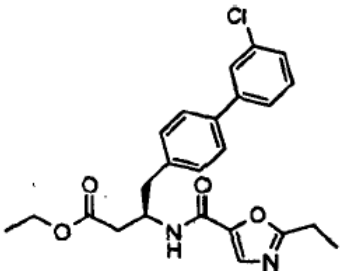
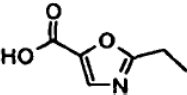
A continuación, a una suspensión de sal trifluoroacética de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (0.074 g, 0.261 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente, se agrega ácido 1 H-tetrazol-5-acético (0.050 g, 0.392 mmol). A la mezcla en baño de hielo se agrega cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0.100 g, 0.392 mmol) y seguido rápidamente por DIPEA (0.137 mL, 0.783 mmol). La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se extrae con DCM. La capa orgánica combinada se lava con solución saturada de NaHCO₃, NH₄Cl saturado, salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(2-1H-tetrazol-5-il-acetilamino)-butírico. Tiempo de retención de HPLC = 1.04 minutos (condición E); MS (m+1) = 394.

Ejemplo 4-2: Síntesis de 4-(bifenil-4-il)-3-(6-(metilsulfonamido)nicotinamido)butanoato de (R)-etilo

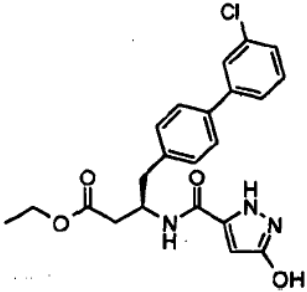
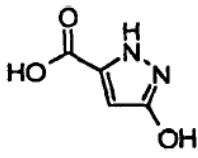
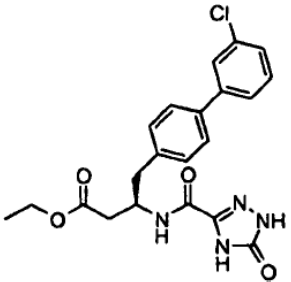
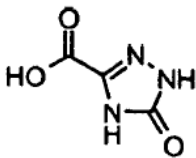
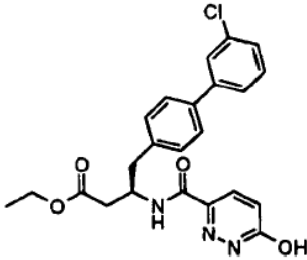
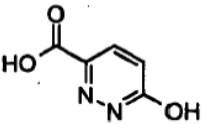
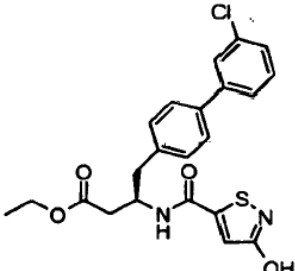
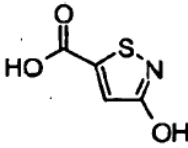


A una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (103 mg, 0.32 mmol) y ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico, el intermediario 15, (84 mg, 0.39 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y DMF (2 mL) se agrega TEA (0.18 mL, 1.29 mmol) y HATU (159 mg, 0.42 mmol) a temperatura ambiente. El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se detiene con NaHCO₃ saturado, diluido en EtOAc. La capa orgánica se lava seis veces con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica a través de RP-HPLC (SunFire C18, H₂O(TFA al 0.1%)/CH₃CN) para dar 4-(bifenil-4-il)-3-(6-(metilsulfonamido)nicotinamido)butanoato de (R)-etilo como un sólido blanco (4.1 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.61 minutos (condición A); MS (m+1) = 482.3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.56 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 2.84 - 2.92 (m, 1 H), 3.05 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3 H), 4.08 - 4.18 (m, 2 H), 4.57 - 4.71 (m, 1 H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.44 - 7.54 (m, 5 H), 7.98 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H).

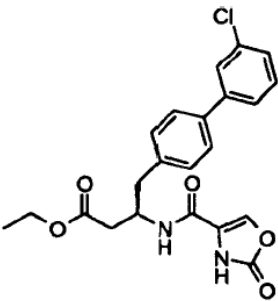
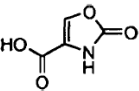
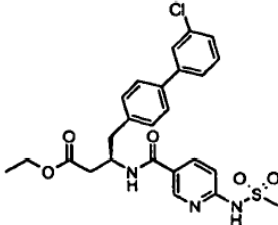
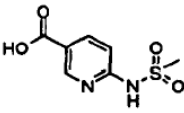
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-2:

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-3	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-(metilsulfonamido)benzamido)butanoato de (R)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.68 min (A)	515.2
Ejemplo 4-4	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etiltiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo	 intermediario 26	1.63 min (A)	457.2
Ejemplo de Referencia 4-5	 3-(4-amino-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.49 min (A)	417.3
Ejemplo 4-6	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etiloxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo	 intermediario 23	1.60 min (A)	441.3

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-7	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo		1.82 min (A)	428.2
Ejemplo 4-8	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)butanoato de (R)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.86 min (D)	429.2
Ejemplo 4-9	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(6-hidroxipiridazin-3-carboxamido)butanoato de (R)-etilo	 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.82 min (D)	440.2
Ejemplo 4-10	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-hidroxiisotiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo	 intermediario 20 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.56 min (A)	445.3

(continuación)

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-11	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxamido)butanoato de (R)-etilo	 Intermediario 19 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.79 min (D)	429.1
Ejemplo 4-12	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(6-(metilsulfonamido)nicotinamido)butanoato de (R)-etilo	 intermediario 15	1.81 min. (D)	516.2

Ejemplo 4-3: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.52 - 2.67 (m, 2 H) 2.88 (dd, *J*=13.3, 8.0 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.3, 8.0 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 4.02 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.46 - 4.65 (m, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.69 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 8.31 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 10.07 (s, 1 H)

Ejemplo 4-4: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.28 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 2.59 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 2.81 - 2.94 (m, 2 H) 2.97 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 4.03 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.40 - 4.55 (m, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.52 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)

Ejemplo 4-5: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.38 - 2.60 (m, 6 H) 2.78 - 2.94 (m, 2 H) 4.10 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.42 - 4.55 (m, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.40 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 4 H) 7.60 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H)

Ejemplo 4-6: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.25 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 2.53 - 2.65 (m, 2 H) 2.80 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.84 - 2.96 (m, 2 H) 4.02 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.42 - 4.60 (m, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.60 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)

Ejemplo 4-7: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.52 - 2.65 (m, 2 H) 2.85 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 2.91 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 4.02 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.38 - 4.60 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)

Ejemplo 4-8: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 2.95 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 4.11 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 4.53 - 4.73 (m, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 3 H) 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 3 H) 7.58 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H)

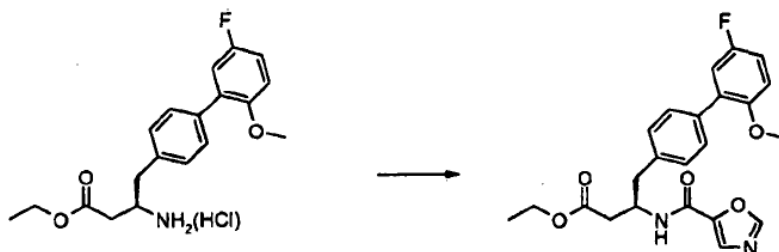
Ejemplo 4-9: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.53 - 2.71 (m, 2 H) 2.85 (dd, $J=13.7$, 8.3 Hz, 1 H) 2.96 (dd, $J=13.7$, 8.3 Hz, 1 H) 4.02 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.45 - 4.63 (m, 1 H) 6.93 (dd, $J=9.9$, 2.3 Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 3 H) 7.69 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H) 8.45 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 13.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)

5 **Ejemplo 4-10:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.60 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.90 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 4.02 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 11.76 (br. s., 1 H)

10 **Ejemplo 4-11:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.47 - 2.69 (m, 2 H) 2.90 (dd, $J=13.6$, 7.8 Hz, 1 H) 3.06 (dd, $J=13.6$, 6.6 Hz, 1 H) 3.06 (s ancho, 1H) 4.07 - 4.28 (m, 2 H) 4.52 - 4.74 (m, 1 H) 7.21 - 7.37 (m, 5 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.53 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H) 9.50 (br. s., 1 H).

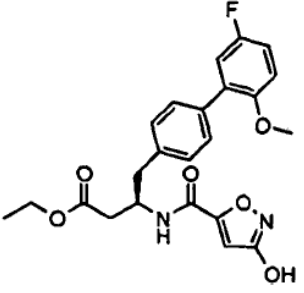
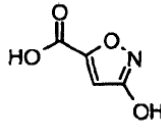
Ejemplo 4-12: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.59 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.76 - 3.03 (m, 2 H) 4.03 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.39 - 4.66 (m, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 7.28 - 7.54 (m, 4 H) 7.54 - 7.80 (m, 4 H) 8.05 (dd, $J=8.6$, 2.3 Hz, 1 H) 8.45 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 8.61 (br. s., 1 H).

Ejemplo 4-13: Síntesis de 4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(oxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



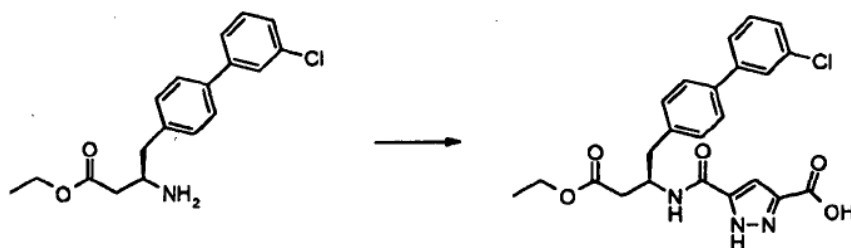
15 A una solución de ácido oxazol-5-carboxílico (70 mg, 0.61 mmol) en DMF (1.5 mL) y DCM (1.5 mL) se agrega clorhidrato de 3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo, el intermediario 10, (150 mg, 0.41 mmol), HATU (233 mg, 0.61 mmol), y TEA (284 μL , 2.04 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción es detenida con H_2O , y el producto crudo es diluido con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se
20 seca sobre Na_2SO_4 , filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (TFA al 0.1%)/ CH_3CN), y luego se liofiliza para dar 4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(oxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo (157 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.50 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 427.4; ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 2.46 - 2.62 (m, 2 H) 2.86 (dd, $J=13.6$, 8.1 Hz, 1 H) 3.02 (dd, $J=13.6$, 6.1 Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 4.05 - 4.15 (m, 2 H) 4.52 - 4.69 (m, 1 H) 6.76 - 6.82
25 (m, 1 H) 6.83 - 6.96 (m, 2 H) 7.11 - 7.21 (m, 3 H) 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H)

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-13:

Ejemplo 4-14	 4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo		1.43 min. (A)	443.3
--------------	--	---	---------------	-------

30 **Ejemplo 4-14:** ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.61 - 2.68 (m, 2 H) 2.95 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.60 - 4.73 (m, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 6.98 - 7.06 (m, 3 H) 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 8.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)

Ejemplo de Referencia 4-15: Síntesis de ácido 5-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-2-etoxicarbonil-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico



5 A una mezcla del Intermediario 17-1 (130 mg, 0.367 mmol), ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (74.5 mg, 0.477 mmol), EDCI (91 mg, 0.477 mmol) y HOBt (64.5 mg, 0.477 mmol) en DMF (3 mL) se agrega trietilamina (149 mg, 0.203 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Cualquier material insoluble se elimina por filtración y el filtrado se sometió a cromatografía por HPLC usando un gradiente del 10% de MeCN/agua para MeCN al 100% (+0.1% TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas dieron el compuesto del título; Tiempo de retención de HPLC 1.31 minutos (condición C); MS 456.2 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (t, J=7.07 Hz, 3H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 2H), 4.02 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.11 (s, ancho, 1H), 7.32 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.41 (s, ancho, 1H),

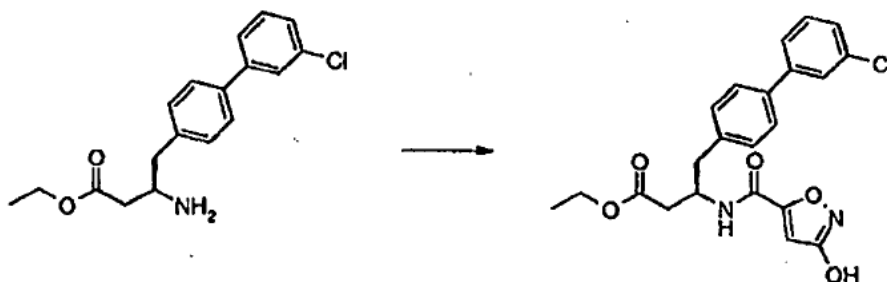
10

Los siguientes compuestos se preparan usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4-15.

Ejemplo #	Producto	Reactivo	HPLC-R (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 4-16	Ácido 6-[(R)-1-(3'-Clorobifenil-4-ilmetil)-2-etoxicarbonil-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico		1.31 min. (C)	468.2

15 **Ejemplo de Referencia 4-16:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.11 (t, J=7.07 Hz, 3H), 2.59-2.79 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 4.01 (q, J=7.33 Hz, 2H), 4.57-4.66 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 3H), 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.10 (d, J=9.35 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H).

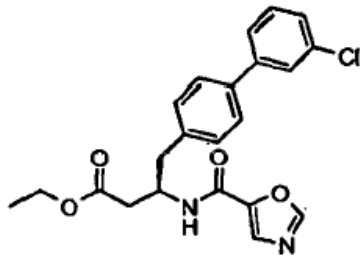
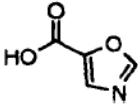
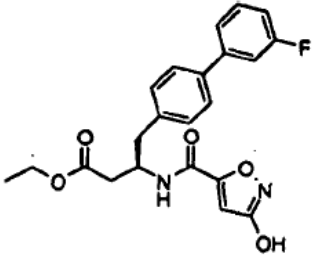
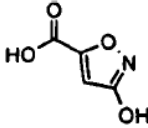
Ejemplo 4-17: Etil éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-butírico



20 A una solución del intermediario 16-1 (40.6 mg, 0.315 mmol) y HATU (144 mg, 0.378 mmol) en DMF (2 mL) se agrega piridina (74.7 mg, 0.76 mL, 0.944 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos.

- Entonces se agrega el Intermediario 17-1 y la agitación se continúa durante 2 horas. Cualquier material insoluble se elimina por filtración y el filtrado se somete a cromatografía por HPLC usando un gradiente de 10% de MeCN/agua para MeCN al 100% (+0.1% TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título. Tiempo de retención de HPLC 1.36 minutos (condición C); MS 429.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 2.60 (dd, J=6.95, 3.66 Hz, 2 H) 2.81 - 2.95 (m, 2 H) 4.02 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 4.49 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4-17

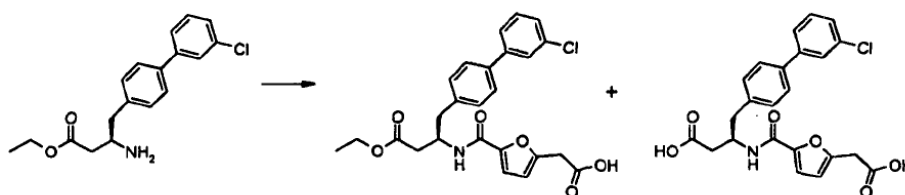
Ejemplo #	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-18	 Etil éster del ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		1.48 min. (C)	413.1
Ejemplo 4-19	 Etil éster del ácido (R)-4-(3'-Fluorobifenil-4-il)-3-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		1.22 min. (C)	413.1

- 10 **Ejemplo 4-18:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 2.60 (dd, J=6.95, 2.65 Hz, 2 H) 2.82 - 2.96 (m, 2 H) 4.02 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.45 - 4.58 (m, 1 H) 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.63 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

- Ejemplo 4-19:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 2.54 - 2.75 (m, 2 H) 2.76 - 3.02 (m, 2 H) 4.02 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.29 - 4.70 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.96 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.44 - 7.58 (m, 3 H) 7.64 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 8.83 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 11.68 (s, 1 H).

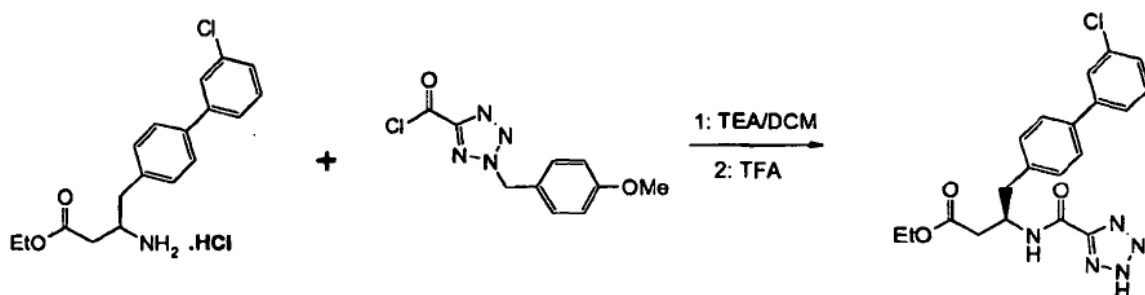
Ejemplo de Referencia 4-20: Etil éster del ácido (R)-3-[(5-Carboximetil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico y

Ejemplo de Referencia 4-21: ácido (R)-3-[(5-Carboximetil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



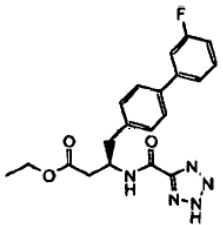
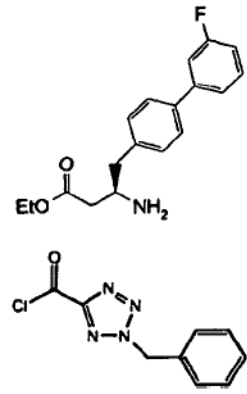
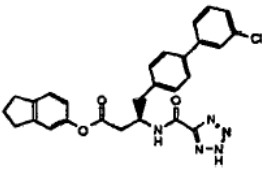
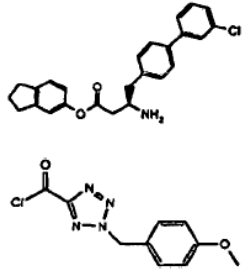
La reacción se lleva a cabo en forma similar al Ejemplo 4-15 usando el Intermediario 16-1 el Intermediario 44 para dar etil éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(5-metoxycarbonilmetil-furan-2-carbonil)-amino]-butírico. Tiempo de retención de HPLC 1.38 minutos (condición C). A continuación, a una solución del diéster anterior (235 mg, 0.486 mmol) en EtOH (5 mL) se agrega NaOH 1 N (0.486 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y se agrega agua (4 mL). La solución se acidifica con HCl 1 N y la mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 10% de MeCN/agua para MeCN al 100% (+0.1% TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas dieron los compuestos del título. (R)-3-[(5-Etil éster del ácido Carboximetil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico. Tiempo de retención de HPLC 1.35 minutos (condición C); MS 470.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (t, J= 7.07 Hz, 3H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.01 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 6.99 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.69 (t, 1H), 8.24 (d, J=8.84 Hz, 1H). Ácido (R)-3-[(5-Carboximetil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico. Tiempo de retención de HPLC 0.94 minutos (condición C); MS 442.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.44-2.58 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.62 (d, J=8.34 Hz, 3H), 7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.84 Hz, 1H).

Ejemplo 4-22: Etil éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico



A una solución del intermediario 16-1 en DCM (8 ml) a temperatura ambiente se agrega cloruro de 2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-carbonilo y seguido por TEA (0.293 ml, 2.100 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se detiene mediante salmuera y se extrae con DCM. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna (15% a 40% EtOAc/Heptano). El residuo obtenido en TFA (5 ml, 64.9 mmol) se calienta a 80°C durante 0.5 horas. La reacción se concentra bajo presión reducida para dar etil éster del ácido (R)-4-(3-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico. Tiempo de retención de HPLC = 1.31 minutos (condición B); MS (m+1) = 414.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.63 (dd, J=15.4, 5.6 Hz, 1 H), 2.72 (dd, J=15.4, 8.3 Hz, 1 H), 2.86 - 2.99 (m, 2 H), 4.02 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.55 - 4.67 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.46 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 3 H), 7.68 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 9.37 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

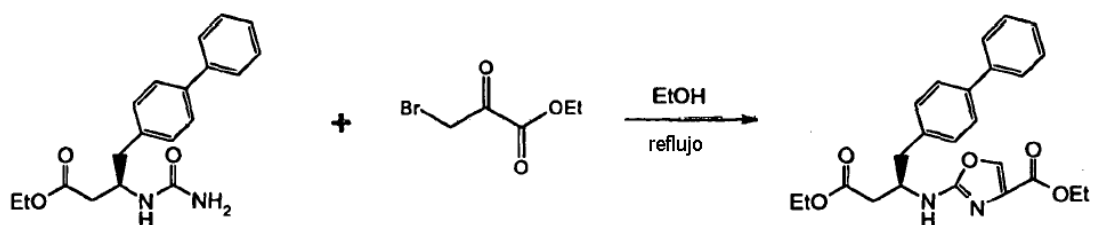
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-22:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de desprotección	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-23	 Etil éster del ácido (R)-4-(3'-Fluorobifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico		1 atm. H ₂ , 10% Pd/C, EtOH, Temperatura ambiente	1.12 min. (B)	398.2
Ejemplo 4-24	 indan-5-il éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico		TFA, 80 °C	1.68 min. (B)	502.3

Ejemplo 4-23: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.59 - 2.67 (m, J=15.4, 5.6 Hz, 1 H), 2.72 (dd, J=15.4, 8.3 Hz, 1 H), 2.85 - 3.01 (m, 2 H), 4.02 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.55 - 4.67 (m, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 9.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

5 **Ejemplo 4-24:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.75 - 2.92 (m, 6 H), 2.95 (dd, J=13.5, 5.9 Hz, 1 H), 3.06 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1 H), 4.64 - 4.76 (m, 1 H), 6.78 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 3 H), 7.46 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 7.70 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

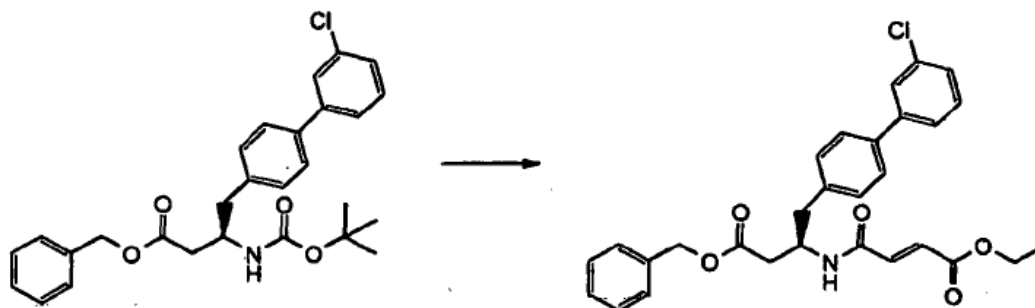
10 **Ejemplo de Referencia 4-25:** Etil éster del ácido 2-((R)-1-Bifenil-4-ilmetil-2-etoxicarbonil-etilamino)-oxazol-4-carboxílico



15 A una suspensión de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-ureido-butírico (169 mg, 0.518 mmol) en EtOH (5 ml) en baño de hielo, se agrega bromopiruvato de etilo (0.098 ml, 0.777 mmol). La reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita a reflujo durante la noche. La reacción se concentra y el residuo se coloca en EtOAc y H₂O. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y

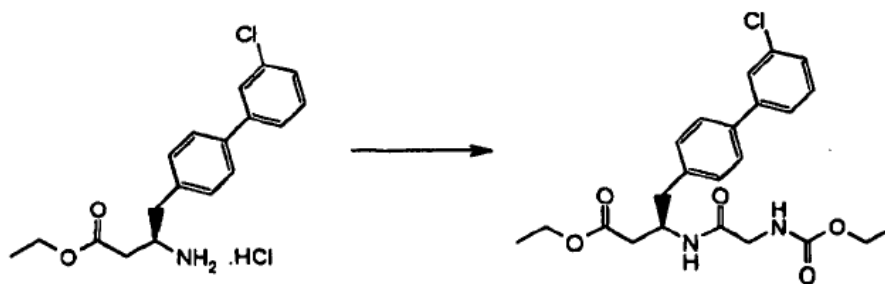
se concentra bajo presión reducida para dar etil éster del ácido 2-((R)-1-bifenil-4-ilmetil-2-etoxicarbonil-etilamino)-oxazol-4-carboxílico. Tiempo de retención de HPLC = 1.42 minutos " (condición B); MS (m+1) = 423.

Ejemplo de Referencia 4-26: Síntesis de 4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-etilo



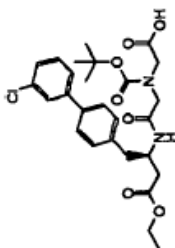
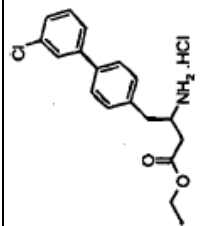
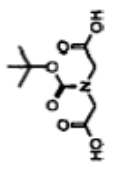
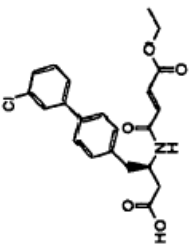
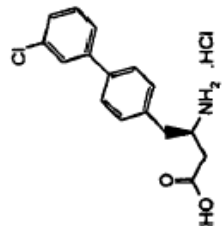
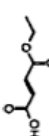
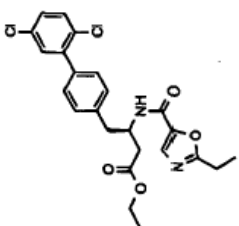
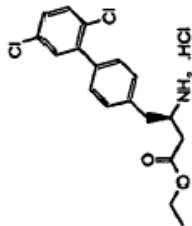
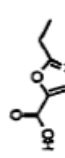
A 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (87.6 mg, 0.183 mmol) se agrega una solución de HCl en 1,4-dioxano (0.456 mL, 1.825 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentra para dar clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo. Una mezcla de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo, monoetil éster del ácido fumárico (33.4 mg, 0.220 mmol), EDCI (63.3 mg, 0.330 mmol), DIPEA (0.058 mL, 0.330 mmol) y HOAt (44.9 mg, 0.330 mmol) en DMF (1.8 mL) se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y luego los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se lava con NH₄OH, HCl 1M acuoso y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar el producto crudo. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar 4-(4-(benciloxi)-1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-etilo (72.9 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1.40 minutos (condición B); MS (m+1) = 506.3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 2.58 (A de ABX, *J*_{ab} = 16.4 Hz, *J*_{ax} = 5.3 Hz, 1 H) 2.6 (B de ABX, *J*_{ab} = 16.4 Hz, *J*_{bx} = 5.1 Hz, 1 H) 2.88 (A de ABX, *J*_{ab} = 13.6 Hz, *J*_{ax} = 8.1 Hz, 1 H) 3.03 (B de ABX, *J*_{ab} = 13.6 Hz, *J*_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H) 4.56 - 4.64 (m, 1 H) 5.12 (A de AB, *J* = 12.1 Hz, 1 H) 5.18 (B de AB, *J* = 12.1 Hz, 1 H) 6.57 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1 H) 6.77 (A de AB, *J* = 15.4 Hz, 1 H) 6.81 (B de AB, *J* = 15.4 Hz, 1 H) 7.19 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 7.29 - 7.47 (m, 10 H) 7.53 - 7.54 (m, 1 H).

Ejemplo de Referencia 4-27: Síntesis de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(etoxicarbonilamino)acetamido)butanoato de (R)-etilo

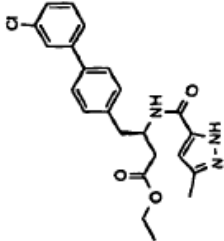
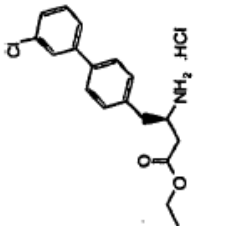
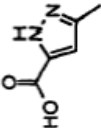
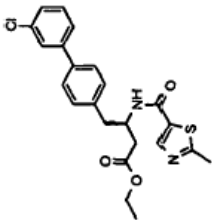
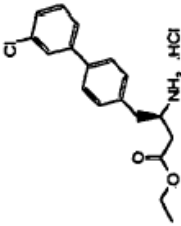
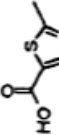
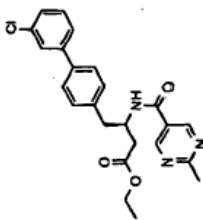
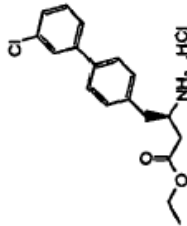
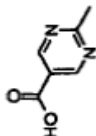


Una mezcla de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (173 mg, 0.488 mmol), ácido 2-(etoxicarbonilamino)acético (86 mg, 0.488 mmol), EDCI (140 mg, 0.732 mmol), DIPEA (0.128 mL, 0.732 mmol) y HOAt (100 mg, 0.732 mmol) en DMF (2.5 mL) se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción es diluida con agua, y luego el sólido precipitado es recolectado en un embudo, se lava con H₂O, y se seca bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(etoxicarbonilamino)acetamido)butanoato de (R)-etilo (161 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1.16 minutos (condición B); MS (m+1) = 447.3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 1.29 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.50 (A de ABX, *J*_{ab} = 16.2 Hz, *J*_{ax} = 5.3 Hz, 1 H) 2.54 (B de ABX, *J*_{ab} = 16.2 Hz, *J*_{bx} = 5.3 Hz, 1 H) 2.89 (A de ABX, *J*_{ab} = 13.6 Hz, *J*_{ax} = 7.8 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, *J*_{ab} = 13.6 Hz, *J*_{bx} = 6.6 Hz, 1 H) 3.80 (be d, *J* = 5.8 Hz, 2 H) 4.12 - 4.23 (m, 4 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 5.15 (br s, 1 H) 6.64 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) 7.25 - 7.27 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H).

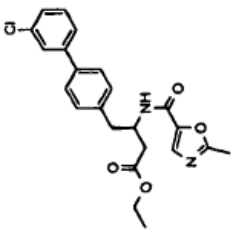
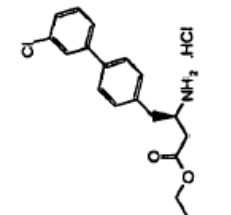
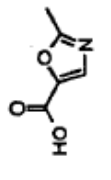
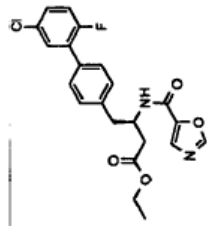
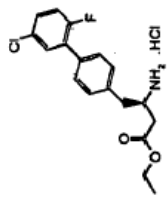
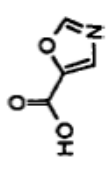
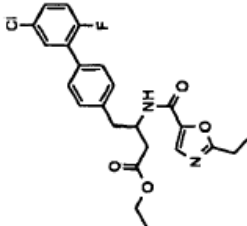
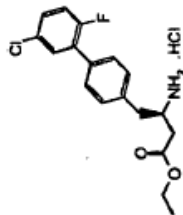
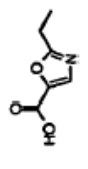
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-27:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 4-28	 (R)-2-(tert-butoxycarbonyl(2-(1-(3'-clorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)amino)acético		 EDCI, HOAT, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.53 min. (A)	533.2
Ejemplo de Referencia 4-29	 (R,E)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)butanoico		 EDCI, HOAT, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.00 min. (B)	416.1
Ejemplo 4-30	 Etil éster del ácido (R)-4-(2',5'-dichloro-bifenil-4-il)-3-[(2-etil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		 HATU, TEA, DMF/DCM, Temperatura ambiente	1.64 min. (A)	476.2

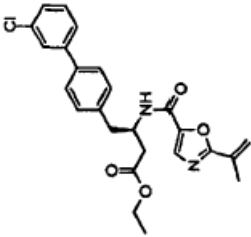
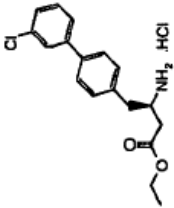
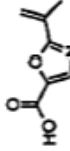
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-31	 Etil éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico		 HATU, TEA, DMF/DCM, Temperatura ambiente	1.66 min. (A)	426.1
Ejemplo 4-32	 Etil éster del ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-[(2-metil-tiazol-5-carbonil)-amino]-butírico		 HATU, TEA, DMF/DCM, Temperatura ambiente	1.69 min. (A)	443.2
Ejemplo 4-33	 Etil éster del ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-[(2-metil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-butírico		 HATU, TEA, DMF/DCM, Temperatura ambiente	1.66 min. (A)	438.2

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-34	 Etil éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2-metil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		 HATU, TEA, DMF/DCM, Temperatura ambiente	1.71 min. (A)	427.1
Ejemplo 4-35	 Etil éster del ácido (R)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		 HATU, TEA, DMF/DCM, Temperatura ambiente	1.75 min. (A)	431.1
Ejemplo 4-36	 Etil éster del ácido (R)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(2-etil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		 HATU, TEA, DMF/DCM, Temperatura ambiente	1.81 min. (A)	459.1

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 4-37	 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(prop-1-en-2-il)oxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo		 HATU, DMF/DCM, Temperatura ambiente TEA,	1.86 min. (A)	453.2

Ejemplo 4-29: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.64 (A de ABX, $J_{ab} = 16.8$ Hz, $J_{ax} = 5.1$ Hz, 1 H) 2.68 (B de ABX, $J_{ab} = 16.8$ Hz, $J_{bx} = 5.1$ Hz, 1 H) 2.97 (A de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{ax} = 8.1$ Hz, 1 H) 3.08 (B de ABX, $J_{ab} = 13.7$ Hz, $J_{bx} = 6.7$ Hz, 1 H) 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 6.80 (A de AB, $J = 15.4$ Hz, 1 H) 6.97 (B de AB, $J = 15.4$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.45 (m, 1 H) 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H).

Ejemplo 4-30: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H) 2.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H) 2.84 - 2.87 (m, 2 H) 2.98 - 3.00 (m, 2 H) 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 4.66 - 4.78 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 6 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H),

Ejemplo 4-31: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 2.93 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1 H) 3.00 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 1 H) 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 4.60 - 4.76 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 4 H) 7.42 - 7.51 (m, 3 H) 7.54 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

Ejemplo 4-32: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.58 - 2.66 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.94 (dd, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1 H) 2.99 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1 H) 4.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 4.58 - 4.76 (m, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.49 (m, 1 H) 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.55 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 4-33: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.60 - 2.70 (m, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 2.97 (dd, $J = 13.6, 8.1$ Hz, 1 H) 3.03 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1 H) 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 4.67 - 4.81 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H) 8.92 (s, 2 H).

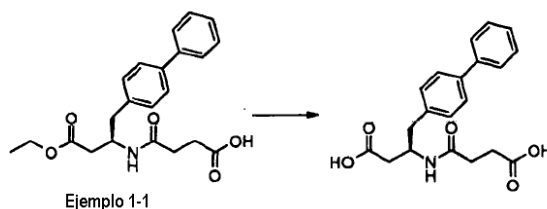
Ejemplo 4-34: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H) 2.94 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1 H) 2.99 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1 H) 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 4.62 - 4.74 (m, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 3 H) 7.43 - 7.51 (m, 3 H) 7.53 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H).

Ejemplo 4-35: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.64 (dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 1 H) 2.70 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1 H) 2.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H) 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 4.65 - 4.79 (m, 1 H) 7.14 (dd, $J = 10.2, 8.7$ Hz, 1 H) 7.30 (ddd, $J = 8.8, 4.1, 2.8$ Hz, 1 H) 7.32-7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 3 H) 7.67 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 4-36: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 3 H) 2.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H) 2.83 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H) 2.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H) 4.65 - 4.79 (m, 1 H) 7.14 (dd, $J = 10.2, 8.7$ Hz, 1 H) 7.30 (ddd, $J = 8.8, 4.1, 2.8$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 3 H) 7.54 (s, 1 H) 8.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

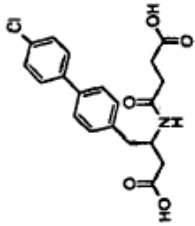
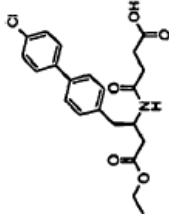
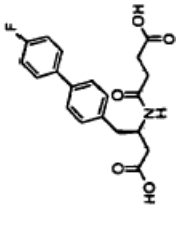
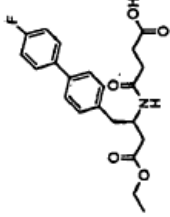
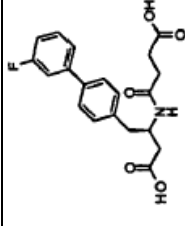
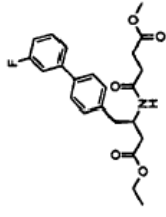
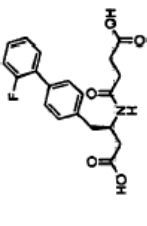
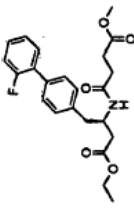
Ejemplo 4-37: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.57 - 2.72 (m, 2 H) 2.99 (dd, $J = 13.6, 8.1$ Hz, 1 H) 3.16 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1 H) 4.15-4.33 (m, 2 H) 4.60 - 4.82 (m, 1 H) 5.55 (s, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 3 H) 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H) 7.48 (dt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.58 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H).

Ejemplo de Referencia 5-1: Síntesis de ácido (*R*)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico

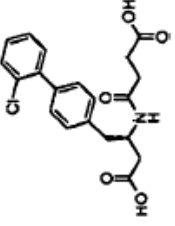
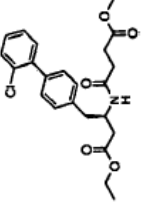
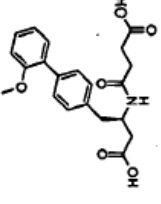
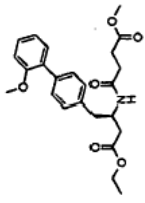
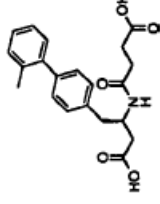
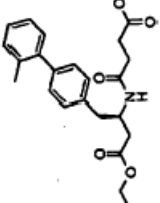
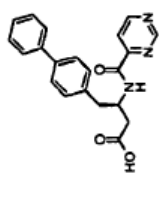
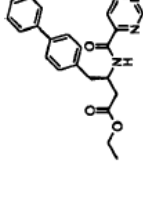


A una solución de ácido (*R*)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (61.2 mg, 0.160 mmol) en THF (1.6 mL) y metanol (0.2 mL), se agrega la solución acuosa de NaOH 1M (0.638 mL, 0.638 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla de reacción se detiene con HCl 0.1 M acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar ácido (*R*)-4-(bifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico (54.9 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.33 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 356.1; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.40-2.56 (m, 6 H) 2.83 - 2.94 (m, 2 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.29-7.32 (m, 3 H) 7.41 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz) 7.53-7.60 (m, 4H).

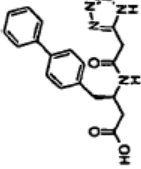
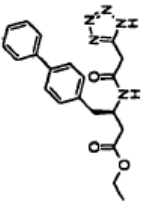
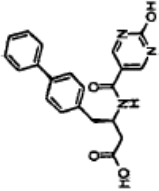
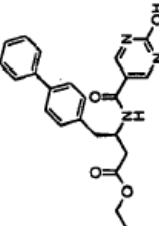
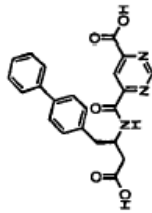
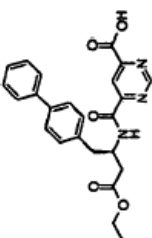
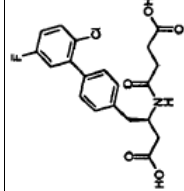
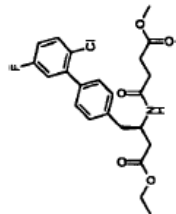
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5-1:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-2	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-2	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.10 min. (A)	389.9
Ejemplo de Referencia 5-3	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-1	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.87 min. (A)	373.9
Ejemplo de Referencia 5-4	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-3	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.69 min. (B)	374.0
Ejemplo de Referencia 5-5	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-4	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.80 min. (B)	373.9

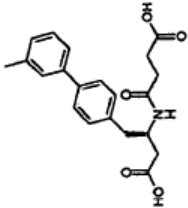
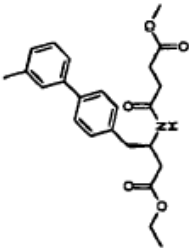
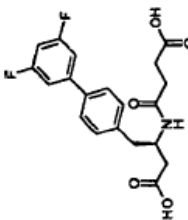
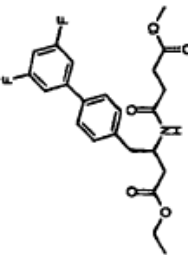
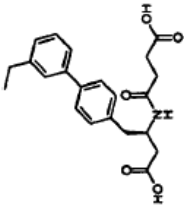
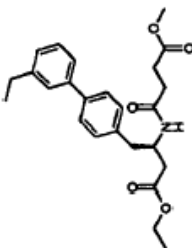
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-6	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(2'-cloro-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-5	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.74 min. (B)	390.0
Ejemplo de Referencia 5-7	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-6	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.61 min. (B)	386.1
Ejemplo de Referencia 5-8	 Ácido (R)-3-(3-carboxi-propionilamino)-4-(2'-metilbifenil-4-il)-butírico	 Ejemplo 2-7	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.94 min. (B)	370.0
Ejemplo 5-9	 Ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(pirimidin-4-carbonil)-amino]-butírico	 Ejemplo 3-3	Aq. LiOH, EtOH, Temperatura ambiente.	0.67 min. (B)	362.0

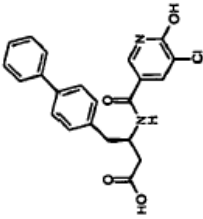
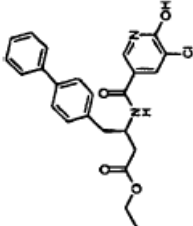
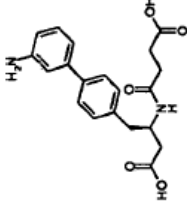
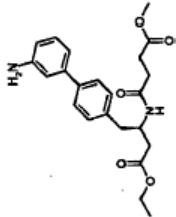
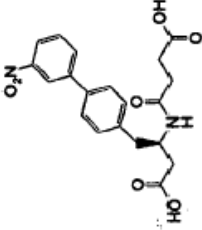
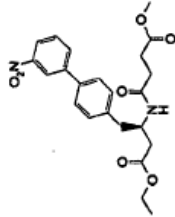
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-10	 Ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(2-1H-tetrazol-5-il-acetilamino)-butírico	 Ejemplo 4-1	NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.19 min. (C)	366.0
Ejemplo 5-11	 Ácido (R)-4-Bifenil-4-il-3-[(2-hidroxi-pirimidin-5-carbonil)-amino]-butírico	 Ejemplo 3-2	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.28 min. (A)	377.9
Ejemplo de Referencia 5-12	 Ácido 6-((R)-1-Bifenil-4-ilmetil-2-carboxi-etilcarbamoil)-pirimidin-4-carboxílico	 Ejemplo 3-1	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.80 min. (B)	406.0
Ejemplo de Referencia 5-13	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-8	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.74 min. (B)	408.2

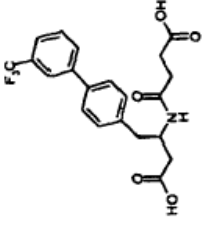
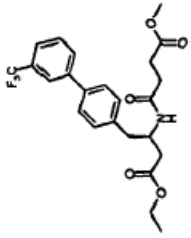
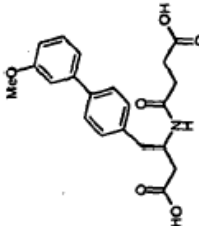
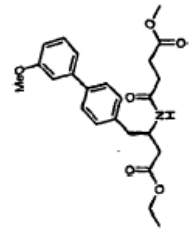
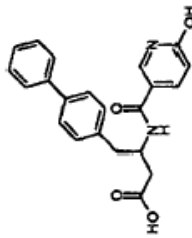
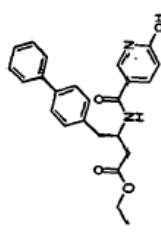
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-14	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-metilbifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-9	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura Ambiente	0.55 min. (B)	370.1
Ejemplo de Referencia 5-15	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3',5'-difluorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-10	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura Ambiente	0.46 min. (B)	392.1
Ejemplo de Referencia 5-16	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-etilbifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-11	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura Ambiente	0.70 min. (B)	384.3

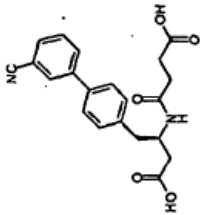
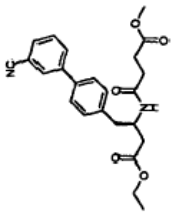
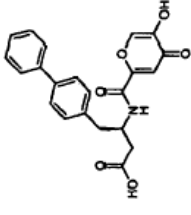
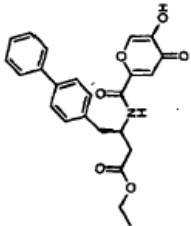
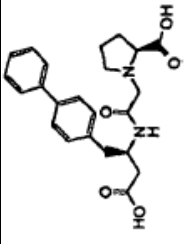
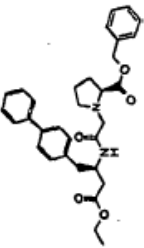
(Continuación)

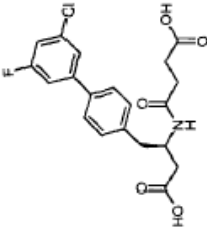
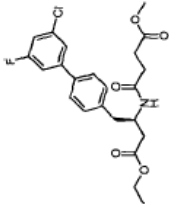
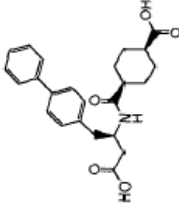
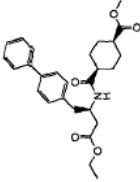
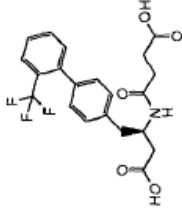
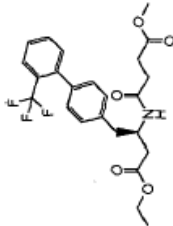
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-17	 Ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(5-cloro-6-hidroxinicotinamido)butanoico	 Ejemplo 3-4	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.40 min. (A)	411.2
Ejemplo de Referencia 5-18	 Ácido (R)-4-(3'-aminobifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico	 Ejemplo 3-20	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.88 min. (A)	371.2
Ejemplo de Referencia 5-19	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-nitrobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-12	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.41 min. (D)	401.2

(Continuación)

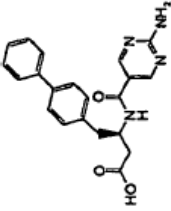
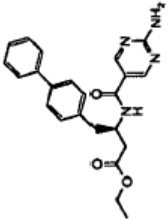
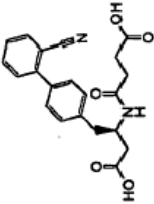
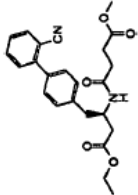
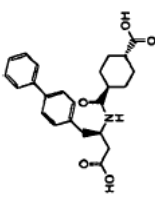
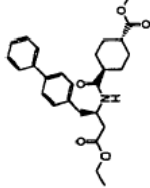
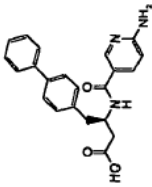
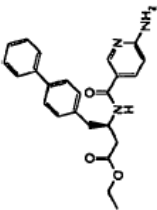
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-20	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-13	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.59 min. (H)	424.2
Ejemplo de Referencia 5-21	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-14	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.44 min. (H)	386.2
Ejemplo 5-22	 Ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(6-hidroxinicotinamido)butanoico	 Ejemplo 3-5	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.29 min. (B)	377.1

(Continuación)

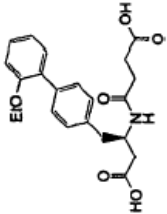
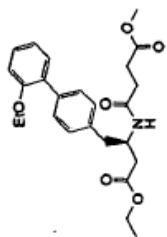
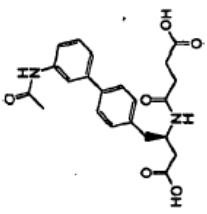
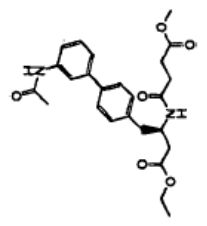
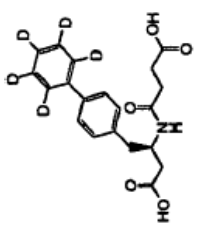
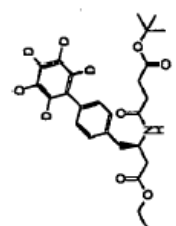
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-23	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-cianobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-15	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.49 min. (B)	381.1
Ejemplo 5-24	 Ácido (R)-4-(bifenil-4-il)-3-(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxamido)butanoico	 Ejemplo 3-6	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.36 min. (A)	394.0
Ejemplo de Referencia 5-26	 Sal de ácido trifluoroacético del ácido (S)-1-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropán-2-ilamino)-2-oxetil)pirrolidin-2-carboxílico	 Ejemplo 3-23	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.20 min. (A)	411.2

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-27	 (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-16	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.02 min. (B)	408.1
Ejemplo de Referencia 5-28	 (1S,4S)-4-((R)-1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico	 Ejemplo 3-12	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.82 min. (B)	410.1
Ejemplo de Referencia 5-29	 (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-17	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.53 min. (B)	424.0

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-30	 Ácido (R)-3-(2-aminopirimidin-5-carboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoico	 Ejemplo 3-7	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.36 min. (A)	377.0
Ejemplo de Referencia 5-31	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-cianobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-18	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.11 min. (A)	381.1
Ejemplo de Referencia 5-32	 Ácido ilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico (1R,4r)-4-((R)-1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-il)	 Ejemplo 3-13	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.61 min. (B)	410.1
Ejemplo 5-33	 Ácido (R)-3-(6-aminonicotinamido)-4-(bifenil-4-il)butanoico	 Ejemplo 3-8	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.28 min. (A)	376.2

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-34	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2'-etoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-19	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.51 min. (D)	400.5
Ejemplo de Referencia 5-35	 Ácido (R)-4-(3'-acetamidobifenil-4-il)-3-(3-carboxipropanamido)butanoico	 Ejemplo 3-24	NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.18 min. (D)	413.2
Ejemplo de Referencia 5-36	 Ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(2',3',4',5',6'-d5-bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico	 Ejemplo 2-20	NaOH acuoso, THF, MeOH, 50 °C	0.68 min. (B)	361.2

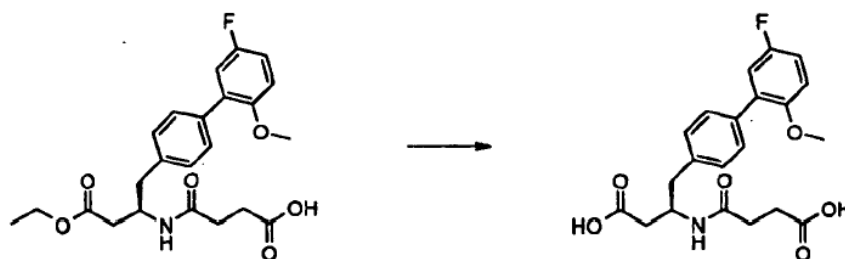
- Ejemplo 5-2:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38-2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.82- 2.94 (m, 2 H) 4.42 - 4.48 (m, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 2 H) 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).
- 5 **Ejemplo 5-3:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39-2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.54 (m, 4 H) 2.85 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 HZ, 1 H) 2.91 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.2 HZ, 1 H) 4.42 - 4.48 (m, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 2 H) 7.31 (A de AB, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.52 (B de AB, J = 8.2 Hz, 2 H) 7.58 - 7.62 (m, 2 H)
- Ejemplo 5-4:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39-2.44 (m, 2 H) 2.46 - 2.55 (m, 4 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 HZ, 1 H) 2.92 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 HZ, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 7.32 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, 2 H) 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)
- 10 **Ejemplo 5-5:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.40-2.43 (m, 2 H) 2.46 - 2.56 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{ax} = 7.7 HZ, 1 H) 2.93 (B de ABX, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{bx} = 6.2 HZ, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.31- 7.35 (m, 3 H) 7.44 - 7.48 (m, 3 H) 7.99 (br d, J = 8.3 Hz, 1 H)
- Ejemplo 5-6:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39-2.43 (m, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 HZ, 1 H) 2.94 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 HZ, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 7 H) 7.46 (br d, J = 7.9 Hz, 1 H)
- 15 **Ejemplo 5-7:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.40-2.52 (m, 6 H) 2.83 - 2.92 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.44 - 4.47 (m, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 4 H) 7.39 - 7.41 (m, 2 H)
- Ejemplo 5-8:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 2.41-2.55 (m, 6 H) 2.82-2.94 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.45 - 4.48 (m, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 8 H)
- 20 **Ejemplo 5-9:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.56 (dd, J=5.81, 15.92Hz, 1H), 2.66 (dd, J=7.07, 15.92Hz, 1H), 2.90 (dd, J=6.06, 13.64Hz, 1 H), 3.00 (dd, J=8.08, 13.64Hz, 1 H), 4.53-4.64 (m, 1 H), 7.30 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.58, 1 H), 7.56 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.07Hz, 2H), 7.95 (dd, J=1.26, 5.05Hz, 1H), 9.01-9.07 (m, 2H), 9.33 (d, J=1.52Hz, 1H), 12.28 (s, 1H).
- Ejemplo 5-10:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.36 - 2.49 (m, 2 H), 2.75 - 2.86 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 1 H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.45 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 8.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 12.26 (br. s., 1 H), 16.02 (br. s., 1 H).
- 25 **Ejemplo 5-11:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46 - 2.59 (m, 2 H), 2.86 - 2.88 (m, 2 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 3 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.58 - 7.65 (m, 4 H), 8.26 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.64 (br s, 2 H) 12.24 (br. s., 1 H).
- 30 **Ejemplo 5-12:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 2.88 - 3.03 (m, 2 H), 4.56 - 4.65 (m, 1 H), 7.29 - 7.34(m, 3 H), 7.41 - 7.45 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 4 H), 8.33 (s, 1 H), 9.15 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 12.30 (br s, 1 H), 14.11 (br s, 1 H).
- Ejemplo 5-13:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.57 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 5 H) 7.48 (dd, J = 8.8 y 5.1 Hz, 1 H).
- 35 **Ejemplo 5-14:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 2.39 - 2.55 (m, 6 H) 2.85 (A de ABX, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{ax} = 7.5 HZ, 1 H) 2.90 (B de ABX, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{bx} = 6.4 Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.13 (br d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 3 H) 7.36 - 7.40 (m, 2 H) 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).
- Ejemplo 5-15:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.55 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.8 HZ, 1 H) 2.93 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 HZ, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H) 7.33 - 7.35 (m, 2 H) 7.55 - 7.58 (m, 2 H).
- 40 **Ejemplo 5-16:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3 H) 2.39 - 2.55 (m, 6 H) 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2 H) 2.85 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.5 HZ, 1 H) 2.90 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.4 HZ, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.16 (br d, J= 7.6 Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 3 H) 7.38 - 7.42 (m, 2 H) 7.52 - 7.54 (m, 2 H).
- 45 **Ejemplo 5-17:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.47 - 2.50 (m, 2 H) 2.82 - 2.91 (m, 2 H) 4.40 - 4.49 (m, 1 H) 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) 7.63 - 7.65 (m, 2 H) 7.95 (br d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.11 (br d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.25 - 8.27 (m, 1 H) 12.24 (br s, 1 H) 12.48 (br s, 1 H).
- Ejemplo 5-18:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.55 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.8 Hz, 1 H) 2.92 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.26 (br d, J = 7.3 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 4 H) 7.64 (br d, J = 7.8 Hz, 1 H).
- 50

- Ejemplo 5-19:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 2.88 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.2 Hz, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 6.86 - 6.89 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 2 H) 7.63 - 7.70 (m, 3 H) 8.02 - 8.04 (m, 1 H) 8.18 - 8.21 (m, 1 H) 8.45 (br t, J = 1.9 Hz, 1 H).
- 5 **Ejemplo 5-20:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.56 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.58 - 7.62 (m, 4 H) 7.85 - 7.87 (m, 2 H).
- Ejemplo 5-21:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.54 (m, 6 H) 2.85 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.5 Hz, 1 H) 2.91 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.86 - 6.89 (m, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 2 H) 7.29 - 7.34 (m, 3 H) 7.52 - 7.54 (m, 2 H).
- 10 **Ejemplo 5-22:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.43 - 2.46 (m, 2 H), 2.81 - 2.91 (m, 2 H) 4.40 - 4.49 (m, 1 H) 6.33 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.63 - 7.65 (m, 2 H) 7.81 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1 H) 7.93 (br s, 1 H) 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 11.92 (br s, 1 H) 12.19 (br s, 1 H).
- Ejemplo 5-23:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.44 - 2.55 (m, 4 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.58 - 7.63 (m, 3 H) 7.66 - 7.69 (m, 1 H) 7.91 - 7.94 (m, 1 H) 7.97 (br t, J = 1.5 Hz, 1 H).
- 15 **Ejemplo 5-24:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.50 - 2.61 (m, 2 H) 2.83 - 2.94 (m, 2 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 4 H) 8.12 (s, 1 H) 8.86 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H) 12.25 (br s, 1 H).
- Ejemplo 5-25:** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 2.47 (m, 10 H) 2.71 - 2.83 (m, 2 H) 3.31 - 3.46 (m, 3 H) 4.18 - 4.49 (m, 2 H) 7.26 - 7.28 (m, 2 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.43-7.47 (m, 2 H) 7.57 - 7.66 (m, 4 H) 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 12.31 (br s, 2 H).
- 20 **Ejemplo 5-26:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80 - 2.03 (m, 3 H) 2.27 - 2.31 (m, 1 H) 2.39 - 2.52 (m, 2 H) 2.75 - 2.81 (m, 1 H) 2.85 - 2.89 (m, 1 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.41 - 3.78 (m, 2 H) 3.90 - 3.99 (m, 1 H) 4.14 - 4.20 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 3 H) 7.44 - 7.48 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 2 H) 8.45 (br s, 1 H) 12.34 (br s, 1 H).
- 25 **Ejemplo 5-27:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.54 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.2 Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 3 H) 7.46 - 7.47 (m, 1 H) 7.54 - 7.57 (m, 2 H).
- Ejemplo 5-28:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49 - 1.71 (m, 6 H) 2.01 - 2.11 (m, 2 H) 2.14 - 2.21 (m, 1 H) 2.44 - 2.56 (m, 3 H) 2.83 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 8.0 Hz, 1 H) 2.91 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 4.43 - 4.51 (m, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 3 H) 7.38 - 7.42 (m, 2 H) 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.56 - 7.59 (m, 2 H) 7.71 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H).
- 30 **Ejemplo 5-29:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.8 Hz, 1 H) 2.94 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 7.23 (A de AB, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.28 (B de AB, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H) 7.60 - 7.63 (m, 1 H) 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1 H).
- 35 **Ejemplo 5-30:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45 - 2.56 (m, 2 H) 2.83 - 2.93 (m, 2 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 7.18 (s, 2 H) 7.29 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 4 H) 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.60 (s, 2 H) 12.21 (br s, 1 H).
- 40 **Ejemplo 5-31:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.43 (m, 2 H) 2.46 - 2.57 (m, 4 H) 2.90 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.8 Hz, 1 H) 2.97 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 4.45 - 4.52 (m, 1 H) 7.37 - 7.39 (m, 2 H) 7.49 - 7.53 (m, 3 H) 7.57 - 7.59 (m, 1 H) 7.70 - 7.74 (m, 1 H) 7.80 - 7.82 (m, 1 H).
- Ejemplo 5-32:** 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33 - 1.49 (m, 4 H) 1.68 - 1.72 (m, 1 H) 1.79 - 1.83 (m, 1 H) 1.96 - 2.01 (m, 2 H) 2.05 - 2.13 (m, 1 H) 2.17 - 2.25 (m, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 2 H) 2.80 - 2.95 (m, 2 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 3 H) 7.38 - 7.43 (m, 2 H) 7.52 - 7.59 (m, 4 H).
- 45 **Ejemplo 5-33:** 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.48 - 2.55 (m, 2 H) 2.84 - 2.96 (m, 2 H) 4.44 - 4.53 (m, 1 H) 6.94 (br s, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.57 - 7.64 (m, 4 H) 8.17 - 8.60 (br m, 5 H) 12.27 (br s, 1 H).
- Ejemplo 5-34:** 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3 H) 2.39 - 2.56 (m, 6 H) 2.82 - 2.93 (m, 2 H) 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 4 H) 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

Ejemplo 5-35: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.14 (s, 3 H) 2.39 - 2.43 (m, 2 H) 2.45-2.56 (m, 4 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 4 H) 7.49 - 7.55 (m, 3 H) 7.80 (br s, 1 H).

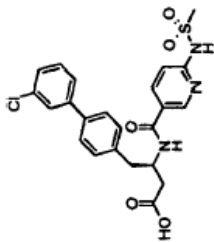
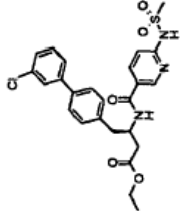
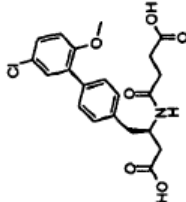
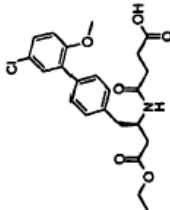
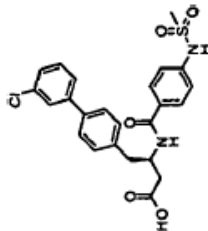
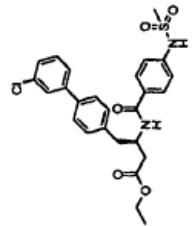
Ejemplo 5-36: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.39 - 2.55 (m, 6 H) 2.85 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.5$ Hz, 1 H) 2.90 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.3$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 1 H) 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.53 - 7.55 (m, 2 H).

Ejemplo de Referencia 5-37: Síntesis de ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico

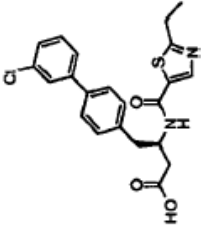
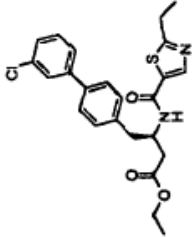
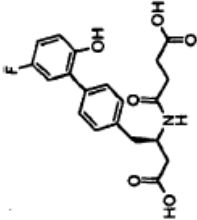
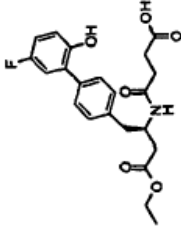
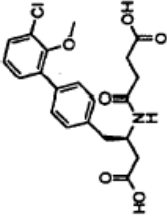
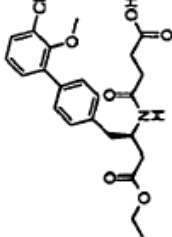


A una solución de ácido (R)-4-(4-etoxi-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (83 mg, 0.192 mmol) en MeOH (2 mL) se agrega NaOH 1 N (4 mL, 4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (TFA al 0.1%)/ CH_3CN), y luego se liofiliza para dar el ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (58 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.46 minutos (condición D); MS ($m+1$) = 404.2; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.36 - 2.59 (m, 6 H) 2.84 (dd, $J=13.4$, 6.3 Hz, 1 H) 2.91 (dd, $J=13.4$, 6.3 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.34 - 4.56 (m, 1 H) 6.95 - 7.08 (m, 3 H) 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H)

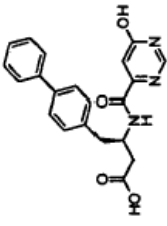
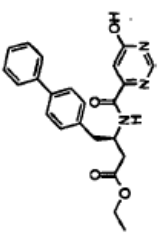
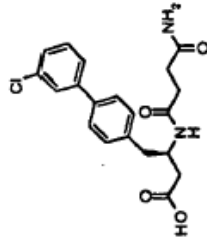
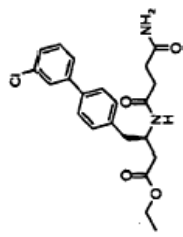
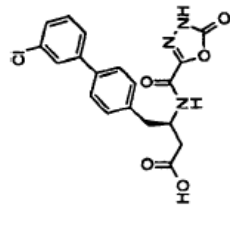
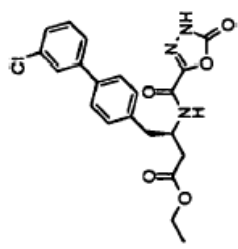
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5-37:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-38	 Ácido (metilsulfonamido)nicotinamido)butanoico R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(6-		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.68 min. (D)	488.1
Ejemplo de Referencia 5-39	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.52 min. (D)	420.1
Ejemplo 5-40	 Ácido (metilsulfonamido)benzamido)butanoico R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(4-		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.57 min. (D)	487.2

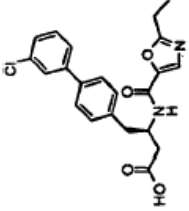
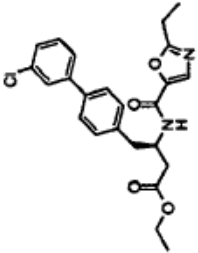
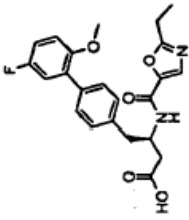
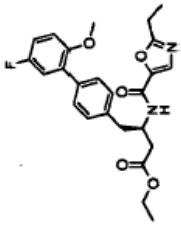
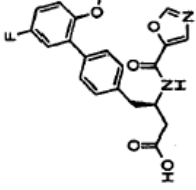
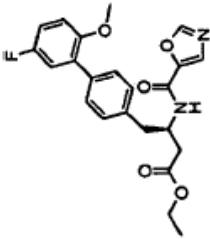
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-41	 Ácido R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etiltiazol-5-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.65 min. (D)	429.1
Ejemplo de Referencia 5-42	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.42 min. (D)	390.2
Ejemplo de Referencia 5-43	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(3'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.53 min. (D)	420.2

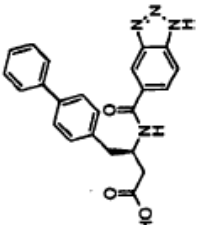
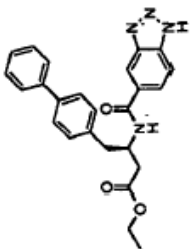
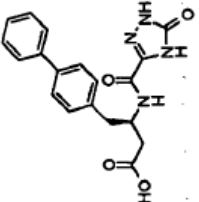
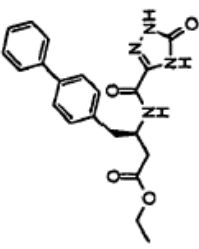
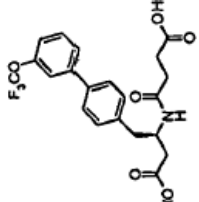
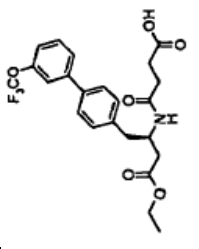
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-44	 Ácido R-4-(bifenil-4-il)-3-(6-hidroxipirimidin-4-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.45 min. (D)	378.1
Ejemplo de Referencia 5-45	 Ácido (R)-3-(4-amino-4-oxobutanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.26 min. (A)	389.3
Ejemplo 5-46	 Ácido R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.53 min. (D)	402.2

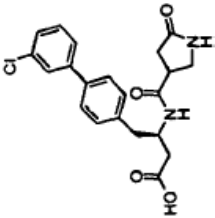
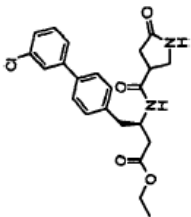
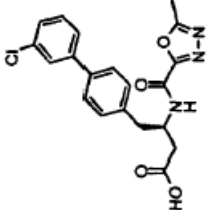
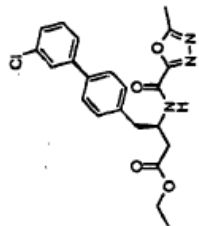
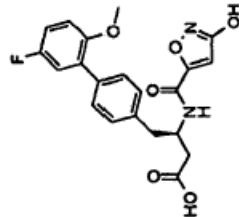
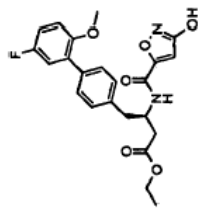
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-47	 Ácido R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etiloxazol-5-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.60 min. (D)	413.3
Ejemplo 5-48	 Ácido R-3-(2-etiloxazol-5-carboxamido)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.38 min. (D)	427.2
Ejemplo 5-49	 Ácido R-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-3-(oxazol-5-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.37 min. (D)	399.3

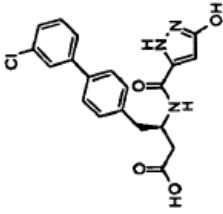
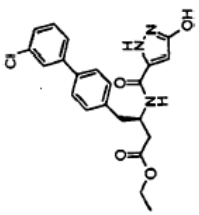
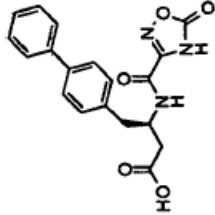
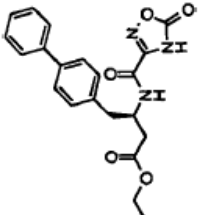
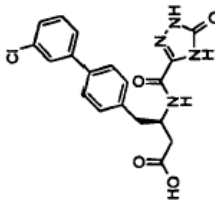
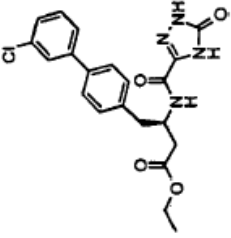
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-50	 Ácido R-3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamido)-4-(bifenil-4-yl)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.50 min. (D)	401.1
Ejemplo 5-51	 Ácido R-4-(bifenil-4-yl)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.39 min. (D)	367.1
Ejemplo de Referencia 5-52	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(3-(trifluorometoxi)bifenil-4-yl)propan-2-ylamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.57 min. (D)	440.1

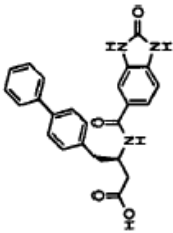
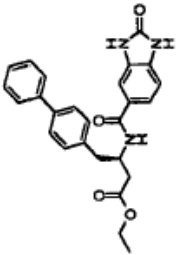
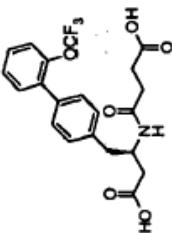
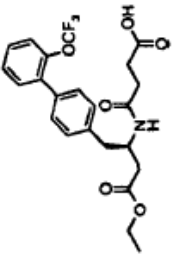
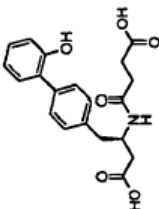
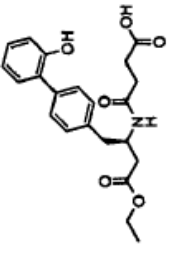
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-53	 (3R)-4-(3'-clorobifenil-4-yl)-3-(5-oxopirrolidin-3-yl)butanoic acid Ácido carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.37 min. (D)	401.3
Ejemplo 5-54	 R-4-(3'-clorobifenil-4-yl)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanoic acid Ácido carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.44 min. (D)	400.2
Ejemplo 5-55	 R-4-(5'-fluoro-2-metoxibifenil-4-yl)-3-(3-hidroxisoxazol-5-yl)butanoic acid Ácido carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.37 min. (D)	415.1

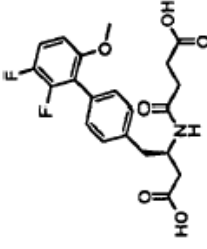
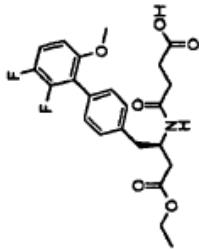
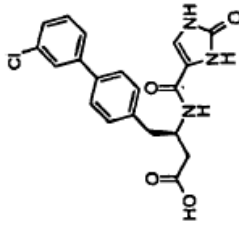
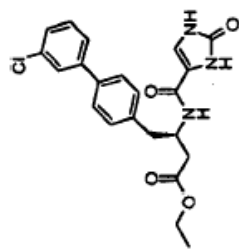
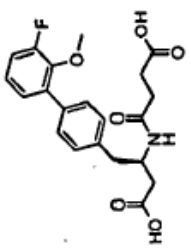
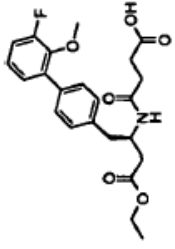
(Continuación)

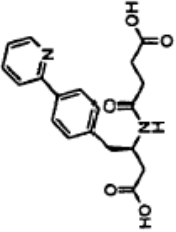
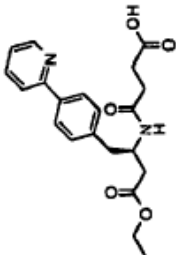
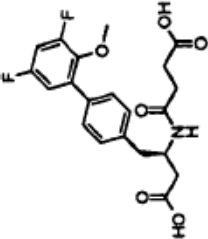
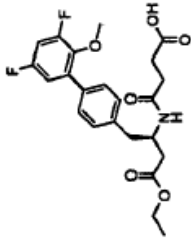
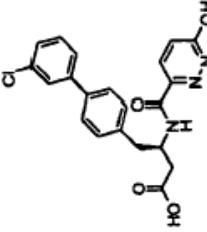
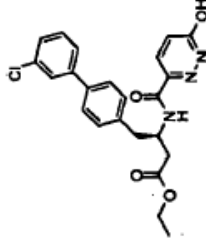
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-56	 R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.52 min. (D)	400.2
Ejemplo 5-57	 R-4-(bifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.77 min. (D)	368.2
Ejemplo 5-58	 R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.63 min. (D)	401.1

(Continuación)

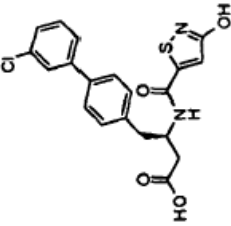
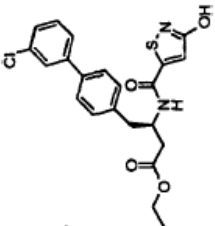
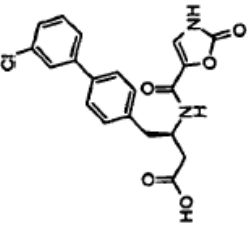
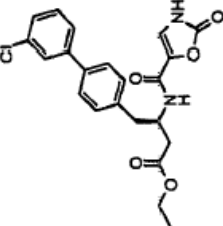
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-59	 Ácido R-4-(bifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.46 min. (D)	416.0
Ejemplo de Referencia 5-60	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.41 min. (D)	440.0
Ejemplo de Referencia 5-61	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.16 min. (D)	372.2

(Continuación)

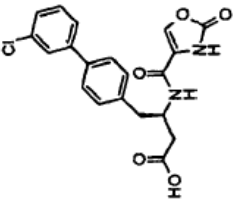
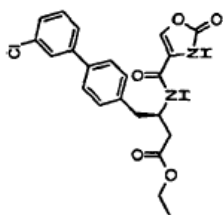
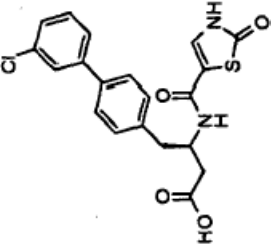
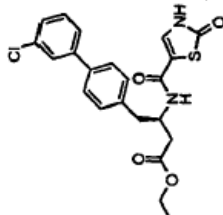
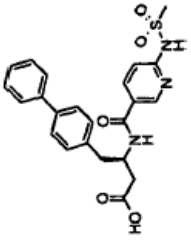
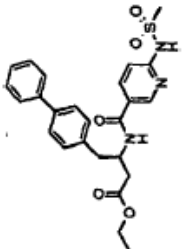
Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-62	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(2',3'-difluoro-6'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.34 min. (D)	422.2
Ejemplo 5-63	 Ácido R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.16 min. (D)	400.1
Ejemplo de Referencia 5-64	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(3'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.29 min. 404.1 (D)	404.1

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 5-65	 Ácido oxobutanoico R-4-(1-carboxi-3-(4-piridin-2-il)fenil)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.43 min. (D)	356.2
Ejemplo de Referencia 5-66	 Ácido R-4-(1-carboxi-3-(3',5'-difluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.42 min. (D)	422.0
Ejemplo 5-67	 Ácido R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(6-hidroxipiridazin-3-carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.78 min. (D)	412.1

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-68	 R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-hidroxiisotiazol-5-ácido carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.53 min. (D)	417.1
Ejemplo 5-69	 R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-ácido carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.79 min. (D)	401.2

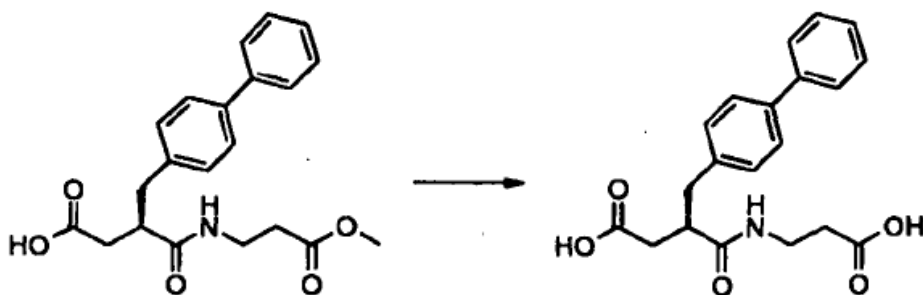
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 5-70	 R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxamido)butanoico Ácido carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.62 min. (D)	401.1
Ejemplo 5-71	 R-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidrothiazol-5-carboxamido)butanoico Ácido carboxamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.73 min. (D)	417.2
Ejemplo 5-72	 R-4-(bifenil-4-il)-3-(6-(metilsulfonamido)nicotinamido)butanoico Ácido R-4-(bifenil-4-il)-3-(6-(metilsulfonamido)nicotinamido)butanoico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.49 min. (D)	454.2

- Ejemplo 5-38: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.65 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 4.70 (m, 1 H) 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 3 H) 7.47 - 7.56 (m, 3 H) 7.57 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.02 (dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=1.78$ Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 5-39: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.36 - 2.60 (m, 6 H) 2.84 (dd, $J=13.4$, 6.1 Hz, 1 H) 2.91 (dd, $J=13.4$, 6.1 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.34 - 4.58 (m, 1 H) 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 4 H) 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H)
- Ejemplo 5-40: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.51 - 2.70 (m, 2 H) 2.79 - 2.99 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 4.41 - 4.62 (m, 1 H) 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.36-7.43 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 3 H) 7.69 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 8.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 10.09 (s, 1 H) 12.24 (s, 1 H)
- 10 Ejemplo 5-41: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 2.97 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 4.36 - 4.56 (m, 1 H) 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 12.30 (br. s., 1 H)
- Ejemplo 5-42: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 - 2.31 (m, 2 H) 2.31 - 2.43 (m, 4 H) 2.76 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 4.16 - 4.30 (m, 1 H) 6.87 - 7.02 (m, 2 H) 7.07 (dd, $J=9.6$, 3.0 Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 9.51 (br. s., 1 H)
- 15 Ejemplo 5-43: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.33 - 2.60 (m, 6 H) 2.85 (dd, $J=13.7$, 6.1 Hz, 1 H) 2.94 (dd, $J=13.7$, 6.1 Hz, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 4.35 - 4.57 (m, 1 H) 7.14 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.34 (m, 3 H) 7.38 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H)
- Ejemplo 5-44: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.64 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H) 3.01 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 4.51 - 4.74 (m, 1 H) 7.00 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 3 H) 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 8.21 (br. s, 1 H)
- 20 Ejemplo 5-45: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.55 (m, 6 H) 2.85 (dd, $J=13.6$, 6.3, Hz, 1 H) 2.93 (dd, $J=13.6$, 6.3, Hz, 1 H) 4.40 - 4.56 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.40 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.54 - 7.56 (m, 3 H) 7.60 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H)
- 25 Ejemplo 5-46: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8 ppm 2.51 - 2.63 (m, 2 H) 2.84 (dd, $J=13.6$, 8.3 Hz, 1 H) 2.89 (dd, $J=13.6$, 8.3 Hz, 1 H) 4.40 - 4.55 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.93 (s, 1 H)
- Ejemplo 5-47: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8 ppm 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.51 - 2.59 (m, 2 H) 2.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 4.41 - 4.56 (m, 1 H) 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 3 H) 7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.45 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.27 (br. s., 1 H)
- 30 Ejemplo 5-48: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.64 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 2.84 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.98 (d, $J=7.01$ Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.62 - 4.75 (m, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 3 H) 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H)
- Ejemplo 5-49: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.51 - 2.62 (m, 2 H) 2.84 (dd, $J=13.7$, 7.9 Hz, 1 H) 2.91 (dd, $J=13.7$, 7.9 Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 4.42 - 4.55 (m, 1 H) 7.05 - 7.19 (m, 3 H) 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.63 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)
- 35 Ejemplo 5-50: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8 ppm 2.69 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 2.95 - 3.10 (m, 2 H) 4.68 - 4.79 (m, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 1 H) 7.33 - 7.47 (m, 4 H) 7.49 - 7.65 (m, 4 H) 7.76 - 7.97 (m, 2 H) 8.20 - 8.42 (m, 1 H)
- Ejemplo 5-51: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8 ppm 2.62 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.96 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 4.54 - 4.68 (m, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 3 H) 7.40 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H) 7.56 (dd, $J=17.2$, 7.8 Hz, 4 H)
- 40 Ejemplo 5-52: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 2.45 - 2.59 (m, 4 H) 2.86 (dd, $J=13.4$, 6.0 Hz, 1 H) 2.93 (dd, $J=13.4$, 6.0 Hz, 1 H) 4.40 - 4.55 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.46 - 7.49 (m, 1 H) 7.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H)
- Ejemplo 5-53: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.04 - 2.26 (m, 2 H) 2.31 - 2.46 (m, 2 H) 2.69 - 2.88 (m, 2 H) 2.94 - 3.21 (m, 2 H) 4.18 - 4.37 (m, 1 H) 7.28 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 2 H) 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 3 H) 7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 7.98 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H) 12.22 (br. s., 1 H)
- 45 Ejemplo 5-54: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 2.68 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.92 - 3.08 (m, 2 H) 4.64 - 4.74 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 3 H) 7.44 - 7.55 (m, 3 H) 7.57 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H)

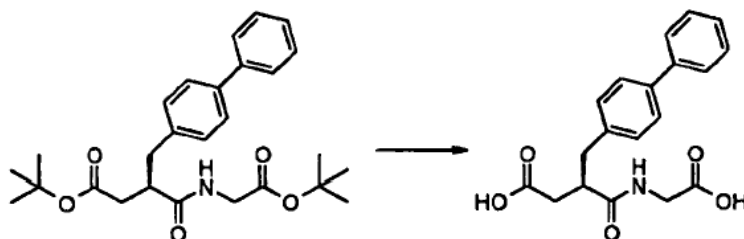
- Ejemplo 5-55: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.64 (d, *J*=6.3 Hz, 2 H) 2.97 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.58 - 4.73 (m, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 6.96 - 7.08 (m, 3 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 8.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)
- Ejemplo 5-56: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.52 - 2.67 (m, 2 H) 2.80 - 2.96 (m, 2 H) 4.38 - 4.54 (m, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H) 7.69 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.08 (br. s., 1 H)
- Ejemplo 5-57: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.48 - 2.55 (m, 1 H) 2.64 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 2.88 - 3.00 (m, 2 H) 4.32 - 4.69 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 3 H) 7.41 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H) 7.49 - 7.65 (m, 4 H)
- Ejemplo 5-58: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.62 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.92 - 3.01 (m, 2 H) 4.59 - 4.64 (m, 1 H) 7.28 - 7.43 (m, 4 H) 7.48 - 7.56 (m, 3 H) 7.59 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H)
- Ejemplo 5-59: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.64 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.01 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.63 - 4.75 (m, 1 H) 7.05 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.44 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 7.48 (dd, *J*=8.1, 1.77 Hz, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 4 H)
- Ejemplo 5-60: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 2.44 - 2.64 (m, 4 H) 2.87 (dd, *J*=13.7, 6.4 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.7, 6.4 Hz, 1 H) 4.42 - 4.53 (m, 1 H) 7.27 - 7.52 (m, 8 H)
- Ejemplo 5-61: 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.44 (m, 4 H) 2.76 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 4.16 - 4.29 (m, 1 H) 6.82 - 6.88 (m, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.28 (m, 3 H) 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 9.47 (br. s., 1 H) 12.14 (br. s., 1 H)
- Ejemplo 5-62: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.22 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 - 2.42 (m, 4 H) 2.72 - 2.85 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.16 - 4.34 (m, 1 H) 6.92 (ddd, *J*=9.4, 3.79, 1.8 Hz, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 4 H) 7.34 - 7.45 (m, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 12.14 (br. s., 2 H)
- Ejemplo 5-63: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.42 - 2.48 (m, 2 H) 2.85 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H) 4.30 - 4.46 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 3 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 10.13 (br. s., 1 H) 10.22 (br. s., 1 H) 12.26 (br. s., 1 H)
- Ejemplo 5-64: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.35 - 2.60 (m, 6 H) 2.85 (dd, *J*=13.7, 6.4 Hz, 1 H) 2.93 (dd, *J*=13.7, 6.4 Hz, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 4.37 - 4.58 (m, 1 H) 7.05 - 7.18 (m, 3 H) 7.30 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.44 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H)
- Ejemplo 5-65: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.56 (m, 6 H) 2.85 (dd, *J*=13.4, 7.3 Hz, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.4, 7.3 Hz, 1 H) 4.40 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 3 H) 7.36 - 7.46 (m, 2 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H)
- Ejemplo 5-66: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.31 - 2.58 (m, 6 H) 2.68 - 2.99 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 4.33 - 4.56 (m, 1 H) 6.92 - 7.18 (m, 3 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H)
- Ejemplo 5-67: 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.51 - 2.65 (m, 2 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 8.1 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.7, 8.1 Hz, 1 H) 4.42 - 4.61 (m, 1 H) 6.89 - 6.99 (m, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 3 H) 7.69 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 8.41 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 12.26 (br. s., 1 H) 13.40 (s, 1 H)
- Ejemplo 5-68: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.51 - 2.57 (m, 2 H) 2.90 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H) 4.34 - 4.52 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.39 (dd, *J*=7.6, 1.77 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.74 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)
- Ejemplo 5-69: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.61 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.89 - 3.02 (m, 2 H) 4.53 - 4.71 (m, 1 H) 7.16 - 7.37 (m, 4 H) 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 3 H) 7.59 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.20 (d, 1 H).
- Ejemplo 5-70: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.41 - 2.57 (m, 2 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.35 - 4.46 (m, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.35 - 7.44 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 4 H) 7.70 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 11.14 (s, 1 H) 12.29 (br. s., 1 H).
- Ejemplo 5-71: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.58 (dd, *J*=6.8, 1.8 Hz, 2 H) 2.95 (dd, *J*=7.0, 3.4 Hz, 2 H) 4.53 - 4.66 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.36-7.43 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 3H) 7.59 (t, *J*=1.7 Hz, 1 H).
- Ejemplo 5-72: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 3.03 (dd, *J*=6.9, 4.7 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 4.65 - 4.76 (m, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.38 (m, 3 H), 7.38 - 7.47 (m, 2 H), 7.50 - 7.64 (m, 5 H), 8.03 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.56 (br. s., 1 H).

Ejemplo de Referencia 6-1: Síntesis de ácido (*R*)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-carboxietilamino)-4-oxobutanoico



A una solución de ácido (*R*)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico (22.1 mg, 0.060 mmol) en THF (0.6 mL) y metanol (0.1 mL), se agrega NaOH 1M acuoso (0.12 mL, 0.12 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, se agrega NaOH 1 M acuoso adicional (0.12 mL, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 30 minutos y se detiene con 0.5 mL de HCl 1M acuoso 0.5 mL de salmuera. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se concentra bajo presión reducida para dar el ácido (*R*)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-carboxietilamino)-4-oxobutanoico (16.4 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.04 minutos (condición A); MS (*m*+1) = 356.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.13-2.31 (m, 3 H) 2.59 - 2.65 (m, 1 H) 2.81 - 2.90 (m, 2 H) 3.12 - 3.27 (m, 2 H) 7.26 (d, 2 H, *J* = 8 Hz) 7.34 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz) 7.45 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz) 7.57 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz) 7.63-7.65.

Ejemplo de Referencia 7-1: Síntesis de ácido (*R*)-3-bifenil-4-ilmetil-N-Carboximetil-succinámico



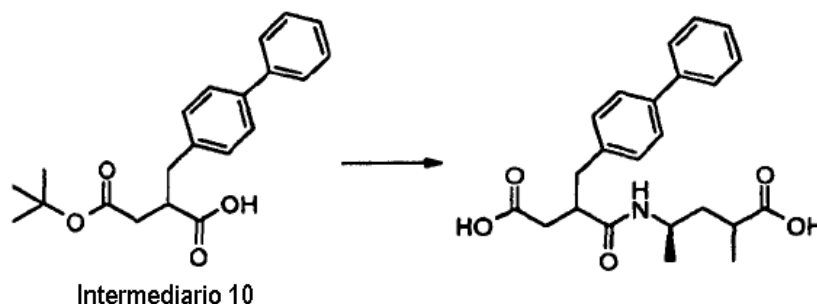
Una solución de 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(2-tert-butoxi-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoato de (*R*)-tert-butilo (40 mg, 0.088 mmol) y TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) en DCM (1.5 mL) se mantiene en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo obtenido se suspende en DCM (0.5 mL) y heptano (2 mL), y se recolecta en un embudo, dando ácido (*R*)-3-bifenil-4-ilmetil-N-Carboximetil-succinámico (9.6 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.26 minutos (condición A); MS (*m*+1) = 342.0; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 (dd, *J*=16.67, 5.31 Hz, 1 H) 2.63 - 2.82 (m, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 3.84 y 3.95 (AB, 2 H, *J* = 17.8 Hz) 7.26 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 7.56 (dd, *J*=19.96, 8.08 Hz, 4 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7-1:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (<i>M</i> +1)
Ejemplo de Referencia 7-2	Ácido (<i>R</i>)-3-bifenil-4-ilmetil-N-(3-carboxi-propil)-succinámico	Intermediario 3	TFA, DCM, Temperatura ambiente	1.35 min. (A)	370.0

Ejemplo 7-2: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51-1.58 (m, 2 H) 2.12 - 2.21 (m, 3 H) 2.49- 2.65 (m, 2 H) 2.81 - 2.89 (m, 2 H) 2.94 - 3.08 (m, 2 H) 7.26 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.43-7.46 (m, 2 H) 7.57 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz) 7.63-7.65 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 8-1: Síntesis de ácido (R)-4-(2-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico

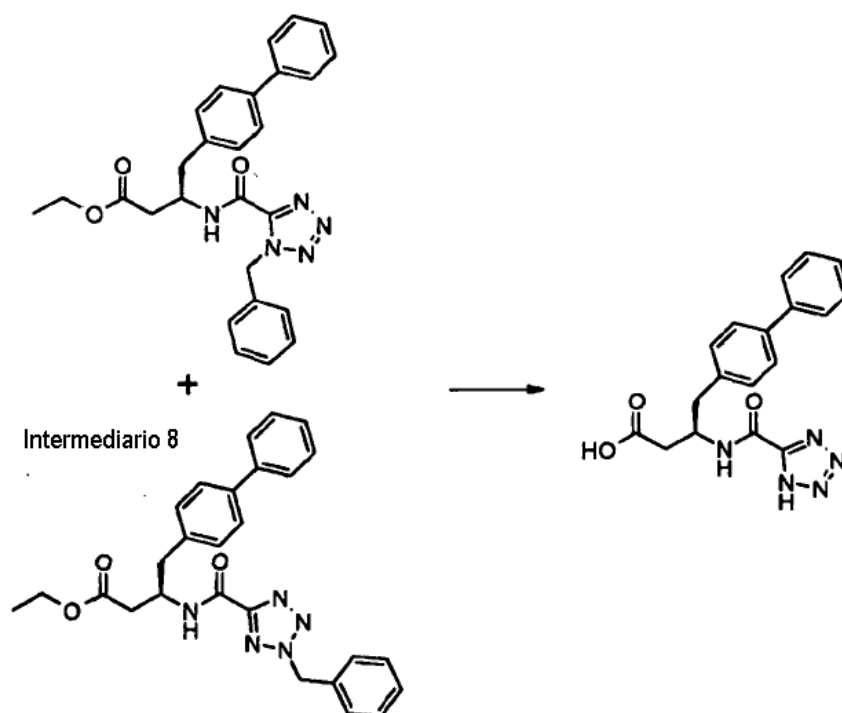


5

A una solución agitada de 4-tert-butil éster del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico (100 mg, 0.29 mmol) en DMF (10 mL) se agrega HOBt (45 mg, 0.29 mmol) y EDCI (56 mg, 0.29 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego se agrega trifluoroacetato de etil éster del ácido (2R,4R)-4-amino-2-metil-pentanoico 47 mg, 0.29 mmol) y trietilamina (89 mg, 0.87 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se detiene con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se elimina bajo presión reducida para dar 9-tert-butil éster 1-etil éster del ácido (2R,4R)-7-bifenil-4-ilmetil-2,4-dimetil-6-oxo-nonanodioico.

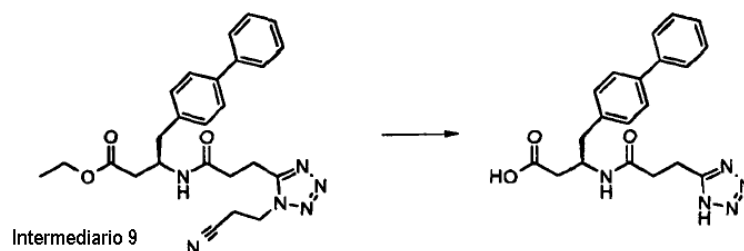
A continuación, a una solución de 9-tert-butil éster 1-etil éster EtOH del ácido (2R,4R)-7-bifenil-4-ilmetil-2,4-dimetil-6-oxo-nonanodioico (4 mL) se agrega NaOH 1M acuoso (4 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidifica hasta pH 2-3 con HCl 1M acuoso y se extrae con acetato de etilo. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa usando un gradiente de 10-100% de MeCN/agua (TFA al 0.1%). La liofilización de las fracciones apropiadas proporcionó el ácido (R)-4-(2-bifenil-4-ilmetil-3-carboxi-propionilamino)-2-metilpentanoico. Tiempo de retención de HPLC = 1.13 minutos (condición C); MS 398.2 ($M+1$); ^1H - RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (m, 6H), 1.23 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 12.07 (s, 1H).

Ejemplo 9-1: Síntesis de ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico



A una mezcla de etil éster del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y etil éster del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico (180 mg, 0.383 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL) se agrega LiOH 1M acuoso (2 mL). Después de agitar durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 1M acuoso. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El se disuelve en MeOH y se hidrogena con 10% de Pd/C a temperatura ambiente durante 3 horas y a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC en fase reversa para dar el ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[(1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico. Tiempo de retención de HPLC = 1.18 minutos (condición D); MS (m+1) = 352; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.56 (dd, J=5.81, 15.92Hz, 1H), 2.67 (dd, J=7.58, 15.92Hz, 1 H), 2.85-2.99 (m, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.43 (dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.07Hz, 2H), 9.28 (d, 8.84Hz, 1 H), 12.28 (s, 1 H).

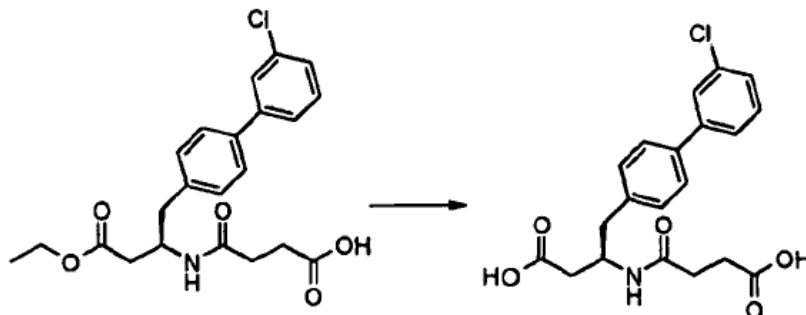
Ejemplo 10-1: Ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-1H-tetrazol-5-il-propionilamino)-butírico



A una solución de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-{3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino}-butírico (137 mg, 0.297 mmol) en DCM (8 mL) a temperatura ambiente se agrega DBU (1.507 mL, 10.00 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrae con DCM. La capa orgánica combinada se lava con NH₄Cl saturado, salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, 2% a 10% EtOH/DCM) para dar etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-1H-tetrazol-5-il-propionilamino)-butírico (37 mg). Para el éster obtenido en EtOH (2 mL) a temperatura ambiente se agrega NaOH 1M acuoso (1 mL, 1.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agrega 1 mL de HCl 1M acuoso a pH=4, y la mezcla se purifica por HPLC en fase reversa [30% a 60% acetonitrilo-H₂O (TFA al 0.1%)] para dar el ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-1H-tetrazol-5-il-propionilamino)-butírico. Tiempo de retención de HPLC = 1.24 minutos (condición C); MS (m+1) = 380; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 (dd, J=6.7, 2.1 Hz, 2 H), 2.53 (t, J=7.6 Hz, 2 H),

2.69 - 2.82 (m, 2 H), 3.02 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.34 (tt, $J=7.3, 1.3$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.64 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 2 H), 8.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 12.21 (br. s., 1 H), 15.92 (br. s., 1 H). Tiempo de retención de HPLC quiral = 5.64 min. Columna: Daicel CHIRALCEL OJ-H (4.6x100mm); rata de flujo = 1 ml/min.; eluyente: EtOH(que contiene TFA al 0.1%)/heptano = 2/8.

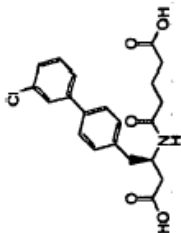
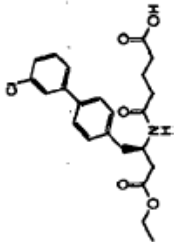
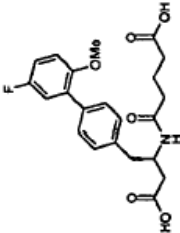
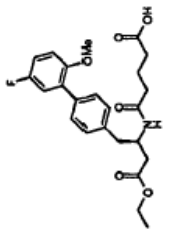
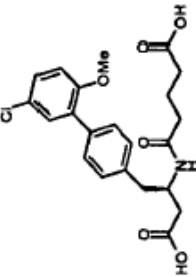
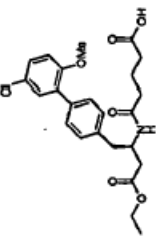
5 **Ejemplo de Referencia 11-1:** Síntesis de ácido (*R*)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



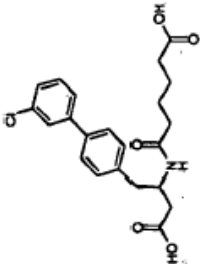
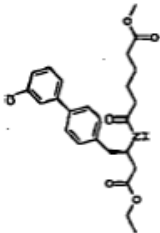
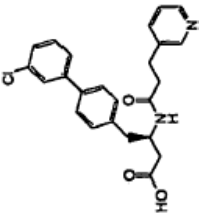
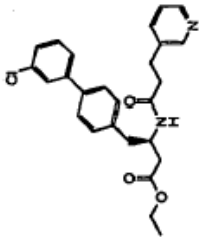
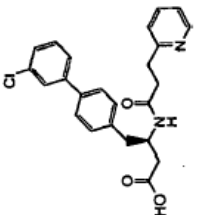
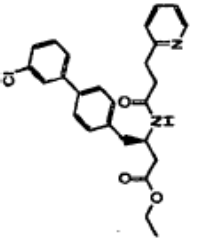
10 A una solución de ácido (*R*)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (110 mg, 0.263 mmol) en THF (2 mL) y metanol (0.2 mL), se agrega solución de NaOH 1M acuoso (1.053 mL, 1.053 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción es detenida con HCl 0.1 M acuoso, y la solución se diluye con DCM (15 ml) y se deja en agitación durante 1.5 horas. El sólido precipitado es recolectado en un embudo, se lava con agua, DCM, heptano y luego DCM, en ese orden, y se seca bajo presión reducida para dar el

15 ácido (*R*)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (66 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0.87 minutos (condición B); MS ($m+1$) = 390.0; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.39-2.55 (m, 6 H) 2.86 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.92 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.2$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 3 H) 7.40 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 3 H) 7.60 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H).

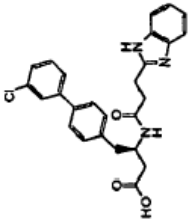
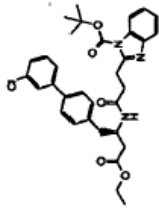
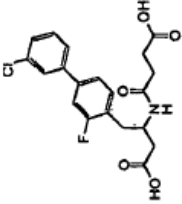
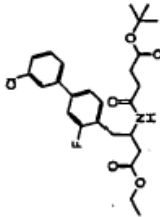
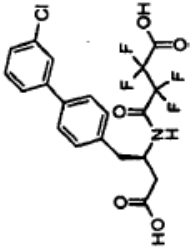
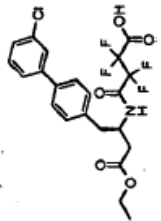
Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11-1:

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-2	 Ácido oxopentanoico (R)-5-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-5-		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.79 min. (B)	404.1
Ejemplo de Referencia 11-3	 Ácido (R)-5-(1-carboxi-3-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-5-oxopentanoico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.65 min. (B)	418.2
Ejemplo de Referencia 11-4	 Ácido (R)-5-(1-carboxi-3-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)propan-2-ilamino)-5-oxopentanoico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.63 min. (B)	434.3

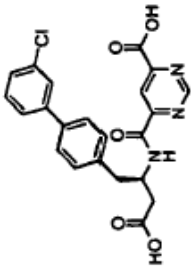
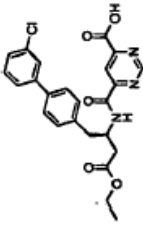
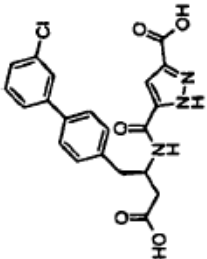
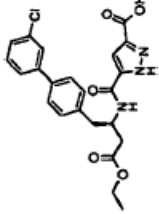
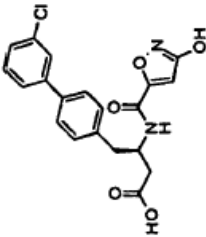
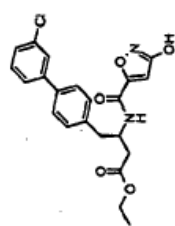
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-5	 Ácido oxohexanoico (R)-6-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-6-		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.40 min. (A)	418.3
Ejemplo 11-6	 Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-(piridin-3-il)propanamido)butanoico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.40 min. (A)	423.3
Ejemplo 11-7	 Ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(3-(piridin-2-il)propanamido)butanoico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.39 min. (A)	423.3

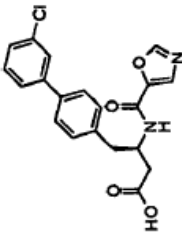
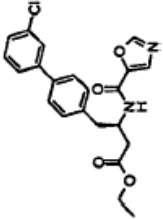
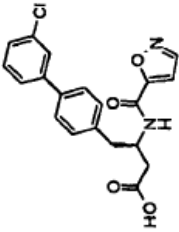
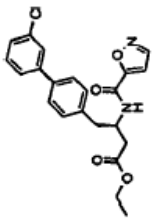
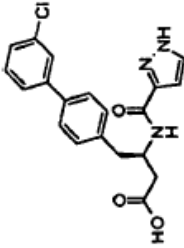
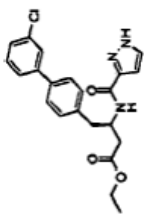
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 11-9	 Ácido (R)-3-(3-(1H-benzotriazol-2-il)propanamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.50 min. (B)	462.3
Ejemplo de Referencia 11-10	 Ácido 4-(1-carboxi-3-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico		NaOH acuoso, THF, MeOH, 50 °C	0.72 min. (B)	408.2
Ejemplo de Referencia 11-11	 Ácido N-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etil]-2,2,3,3-tetrafluoro-succinámico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.16 min. (C)	462.2

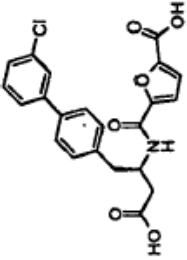
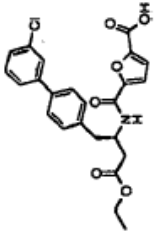
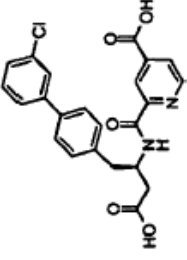
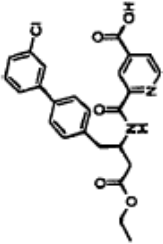
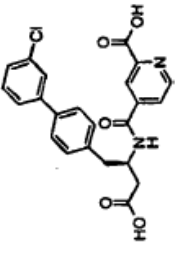
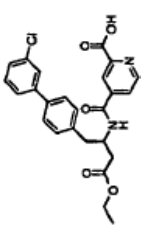
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-12	 Ácido 6-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.34 min. (C)	440.2
Ejemplo de Referencia 11-13	 Ácido 5-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 50 °C	1.09 min. (C)	428.2
Ejemplo 11-14	 Ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]butírico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.17 min. (C)	401.0

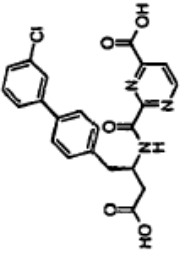
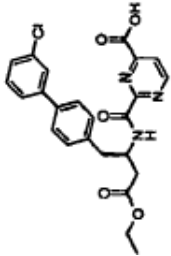
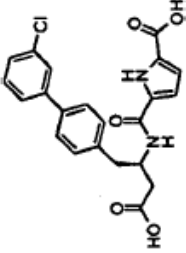
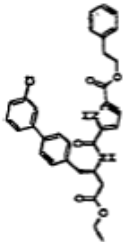
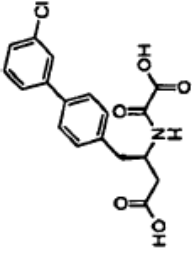
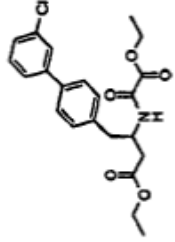
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 11-15	 Ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.12 min. (C)	385.2
Ejemplo 11-16	 Ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		BCl ₃ , DCM, Temperatura ambiente	1.15 min. (C)	385.1
Ejemplo 11-17	 Ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, EtOH, 50 °C	1.18 min. (C)	384.3

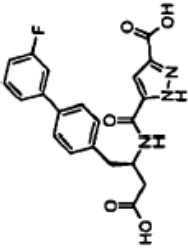
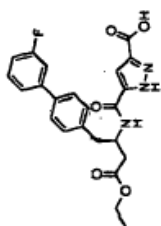
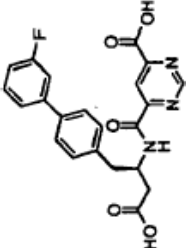
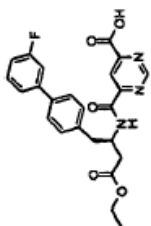
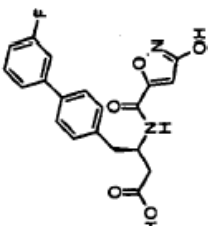
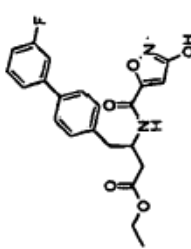
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-18	 Ácido 5-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-furan-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 50 °C	1.08 min. (C)	428.2
Ejemplo de Referencia 11-19	 Ácido 2-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-isonicotínico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.04 min. (C)	439.3
Ejemplo de Referencia 11-20	 Ácido 4-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-piridin-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.03 min. (C)	439.2

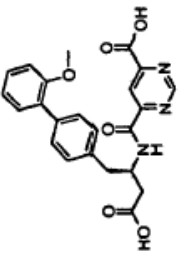
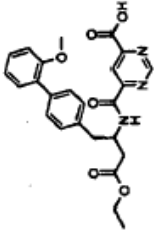
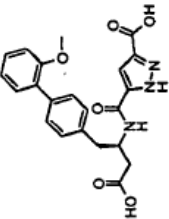
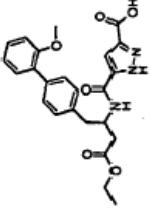
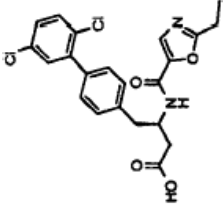
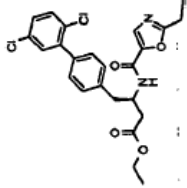
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-21	 Ácido 2-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	0.89 min. (C)	440.1
Ejemplo de Referencia 11-22	 Ácido 5-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.09 min. (C)	427.3
Ejemplo de Referencia 11-23	 Ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-(oxalil-amino)-butírico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	0.9 min. (C)	362.1

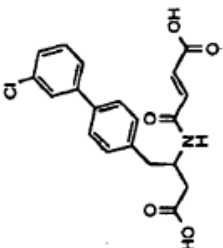
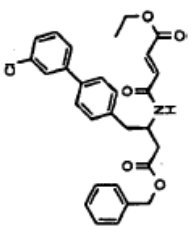
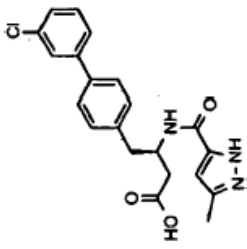
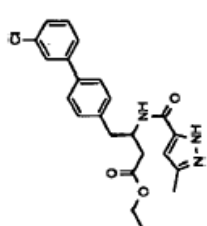
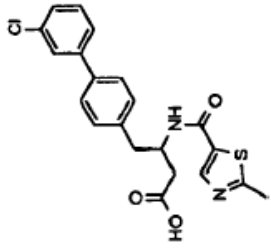
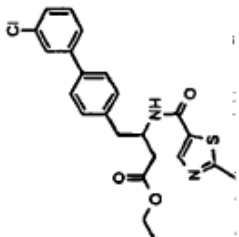
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-24	 Ácido 5-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 50 °C	0.96 min. (C)	412.1
Ejemplo de Referencia 11-25	 Ácido 6-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	0.97 min. (C)	424.4
Ejemplo 11-26	 Ácido (R)-4-(3'-Fluoro-bifenil-4-il)-3-[(3-hidroxi-isoxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	0.83 min. (C)	385.1

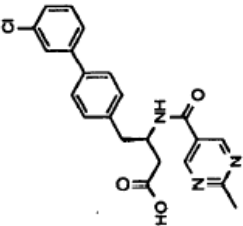
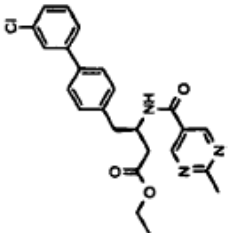
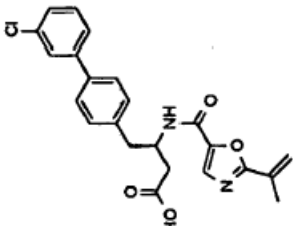
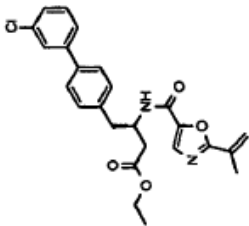
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-27	 Ácido 6-[(R)-2-Carboxi-1-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-pirimidin-4-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, Temperatura ambiente	1.22 min. (C)	436.2
Ejemplo de Referencia 11-28	 Ácido 5-[(R)-2-Carboxi-1-(2'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-3-carboxílico		NaOH acuoso, EtOH, 50 °C	0.98 min. (C)	424.0
Ejemplo 11-29	 Ácido (R)-4-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-3-[(2-etil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.52 min. (D)	448.1

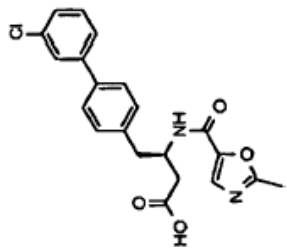
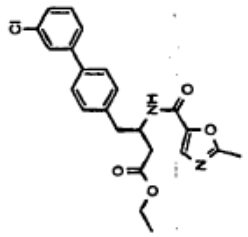
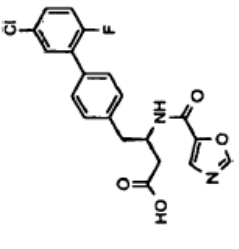
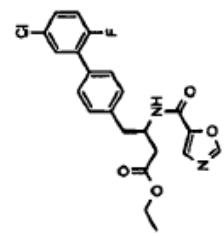
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-30	 Ácido (E)-3-[(R)-2-Carboxi-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etilcarbamoil]-acrílico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.12 min. (A)	388.3
Ejemplo 11-31	 Ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-[(5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.52 min. (D)	398.1
Ejemplo 11-32	 Ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-[(2-metil-tiazol-5-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.56 min. (D)	415.0

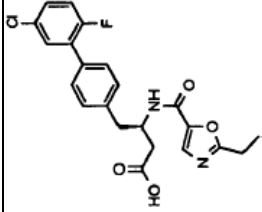
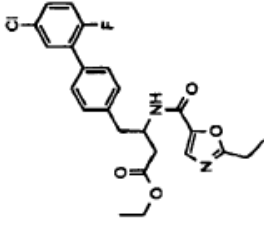
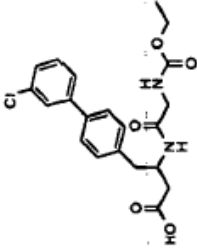
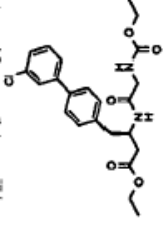
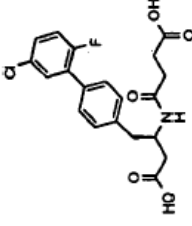
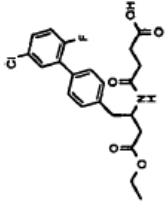
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 11-33	 (R)-4-(3'-Cloro-bifenil-4-il)-3-[(2-metil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-Ácido butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.56 min. (D)	410.1
Ejemplo 11-34	 (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-[(2-isopropenil-oxazol-5-carbonil)-amino]-Ácido butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.75 min. (D)	425.1

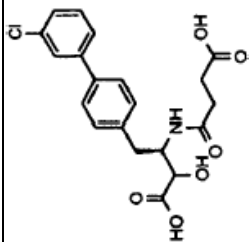
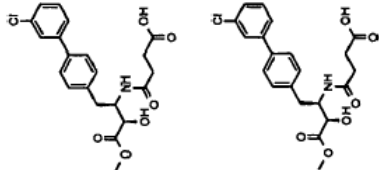
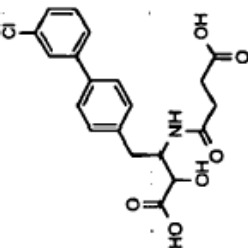
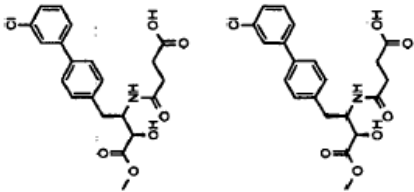
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 11-35	 Ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-[(2-metil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, - MeOH, Temperatura ambiente	1.63 min. (D)	399.1
Ejemplo 11-36	 Ácido (R)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.62 min. (D)	403.0

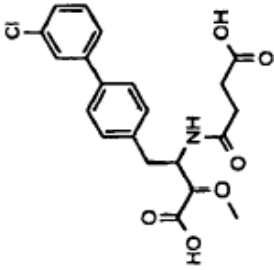
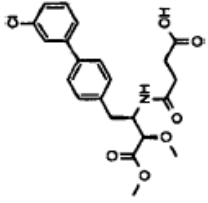
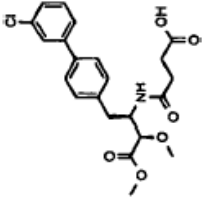
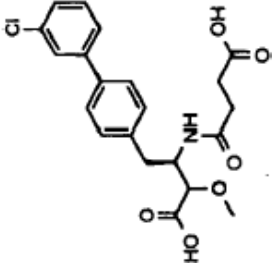
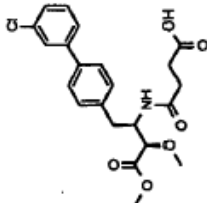
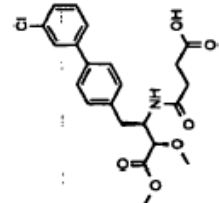
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 11-37	 Ácido (R)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(2-etil-oxazol-5-carbonil)-amino]-butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.73 min. (D)	431.1
Ejemplo de Referencia 11-38	 Ácido (R)-4-(3'-Clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxicarbonilamino-acetilamino)-butírico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.80 min. (B)	419.2
Ejemplo de Referencia 11-39	 Ácido (R)-3-(3-Carboxipropionilamino)-4-(5'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-butírico		NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	0.66 min. (B)	408.1

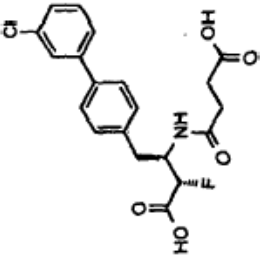
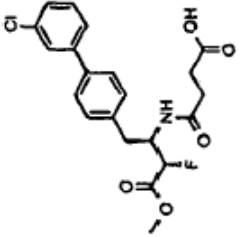
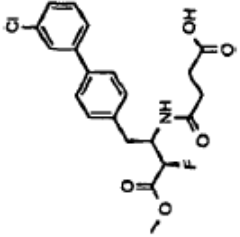
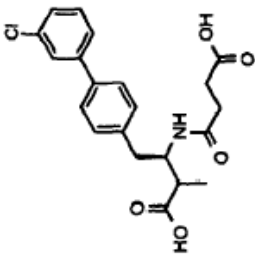
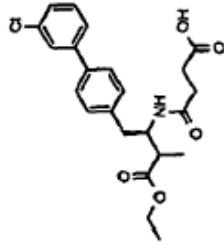
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-40	 (producto principal) ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxibutírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.07 min. (A)	406.0
Ejemplo de Referencia 11-41	 (producto menor) ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxibutírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.04 min. (A)	406.0

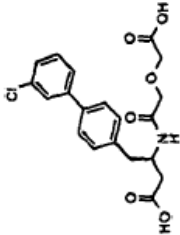
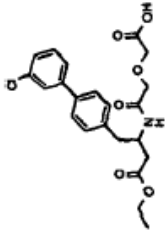
(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-42	 (producto principal) ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico	 	NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	0.97 min. (A)	420.1
Ejemplo de Referencia 11-43	 (producto menor) ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico	 	NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	0.96 min. (A)	420.1

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-44	 (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-ácido butírico	 	NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	1.07 min (A)	408.1
Ejemplo de Referencia 11-45	 Ácido (R)-3-(3-Carboxi-propionilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	0.53 min. (B)	404

(Continuación)

Ejemplo #	Producto	Material de Partida	Condición de Hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-46	 Ácido (R)-3-(2-Carboximetoxi-acetilamino)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		NaOH acuoso, MeOH, Temperatura ambiente	0.37 min. (B)	406

Ejemplo 11-2: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.76 - 1.83 (m, 2 H) 2.15 - 2.21 (m, 4 H) 2.49 (A de ABX, J_{ab} = 15.7 Hz, J_{ax} = 7.3 Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, J_{ab} = 15.7 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 2.83 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 8.3 Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 5.8 Hz, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 7.30 - 7.33 (m, 3 H) 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 3 H) 7.59 - 7.60 (m, 1 H).

- 5 Ejemplo 11-3: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 2.16 - 2.23 (m, 4 H) 2.39 - 2.42 (m, 2 H) 2.49 (A de ABX, J_{ab} = 15.6 Hz, J_{ax} = 7.5 Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, J_{ab} = 15.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 2.83 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 6.1 Hz, 1 H) 2.91 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.3 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 2 H) 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2 H).

- 10 Ejemplo 11-4: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 2.16 - 2.24 (m, 4 H) 2.49 (A de ABX, J_{ab} = 15.6 Hz, J_{ax} = 7.5 Hz, 1 H) 2.54 (B de ABX, J_{ab} = 15.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 2.83 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 8.2 Hz, 1 H) 2.91 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.45 - 4.52 (m, 1 H) 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 3 H) 7.39 - 7.41 (m, 2 H).

- 15 Ejemplo 11-5: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49 - 1.56 (m, 4 H) 2.13 (t, J = 6.8 Hz, 2 H) 2.23 (t, J = 6.9 Hz, 2 H) 2.45 - 2.56 (m, 2 H) 2.80 - 2.86 (m, 1 H) 2.91 - 2.96 (m, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 7.31 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) 7.52 - 7.55 (m, 3 H) 7.59 (br t, J = 1.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 11-6: 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39 - 2.57 (m, 4 H) 2.80 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 8.1 Hz, 1 H) 2.89 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 6.1 Hz, 1 H) 3.04 (t, J = 7.1 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 2 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.51 - 7.54 (m, 3 H) 7.59 - 7.60 (m, 1 H) 7.83 - 7.84 (m, 1 H) 8.28 (br d, J = 7.1 Hz, 1 H) 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H).

- 20 Ejemplo 11-7: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.47 (A de ABX, J_{ab} = 15.7 Hz, J_{ax} = 7.7 Hz, 1 H) 2.54 (B de ABX, J_{ab} = 15.7 Hz, J_{bx} = 5.8 Hz, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.80 (A de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{ax} = 8.3 Hz, 1 H) 2.92 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 5.9 Hz, 1 H) 3.17 - 3.21 (m, 2 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.51 - 7.54 (m, 3 H) 7.59 (br t, J = 1.9 Hz, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 8.29 - 8.32 (m, 1 H) 8.61 (d, J = 4.6 Hz, 1 H).

- 25 Ejemplo 11-8: 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2 H) 2.56 (A de ABX, J_{ab} = 16.4 Hz, J_{ax} = 5.6 Hz, 1 H) 2.64 (B de ABX, J_{ab} = 16.4 Hz, J_{bx} = 5.1 Hz, 1 H) 2.95 (A de ABX, J_{ab} = 13.8 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.99 (B de ABX, J_{ab} = 13.8 Hz, J_{bx} = 7.2 Hz, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.38 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.52 - 4.57 (m, 1 H) 6.59 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.42 - 7.45 (m, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 2 H) 7.55 (br t, J = 1.6 Hz, 1 H).

- 30 Ejemplo 11-9: 1H RMN (400 MHz, CD₃CN+D₂O) δ ppm 2.43 - 2.56 (m, 2 H) 2.71 - 2.91 (m, 4 H) 3.21 - 3.34 (m, 2 H) 4.39 - 4.46 (m, 1 H) 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.34 - 7.49 (m, 7 H) 7.55 - 7.56 (m, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 2 H).

Ejemplo 11-10: 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 - 2.41 (m, 2 H) 2.47 - 2.58 (m, 4 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 2.99 - 3.04 (m, 1 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 7.32 - 7.44 (m, 5 H) 7.53 - 7.56 (m, 1 H) 7.62 - 7.63 (m, 1 H).

- 35 Ejemplo 11-11: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.44-2.52 (m, 2H), 2.83-2.85 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.29-4.38 (m, 1H), 7.28-7.30 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.40-7.43 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.71-7.72 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 9.42-9.45 (M, 1H), 12.32 (s, 1 H).

Ejemplo 11-12: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54-2.59 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1 H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.43-7.47 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 3H), 7.67-7.68 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.26 Hz, 1H), 9.17-9.19 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.50 (d, J=1.52 Hz, 1H), 12.34 (s, 1H), 14.14 (s, 1H).

- 40 Ejemplo 11-13: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46-2.60 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.62 (d, J=8.34 Hz, 3H), 7.69 (t, 1H).

Ejemplo 11-14: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.75 - 2.99 (m, 1 H) 4.47 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.70 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 11.69 (s, 1 H) 12.04 - 12.58 (m, 1 H).

- 45 Ejemplo 11-15: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.81 - 2.96 (m, 2 H) 4.42 - 4.55 (m, 1 H) 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.34 Hz, 4 H) 7.69 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.60 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 12.29 (br. s., 1 H).

- 50 Ejemplo 11-16: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.53 - 2.64 (m, 2 H) 2.84 - 2.93 (m, 2 H) 4.41 - 4.59 (m, 1 H) 7.00 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.95 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H).

Ejemplo 11-17: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.61 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.62 (d, J=8.34 Hz, 3H), 7.69 (t, 1H), 7.74 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.84 Hz, 1H).

5 Ejemplo 11-18: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.48-2.62 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.16 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 3H), 7.70 (t, 1H), 8.59 (d, J=8.59 Hz, 1H).

10 Ejemplo 11-19: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.54-2.67 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.43-7.47 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.86-7.87 (d, J=4.55 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.62-8.63 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.80-8.83 (d, J=9.09 Hz, 1H).

Ejemplo 11-20: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.50-2.53 (m, 1H), 2.56-2.59 (t, J=6.32 Hz, 1H), 2.90-2.98 (m, 2H), 4.51-4.58 (m, 1H), 7.33-7.35 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 7.90-7.91 (dd, J=1.77 Hz, 5.05 Hz, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 8.83-8.85 (dd, J=0.76 Hz, 5.05 Hz, 1H), 8.91-8.93 (d, J=8.34 Hz, 1H).

15 Ejemplo 11-21: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.45-2.55 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 7.32-7.34 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.60-7.62 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.86-8.87 (d, J=4.04 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H).

20 Ejemplo 11-22: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.49-2.53 (m, 2H), 2.90-2.92 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.27-8.29 (d, J=8.08 Hz, 1H), 11.96 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

Ejemplo 11-23: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.44-2.55 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 2H), 4.29-4.38 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.62-7.64 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.70-7.71 (m, 1H), 8.85-8.87 (d, J=9.09 Hz, 1H), 12.30 (s, 1H).

25 Ejemplo 11-24: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46-2.60 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.62 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.38 (d, ancho, J=7.58 Hz, 1H).

30 Ejemplo 11-25: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.54-2.59 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.30-7.32 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.60-7.62 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.31-8.32 (d, J=1.26 Hz, 1H), 8.17-8.19 (d, J=9.09 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.26 Hz, 1H), 12.32 (s, 1H), 14.10 (s, 1H).

Ejemplo 11-26: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 - 2.62 (m, 2 H) 2.83 - 2.92 (m, 2 H) 4.47 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.42-7.55 (m, 3 H) 7.64 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.80 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 11.68 (br. s., 1 H) 12.30 (br. s., 1 H).

35 Ejemplo 11-27: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.51-2.57 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.84-2.89 (dd, J=6.06 Hz, 1H), 2.96-3.01 (dd, J=7.83 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.54-4.63 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.06-7.08 (dd, J=0.76 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 8.33-8.34 (d, J=1.26 Hz, 1H), 9.16-9.18 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.49 (d, J=1.52 Hz, 1H), 12.31 (s, 1H), 14.13 (s, 1H).

40 Ejemplo 11-28: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52-2.60 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.81-2.95 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.08 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.15 (s, ancho, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.39 (d, ancho, J=7.07 Hz, 1H).

Ejemplo 11-29: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.66 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 2.84 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.98 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1 H) 3.03 (dd, J=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 4.64 - 4.76 (m, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 6 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H).

45 Ejemplo 11-30: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.40 - 2.51 (m, 2 H) 2.79 - 2.90 (m, 2 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 6.47 (d, J = 15.7 Hz, 1 H) 6.88 (d, J = 15.7 Hz 1 H) 7.28 - 7.30 (m, 2 H) 7.39 - 7.41 (m, 1 H) 7.47 (t, J= 8.0 Hz, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 2 H) 7.70 - 7.71 (m, 1 H) 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 8.3 HZ, 2 H) 7.40 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 - 7.71 (m, 1 H) 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)

50 Ejemplo 11-31: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 2.52 - 2.60 (m, 1 H) 2.84 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1 H) 2.94 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1 H) 4.39 - 4.58 (m, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.3 Hz, 3 H) 7.69 (t, J=1.9 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 11-32: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.51 - 2.56 (m, 2 H) 2.89 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 4.33 - 4.57 (m, 1 H) 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 3 H) 7.69 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 12.24 (br. s., 1 H).

- 5 Ejemplo 11-33: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.52 - 2.60 (m, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.93 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 4.43 - 4.63 (m, 1 H) 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.69 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 8.98 (s, 2 H) 12.28 (br. s., 1 H).

Ejemplo 11-34: 1 H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.67 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.98 (dd, $J=13.9$, 8.3 Hz, 1 H) 3.03 (dd, $J=14.1$, 6.8 Hz, 1 H) 4.62 - 4.77 (m, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 7.46 - 7.54 (m, 3 H) 7.56 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.55 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H).

- 10 Ejemplo 11-35: 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 2.63 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 2.99 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.59 - 4.73 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.41-7.50 (m, 3 H) 7.53 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H).

Ejemplo 11-36: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.51 - 2.61 (m, 2 H) 2.87 (dd, $J=13.1$, 5.6 Hz, 1 H) 2.94 (dd, $J=13.4$, 7.6 Hz, 1 H) 4.41 - 4.60 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 3 H) 7.45 (ddd, $J=8.7$, 4.2, 2.8 Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 7.56 (dd, $J=6.8$, 2.5 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.26 (br. s., 1 H).

- 15 Ejemplo 11-37: 1 H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.66 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 2.83 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.98 (dd, $J=13.6$, 7.8 Hz, 1 H) 3.03 (dd, $J=14.7$, 6.8 Hz, 1 H) 4.61 - 4.80 (m, 1 H) 7.13 (dd, $J=18.9$, 10.1 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.45 (m, 3 H) 7.54 (s, 1 H).

- 20 Ejemplo 11-38: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (t, $J = 7.73$ Hz, 3 H) 2.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H) 2.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H) 3.46 - 3.56 (m, 2 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 4.21 - 4.29 (m, 1 H) 7.14 - 7.17 (m, 1 H) 7.28 (d, $J= 8.3$ Hz, 2 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.48 (t, $J= 7.83$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.64 (m, 3 H) 7.69 - 7.70 (m, 1 H) 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) 12.23 (br s, 1 H).

Ejemplo 11-39: 1 H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2.39 - 2.56 (m, 6 H) 2.87 (A de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{ax} = 7.6$ Hz, 1 H) 2.94 (B de ABX, $J_{ab} = 13.6$ Hz, $J_{bx} = 6.1$ Hz, 1 H) 4.43-4.50 (m, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 3 H) 7.45 - 7.48 (m, 3 H).

- 25 Ejemplo 11-40: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.24-2.37 (m, 4H), 2.73 (dd, 1 H, $J = 7.83$, 13.4 Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 7.33$, 13.4 Hz), 3.93 (s, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 5.35 (bs, 1H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.08$ Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.48 (t, 1H, $J = 7.83$ Hz), 7.63 (d, 3H, $J = 8.34$ Hz), 7.70 (t, 1H, $J = 2.02$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 9.09$ Hz), 12.26 (bs, 2H).

- 30 Ejemplo 11-41: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.21-2.33 (m, 4H), 2.65-2.81 (m, 2H), 4.02 (d, 1H, $J = 4.04$ Hz), 4.24-4.32 (m, 1H), 5.56 (bs, 1H), 7.27 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.83$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.69 (t, 1H, $J = 1.77$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 8.84$ Hz), 12.03 (bs, 1 H), 12.60 (bs, 1 H).

Ejemplo 11-42: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.22-2.37 (m, 4H), 2.74 (dd, 1H, $J = 8.34$, 13.4 Hz), 2.86 (dd, 1H, $J = 6.82$, 13.4 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, $J = 2.78$ Hz), 4.34-4.44 (m, 1H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.48 (t, 1H, $J = 7.83$ Hz), 7.63 (d, 3H, $J = 8.34$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, $J = 9.35$ Hz).

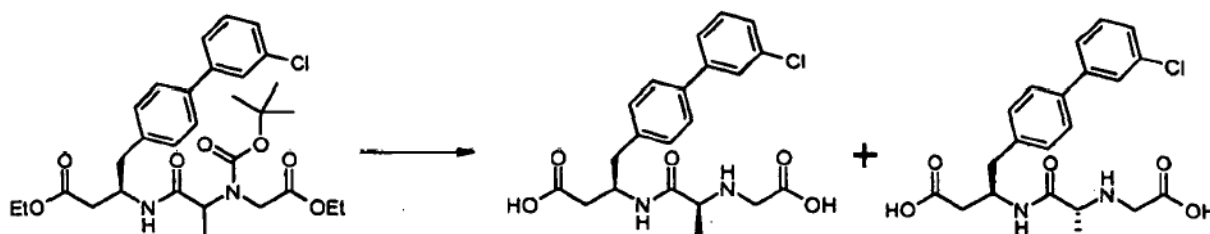
- 35 Ejemplo 11-43: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.17-2.37 (m, 4H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.77 (d, 1 H, $J = 4.04$ Hz), 4.25-4.34 (m, 1 H), 7.25 (d, 2H, $J = 8.08$ Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.83$ Hz), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.68 (t, 1H, $J = 1.77$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.84$ Hz), 12.05 (bs, 1H), 12.89 (bs, 1H).

- 40 Ejemplo 11-44: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.20-2.39 (m, 4H), 2.65-2.87 (m, 2H), 4.37-4.56 (m, 1H), 4.91 (d, 0.5H, $J = 2.78$ Hz), 5.04 (d, 0.5H, $J = 3.03$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.83$ Hz), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.69 (t, 1H, $J = 1.77$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 8.59$ Hz), 12.05 (bs, 1H), 13.57 (bs, 1 H).

Ejemplo 11-45: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 2.17 - 2.37 (m, 4 H), 2.57 - 2.78 (m, 3 H), 4.19 - 4.31 (m, $J=9.2$, 9.2, 4.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 3 H), 7.70 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 12.21 (br. s., 2 H).

- 45 Ejemplo 11-46: 1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.45 (dd, $J=6.6$, 3.5 Hz, 1 H), 2.82 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J=20.2$, 15.2 Hz, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 4.29 - 4.41 (m, 1 H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.70 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 11.65 - 13.45 (m, 1 H).

Ejemplo de Referencia 11-47 /48: Ácido (R)-3-[(S)-2-(Carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico y ácido (R)-3-[(R)-2-(Carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico

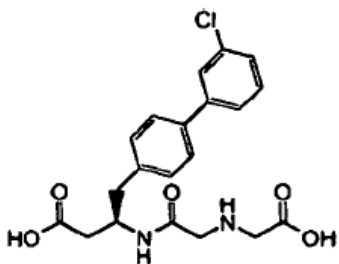
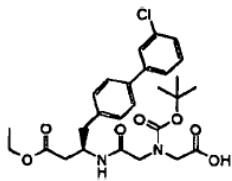


A una solución de etil éster del ácido (R)-3-[2-(tert-butoxicarbonil)-etoxicarbonil]metil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (290 mg, 0.504 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (0.5 ml) a temperatura ambiente se agrega NaOH 2M (1.009 ml, 2.017 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra hasta sequedad y el producto crudo se coloca en DCM (3.00 ml), al cual se agrega TFA (3.89 ml, 50.4 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentra para la purificación por HPLC. La HPLC en fase reversa [25 a 50% ACN-H₂O (TFA al 0.1%) durante 10 minutos por columna C18 de Sunfire] dio el ácido (R)-3-[(S)-2-(Carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico y el ácido (R)-3-[(R)-2-(Carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico.

Ácido (R)-3-[(S)-2-(Carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 2.40 (dd, *J*=15.7, 8.3 Hz, 1 H), 2.51 - 2.56 (m, 1 H), 2.76 (dd, *J*=13.4, 8.1 Hz, 1 H), 2.87 (dd, *J*=13.4, 5.3 Hz, 1 H), 3.43-3.52 (m, 3 H), 3.67 (q, *J*=6.7 Hz, 1 H), 4.25 - 4.36 (m, 1 H), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 7.70 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H). HRMS: Calculado para C₂₁H₂₃ClN₂O₅: 418.1295; encontrado: *m/z* 418.1307. LCMS (condición A): 419 (M+1); tiempo de retención = 0.93 min;

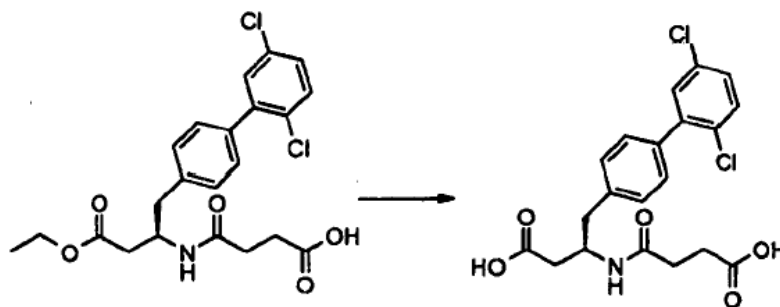
Ácido (R)-3-[(R)-2-(Carboximetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.41 - 2.49 (m, 0 H), 2.51 - 2.57 (m, 1 H), 2.73 (dd, *J*=13.4, 9.1 Hz, 1 H), 2.91 (dd, *J*=13.4, 4.8 Hz, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 4.26 - 4.40 (m, 1 H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.39 - 7.44 (m, 0 H), 7.48 (t, *J*=7.8 Hz, 0 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 7.69 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H). HRMS: Calculado para C₂₁H₂₃ClN₂O₅: 418.1295; encontrado: *m/z* 418.1305. LCMS (condición A): 419 (M+1); tiempo de retención = 0.99 min.

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11-47/48:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de Referencia 11-49	 Ácido (R)-3-[2-(Carboximetil-amino)-acetilamino]-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico		1.12 min. (A)	405.2

Ejemplo 11-49: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.39 - 2.50 (m, 2 H) 2.77 - 2.89 (m, 2 H) 3.61 - 3.71 (m, 2 H) 3.81 (s, 2 H) 4.26 - 4.35 (m, 1 H) 7.31 (d, *J* = 8.3 HZ, 2 H) 7.40-7.43 (m, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 - 7.70 (m, 1 H) 8.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H).

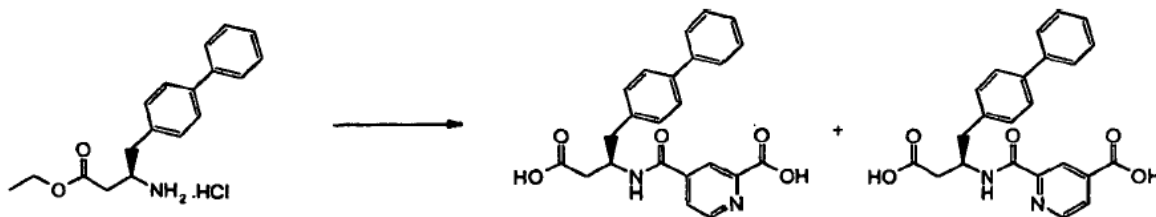
Ejemplo de Referencia 12-1: Síntesis de ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



A una solución de ácido (R)-4-(1-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (106 mg, 0.234 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0.1 ml), se agrega solución de NaOH 1M acuoso (1.406 mL, 1.406 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4.5 horas, la mezcla de reacción es detenida con HCl 0.1 M acuoso (3 ml), y los productos son extraídos con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo es triturado en DCM. Los precipitados son recolectados en un embudo, se lavan con DCM, y se secan bajo presión reducida para dar el ácido (R)-4-(1-carboxi-3-(3'-clorobifenil-4-il)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (64.0 mg) como un sólido blanco; Tiempo de retención de HPLC = 1.24 minutos (condición A); MS (m+1) = 424.07; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38-2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 6.1 Hz, 1 H) 4.44-4.51 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 6 H) 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1 H).

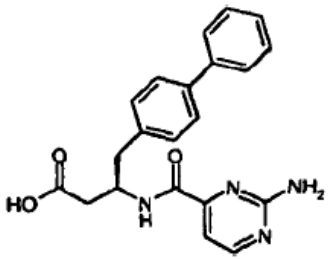
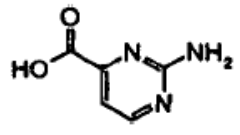
Ejemplo de Referencia 13-1: Síntesis de ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)picolínico

Ejemplo de Referencia 13-2: Síntesis de ácido (R)-2-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)isonicotínico



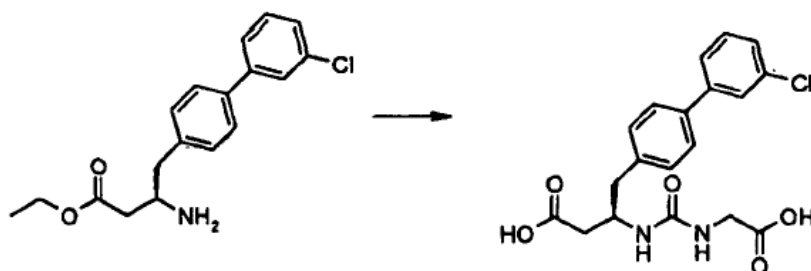
A una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(bifenil-4-il)butanoato (R)-etilo (200 mg, 0.625 mmol), hidrato de ácido 2,4-piridindicarboxílico (151 mg, 0.813 mmol), EDCI (132 mg, 0.688 mmol) e 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (94 mg, 0.688 mmol) en DMF (6 ml), se agrega DIPEA (0.164 ml, 0.938 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 3 horas. Entonces, la mezcla de reacción se diluye con H₂O. El sólido precipitado se recolecta en un embudo y se seca bajo presión reducida. A una solución del producto crudo en THF (8 ml) y MeOH (1 ml), se agrega NaOH 1 M acuoso (2.5 ml, 2.5 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción es detenida con ácido cítrico al 5% y salmuera, y los productos son extraídos con EtOAc. La capa orgánica es lavada con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (TFA al 0.1 %) para MeCN al 100% para dar el ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)picolínico y el ácido (R)-2-(1-(bifenil-4-il)-3-carboxipropan-2-ilcarbamoil)isonicotínico como sólidos blancos, respectivamente (Ejemplo 13-1: 33 mg; Ejemplo 13-2: 36 mg). Ejemplo 13-1, Tiempo de retención de HPLC = 1.50 minutos (condición D); MS (m+1) = 405.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.53 - 2.62 (m, 2 H) 2.88 - 2.97 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 7.57 - 7.64 (m, 4 H) 7.89 (dd, J = 5, 1.6 Hz, 1 H) 8.83 (dd, J = 5, 0.8 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz) 8.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H). Ejemplo 13-2, Tiempo de retención de HPLC = 1.24 minutos (condición A); MS (m+1) = 405.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 - 2.68 (m, 2 H) 2.91 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 6.1 Hz, 1 H) 3.01 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 8.1 Hz, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 3 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.55 - 7.64 (m, 4 H) 7.99 (dd, J = 5, 1.6 Hz, 1 H) 8.34 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1 H) 8.84 (dd, J = 5, 0.8 Hz, 1 H) 8.90 (d, J = 9.1 Hz, 1 H) 12.26 (br s, 1 H) 13.87 (br s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar tal como al descrito en el ejemplo de referencia 13-1 y 13-2:

Ejemplo #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 13-3	 Ácido (R)-3-(2-aminopirimidin-4-carboxamido)-4-(bifenil-4-il)butanoico	 PyBOP, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente; NaOH acuoso, THF, MeOH, Temperatura ambiente	1.37 min. (A)	377.0

5 Ejemplo 13-3: 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55 (d, J = 6.6 Hz, 2 H) 2.91 (A de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{ax} = 6.3 Hz, 1 H) 2.96 (B de ABX, J_{ab} = 13.6 Hz, J_{bx} = 7.6 Hz, 1 H) 4.46-4.55 (m, 1 H) 6.86 (br s, 2 H) 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 4 H) 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1 H) 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1 H).

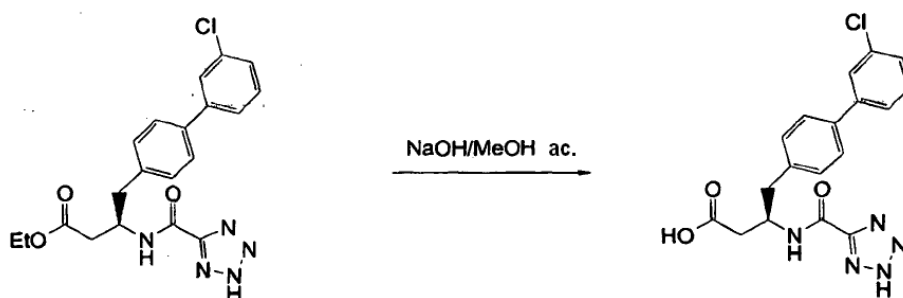
Ejemplo de Referencia 14-1: Síntesis de ácido (R)-3-(3-Carboximetil-ureido)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



10 A una solución del Intermediario 16-1 (90 mg, 0.254 mmol) e isocianatoacetato de etilo (39.4 mg, 0.305 mmol) en DMF (3 mL) se agrega piridina (2.93 g, 37.1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se utiliza directamente en la etapa siguiente.

15 A continuación, el residuo anterior se disuelve en EtOH (1 mL) y se agrega NaOH 1N (3 mL, 3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se acidifica con HCl 1 N. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua, salmuera, luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa usando un gradiente de 10% de MeCN/agua para MeCN al 100% (+0.1% TFA). La liofilización de las fracciones apropiadas dieron el compuesto del título; Tiempo de retención de HPLC 0.98 minutos (condición C); MS 391.3 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.34 (d, J=7.33 Hz, 2H), 2.79 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.67 (d, J=5.56 Hz, 2H), 4.04-4.12 (m, 1H), 6.15 (t, J=5.81 Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 12.32 (s, br, 2H).

20 **Ejemplo 15-1:** Ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico



5

A una suspensión del material de partida en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente se agregó NaOH (2mL, 6.00 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se acidifica hasta pH <4 y se purifica por HPLC (15% a 60% acetonitrilo-H₂O con TFA 0.1%) para dar el ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico (80 mg).

Tiempo de retención de HPLC = 0.95 minutos (condición B); MS (m+1) = 386.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.61 - 2.72 (m, 1 H), 2.84 - 2.99 (m, 2 H), 4.51 - 4.64 (m, 1 H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 7.46 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 3 H), 7.68 (t, J=1.9 Hz, 1 H), 9.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 12.32 (br. s., 1 H).

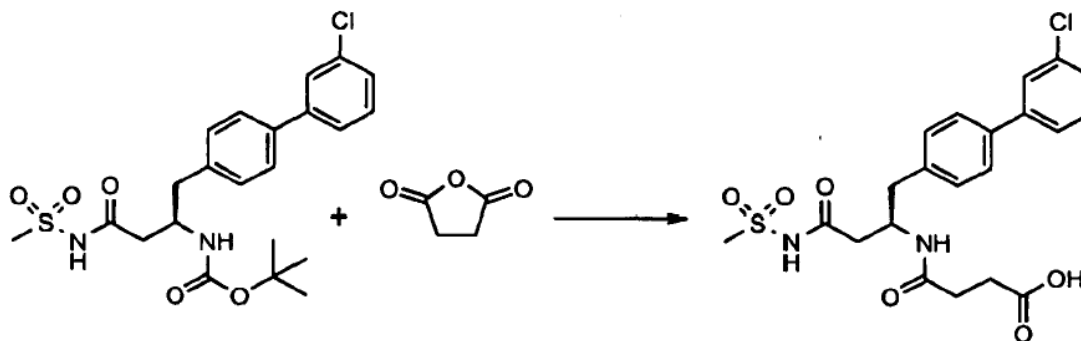
10 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 15-1:

Ejemplo #	Producto	Material de partida y condición de hidrólisis	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 15-2	Ácido (R)-4-(3'-Fluoro-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico	1 atm. H₂, Pd/C, EtOH, Temperatura ambiente Seguido por NaOH acuoso y EtOH	1.26 min. (A)	370.2
Ejemplo 15-3	Ácido (R)-4-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-3-[(2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-butírico	1 atm. H₂, Pd/C, EtOH, Temperatura ambiente Seguido por NaOH acuoso y EtOH	1.24 min. (A)	382.2

Ejemplo 15-2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 - 2.72 (m, 2 H), 2.86 - 3.00 (m, 2 H), 4.52 - 4.65 (m, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 9.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 12.29 (br. s., 1 H).

Ejemplo 15-3: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 - 2.60 (m, $J=15.9$, 5.8 Hz, 1 H), 2.67 (dd, $J=15.9$, 7.8 Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J=13.6$, 5.8 Hz, 1 H), 2.95 (dd, $J=13.6$, 8.3 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.52 - 4.64 (m, 1 H), 7.00 (td, $J=7.4$, 1.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 3 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 9.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 12.28 (br. s., 1 H).

- 5 Ejemplo de Referencia 16-1: ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico

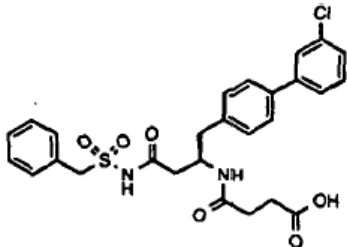
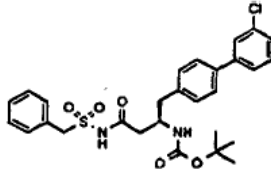
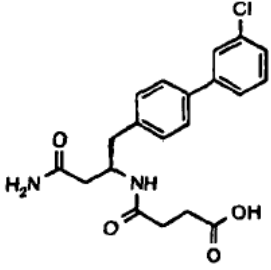
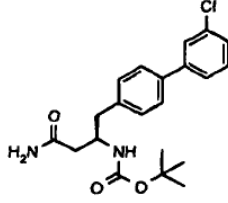


- 10 Tert-butil éster del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico (150 mg, 0.321 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. A este residuo en DCM (2 mL) se agregan anhídrido succínico (48.2 mg, 0.482 mmol) y trietilamina (0.112 mL, 0.803 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica por HPLC en fase reversa (SunFire C18, TFA al 0.1% en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) para dar el ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico (63 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.32 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 467; ^1H RMN (400 Mz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22-2.29 (m, 2 H), 2.32-2.54 (m, 4 H), 2.77 (d, 2 H, $J = 6.82$ Hz), 3.17 (s, 3 H), 4.31 (dt, 1 H, $J = 7.33$, 13.9 Hz), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.08$ Hz), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H, $J = 7.83$ Hz), 7.62 (d, 3 H, $J = 8.34$ Hz), 7.70 (t, 1 H, $J = 2.02$ Hz), 7.89 (d, 1 H, $J = 8.34$ Hz), 11.70 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H).
- 15

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 16-1:

Ejemplo #	Producto	Material de partida	HPLC-RT (condición)	MS ($M+1$)
Ejemplo de referencia 16-2	Ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-oxo-3-(propane-1-sulfonilamino)-propil]-succinámico		1.26 min. (condición A)	495

(continuación)

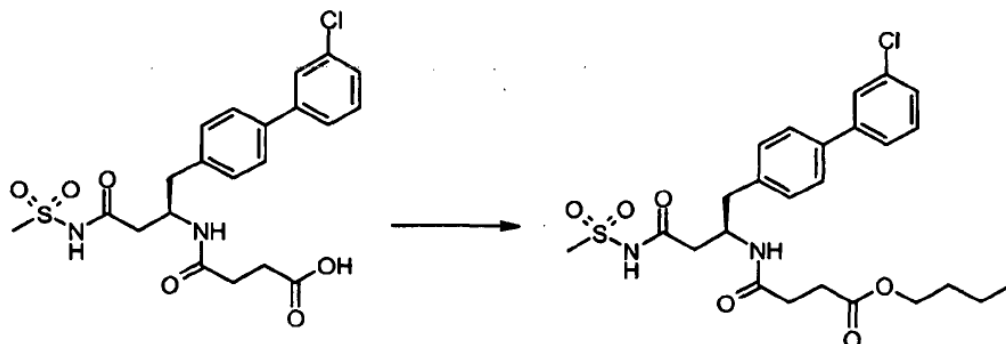
Ejemplo #	Producto	Material de partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo de referencia 16-3	 Ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-oxo-3-fenilmetanosulfonyl amino-propil]-succinámico		1.34 min. (condición A)	543
Ejemplo de referencia 16-4	 Ácido N-[(R)-2-Carbamoil-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-etil]-succinámico		1.33 min. (condición A)	389

Ejemplo 16-2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (t, 3 H, *J* = 7.33 Hz), 1.66 (dd, 2 H, *J* = 7.33, 15.2 Hz), 2.25 (t, 2 H, *J* = 7.07 Hz), 2.31-2.45 (m, 4 H), 2.76 (d, 2 H, *J* = 6.82 Hz), 3.25-3.32 (m, 2 H), 4.30 (dd, 1 H, *J* = 7.83, 14.7 Hz), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.34 Hz), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.83 Hz), 7.63 (d, 3 H, *J* = 8.08 Hz), 7.70 (t, 1 H, *J* = 1.77 Hz), 7.89 (d, 1 H, *J* = 8.34 Hz), 11.61 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H).

Ejemplo 16-3: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.24-2.31 (m, 2 H), 2.34-2.40 (m, 2 H), 2.44 (d, 2 H, *J* = 6.82 Hz), 2.78 (d, 2 H, *J* = 6.82 Hz), 4.26-4.36 (m, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 7.25-7.33 (m, 4 H), 7.34-7.43 (m, 4 H), 7.48 (t, 1 H, *J* = 7.58 Hz), 7.63 (d, 3 H, *J* = 8.34 Hz), 7.70 (t, 1 H, *J* = 1.77 Hz), 7.92 (d, 1 H, *J* = 8.34 Hz), 11.60 (s, 1 H), 12.05 (s, 1 H).

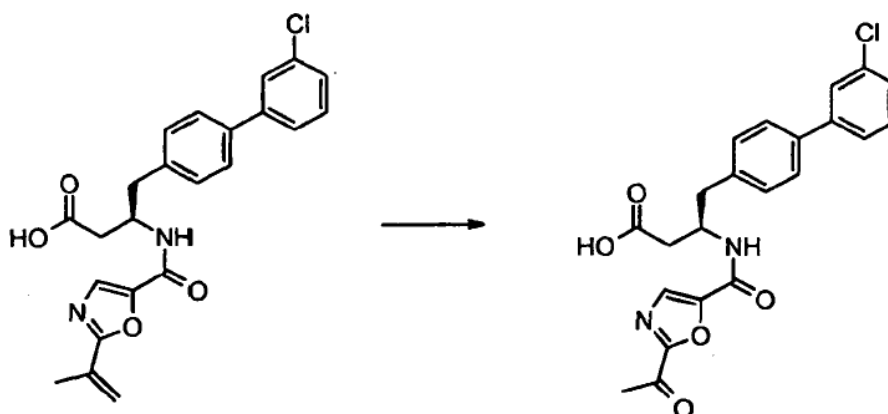
Ejemplo 16-4: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.19-2.29 (m, 4H), 2.36 (dd, 2H, *J* = 6.57, 6.57 Hz), 2.72 (dd, 1H, *J* = 7.83, 13.6 Hz), 2.81 (dd, 1H, *J* = 5.31, 13.6 Hz), 4.17-4.27 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.28 (d, 3H, *J* = 8.34 Hz), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.83 Hz), 7.58-7.65 (m, 3 H), 7.69 (t, 1H, *J* = 1.77 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.34 Hz), 12.05 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 16-5: Síntesis de Butil éster del ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonylamino-3-oxopropil]-succinámico



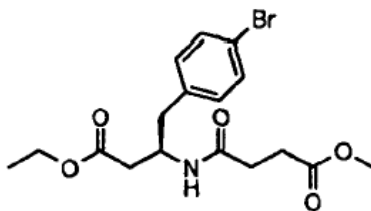
5 A una solución de ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico (50 mg, 0.107 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se agrega cloruro de tionilo (9.38 mL, 0.128 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50°C y se agita durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC en fase reversa (SunFire C18, TFA al 0.1% en H₂O/CH₃CN) para dar butil éster del ácido N-[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-succinámico (32 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.56 minutos (condición A); MS (*m*+1) = 523; ¹H RMN (400 Mz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (t, 3H, *J* = 7.33 Hz), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 2.23-2.33 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 3H), 2.45-2.55 (m, 3H), 2.71-2.83 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.96 (t, 2H, *J* = 6.57 Hz), 4.27-4.38 (m, 1 H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.08 Hz), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.48 (t, 1 H *J* = 7.83 Hz), 7.62 (d, 3H, *J* = 8.34 Hz), 7.70 (s, 1 H), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.34 Hz), 11.71 (s, 1H).

Ejemplo 17: Ácido (R)-3-(2-acetiloxazol-5-carboxamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



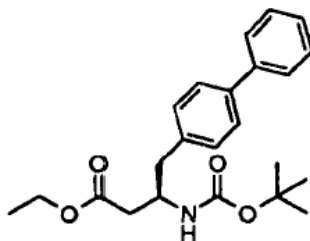
15 A una solución de ácido (R)-4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-(prop-1-en-2-il)oxazol-5-carboxamido)butanoico (60 mg, 0.14 mmol) en DCM (2 mL). Después de 30 segundos se elimina el ozono y se burbujea oxígeno durante 10 minutos. Después de burbujear oxígeno durante 10 minutos, se retira el baño a -78°C y la mezcla de reacción se detiene con trifenilfosfina soportada en polímero y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas la reacción se filtra para eliminar el óxido de trifenilfosfina soportado en polímero y el filtrado es recolectado y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (TFA al 0.1%)/CH₃CN), y luego se liofiliza para dar el ácido (R)-3-(2-acetiloxazol-5-carboxamido)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (13 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.67 minutos (condición D); MS (*m*+1) = 427.0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.53 - 2.59 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.87 (dd, *J*=10.9, 3.3 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=10.9, 5.1 Hz, 1 H) 4.46 - 4.60 (m, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H) 7.69 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H).

25 Materiales de partida o intermedios se preparan de la siguiente manera: Intermediario 1: 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (R)-etilo



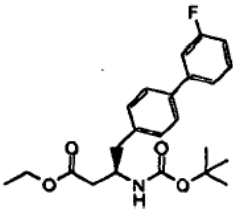
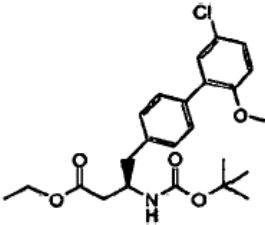
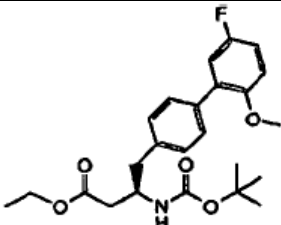
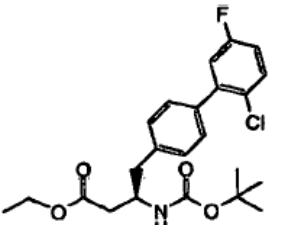
A (*R*)-etil-4-(4-bromofenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato (2.02 g, 5.23 mmol) se agrega una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (13.1 mL, 52.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra para dar clorhidrato de etil éster del ácido (*R*)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico. A una solución de clorhidrato de etil éster del ácido (*R*)-3-amino-4-bromofenil-4-il-butírico se agrega anhídrido succínico (0.707 g, 7.06 mmol) y DIPEA (2.06 mL, 11.8 mmol) en diclorometano (20 mL) y se deja en agitación durante 4 horas. La reacción se detiene con HCl acuoso 0.1 M. Los productos se extraen con acetato de etilo y se lavan con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar el ácido (*R*)-4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (2.26 g). A una solución de el residuo obtenido en (2.26 g) en tolueno (25 mL) y MeOH (25 mL), Se agrega TMSCHN₂ en hexanos (5.85 mL, 11.70 mmol) porción a porción a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1.5 horas, luego se detiene con AcOH (0.5 mL; 8.78 mmol), y la solución se agita durante 10 minutos. La solución se concentra, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel 40 g (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar 4-(4-bromofenil)-3-(4-metoxi-4-oxobutanamido)butanoato de (*R*)-etilo (1.92 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.04 minutos (condición B); MS (ES+) = 400 (m+1), 402.0 (m+3; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.40 - 2.53 (m, 4 H) 2.60 - 2.64 (m, 2 H) 2.79 (A de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{ax} = 7.85 Hz, 1 H) 2.90 (B de ABX, J_{ab} = 13.7 Hz, J_{bx} = 6.65 Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.10 - 4.22 (m, 2 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 6.29 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) 7.40 - 7.42 (m, 2 H).

Intermediario 2: 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (*R*)-etilo

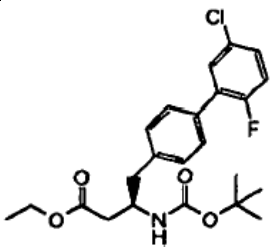


Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (*R*)-etilo (1.5 g, 3.88 mmol), ácido fenilborónico (0.710 g, 5.82 mmol), Pd(PH₃P)₄ (0.449 g, 0.388 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (3.88 mL, 7.77 mmol) en tolueno (25 mL) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se detiene con salmuera. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50) para dar 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (*R*)-etilo (1.30 g); Tiempo de retención de HPLC = 1.61 minutos (condición B); MS (ES+) = 328.0 (mtBu+2); 284.1 (m-Boc+2; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.48 (A de ABX, J_{ab} = 16.1 Hz, J_{ax} = 5.9 Hz, 1 H) 2.53 (B de ABX, J_{ab} = 16.0 Hz, J_{bx} = 5.3 Hz, 1 H) 2.83 - 3.00 (m, 2 H) 4.14 - 4.19 (m, 3 H) 5.06 (br s) 7.26 - 7.27 (m, 2 H) 7.31-7.35 (m, 2 H) 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 7.52 - 7.58 (m, 4 H).

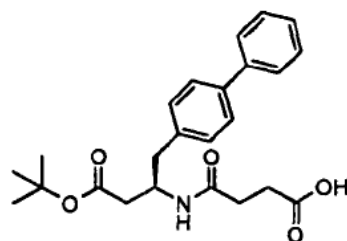
Los siguientes intermediarios se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el intermediario 2:

Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 2-2	 3-(tert-butoxycarbonilamino)-4-(3'-fluorobifenil-4-yl)butanoato de (R)-etilo	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-fluorobencenoborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.61 min. (B)	302.1 (m-BOC+2)
Intermediario 2-3	 3-(tert-butoxycarbonilamino)-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-yl)butanoato de (R)-etilo	Complejo de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95°C	1.58 min. (B)	348.1 (m-BOC+2)
Intermediario 2-4	 3-(tert-butoxycarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-yl)butanoato de (R)-etilo	Complejo de PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95°C	1.42 min. (B)	332.2 (m-BOC+2)
Intermediario 2-5	 3-(tert-butoxycarbonilamino)-4-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-yl)butanoato (R)-etilo	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.49 min. (B)	336.1 (m-BOC+2)

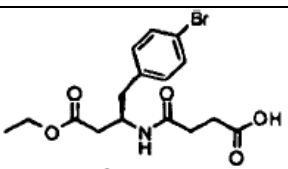
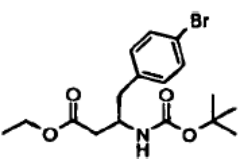
(continuación)

Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 2-6	 3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, DME, 95 °C	1.47 min. (B)	336.1 (m-BOC+2)

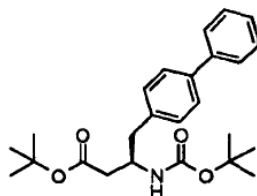
Intermediario 3: Ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-tert-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico



- 5 A 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxycarbonylamino)butanoato de (R)-tert-butilo (26.4 mg, 0.064 mmol) se agrega HCl 4M en 1,4-dioxano (0.321 ml, 1.283 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos y se concentra bajo presión reducida. A una solución de el residuo obtenido en diclorometano (0.4 mL) se agrega anhídrido succínico (7.70 mg, 0.077 mmol) y DIPEA (0.013 mL, 0.077 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es
- 10 purificado por RP-HPLC (SunFire C-18, H₂O(TFA al 0.1%)/CH₃CN) para dar el ácido (R)-4-(1-(bifenil-4-il)-4-tert-butoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoico (9.5 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.70 minutos (condición A); MS (ES+) = 412.1 (m+1); 356.0 (m-tBu+2; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 2.36 - 2.51 (m, 4 H) 2.64 - 2.67 (m, 2 H) 2.87 (A de ABX, J_{ab} = 13.5 Hz, J_{ax} = 5.7 Hz, 1 H), 2.97 (J_{ab} = 13.5 Hz, J_{bx} = 6.2 Hz, 1 H) 7.24-7.26 (m, 2 H) 7.31-7.35 (m, 1 H) 7.43 (t, J = 7.75 Hz, 2 H) 7.53(d, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.57 (d, J = 7.6 HZ, 2 H).
- 15 Los siguientes intermediarios se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 3:

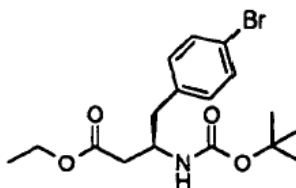
Intermediario #	Producto	Material de Partida	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 3-2	 Etil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-(3-carboxi -propionilamino)-butírico		0.90 min. (B)	385.9

Intermediario 4: 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxycarbonylamino)butanoato de (R)-tert-butilo



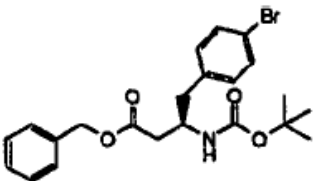
Una solución de ácido (R)-2-(bifenil)-4-ilmetil-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (100 mg, 0.294 mmol), DPPA (0.076 mL, 0.353 mmol) y Et₃N (0.049 mL, 0.353 mmol) en Tolueno (1.5 mL) se mantiene en agitación a 100°C bajo nitrógeno durante 2 horas. Se agrega tBuOH (0.281 ml, 2.94 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante 5 horas a la misma temperatura. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se elimina el solvente. Se agrega el acetato de etilo al residuo obtenido, y la capa orgánica se lava con ácido cítrico acuoso al 5%, H₂O, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 40 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50) para dar el correspondiente isocianato (35.7 mg). El isocianato obtenido se disuelve en tBuOH (0.3 mL) y la solución se mantiene en agitación a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre 12 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para dar 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-tert-butilo (26.4 mg, 22%). Tiempo de retención de HPLC = 1.74 minutos (condición B); MS (ES⁺) = 356.0 (m-tBu+2) 300.0 (m-tBux2+3; 100%); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.47 (s, 9 H) 2.36 (A de ABX, J_{ab} = 15.6 Hz, J_{ax} = 6.2 Hz, 1 H) 2.44 (B de ABX, J_{ab} = 15.5 Hz, J_{bx} = 5.45 Hz) 2.82 - 2.97 (m, 2 H) 4.15 (br s) 5.09 (br d) 7.6-7.35 (m, 3H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.51-7.56 (m, 4 H).

Intermediario 5: 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo

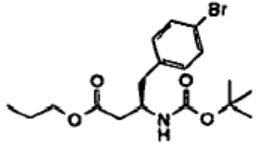
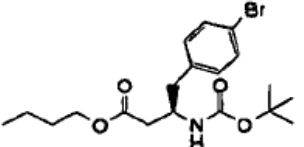
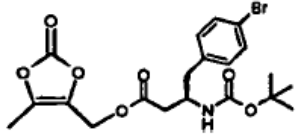
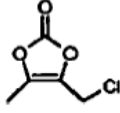
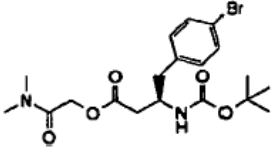
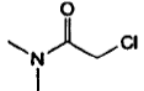
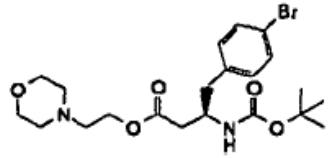
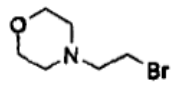


A una suspensión de ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (9.98 g, 27.9 mmol) y NaHCO₃ (4.68 g, 55.7 mmol) en DMF (45 mL) se agrega yoduro de etilo (6.75 mL, 84 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 71 horas, la mezcla de reacción es detenida con H₂O (300 mL), y luego el sólido precipitado se recolecta y se lava con H₂O (500 mL) para dar 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (10.25 g, 94%). Tiempo de retención de HPLC = 1.48 minutos (condición B); MS (ES⁺) = 329.9 (m-tBu+2); 286.0 (m-Boc+2; 100%); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 1.40 (s, 9 H), 2.43 (A de ABX, J_{ab} = 15.8 Hz, J_{ax} = 5.7 Hz, 1 H) 2.50 (B de ABX, J_{ab} = 15.8 Hz, J_{bx} = 5.4 Hz, 1 H) 2.74 - 2.90 (m, 2 H) 4.11 (br s) 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2 H) 5.04 (br d) 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.40-7.43 (m, 2 H).

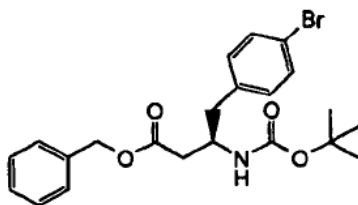
Los siguientes intermediarios se preparan usando el procedimiento similar al descrito en el intermediario 5:

Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES ⁺ ; 100%)
Intermediario 5-2	 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-bencilo	BnBr, NaHCO ₃ , DMF, Temperatura ambiente	1.56 min. (B)	348 (m-BOC+2)

(continuación)

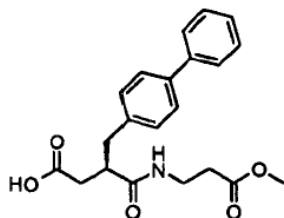
Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 5-3	 Propil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-Butoxicarbonilamino-butírico	yoduro de n-propilo, NaHCO ₃ , DMF, Temperatura ambiente	1.47 min. (B)	400 (m+1)
Intermediario 5-4	 Butil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-Butoxicarbonilamino-butírico	Yoduro de n-butilo, NaHCO ₃ , DMF, Temperatura ambiente	1.55 min. (B)	414 (m+1)
Intermediario 5-5	 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico	 K₂CO₃, DMF, Temperatura ambiente	1.28 min. (B)	470 (m+1)
Intermediario 5-6	 Dimetilcarbamoil metil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico	 K₂CO₃, DMF, Temperatura ambiente	1.65 min. (B)	444 (m+1)
Intermediario 5-7	 2-morfolin-4-il-etil éster del ácido (R)-4-(4-Bromo-fenil)-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico	 K₂CO₃, DMF, Temperatura ambiente	1.19 min. (B)	471 (m+1)

Intermediario 5-2: 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-bencilo



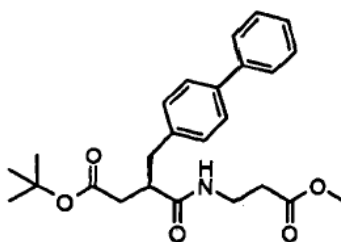
A una suspensión de ácido (R)-4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxycarbonylamino)butanoico (5.02 g, 14.01 mmol) y NaHCO_3 (3.53 g, 42.0 mmol) en DMF (20 mL) se agrega Bromuro de bencilo (5.10 mL, 42 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 46 horas, la reacción se diluye con H_2O (200 mL), y luego el sólido precipitado se recolecta y se lava con H_2O (500 mL) y luego con heptano (200 mL) para dar 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxycarbonylamino)butanoato de (R)-bencilo (5.61 g, 89%). Tiempo de retención de HPLC = 1.56 minutos (condición B); MS (ES+) = 392.1 (m-tBu+2); 348.1 (m-Boc+2; 100%); ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 2.48 (A de ABX, $J_{ab} = 15.9$ Hz, $J_{ax} = 5.6$ Hz, 1 H) 2.54 (B de ABX, $J_{ab} = 15.9$ Hz, $J_{bx} = 5.3$ Hz, 1 H) 2.72 - 2.88 (m, 2 H) 4.11 (br s, 1 H) 5.02 (br s, 1 H) 5.10 (A de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 5.16 (A de AB, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.34-7.39 (m, 7 H).

Intermediario 6: Ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico



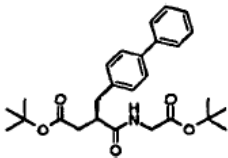
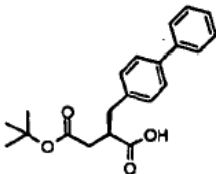
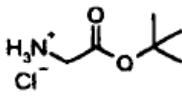
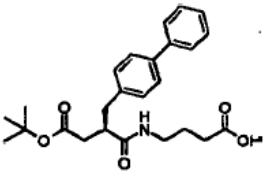
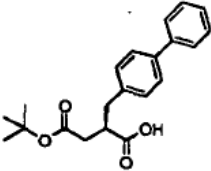
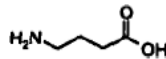
A una solución de 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo (40 mg, 0.094 mmol) en DCM (0.5 mL), se agrega TFA (0.15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se mantiene en agitación durante 2 horas, y luego se concentra bajo presión reducida para dar el ácido (R)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoico (33.5 mg, 96%). Tiempo de retención de HPLC = 1.20 minutos (condición A); MS (m+1) = 370.1; ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 2.21 - 2.29 (m, 1 H) 2.38 - 2.45 (m, 1 H) 2.62 - 2.66 (m, 1 H) 2.75 - 3.00 (m, 4 H) 3.29 - 3.37 (m, 1 H) 3.45 - 3.53 (m, 4 H) 6.12 (br s, 1 H) 7.23 (d, $J = 8$ Hz, 2 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.56 - 7.59 (m, 2 H).

Intermediario 7: 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato del (R)-tert-butilo

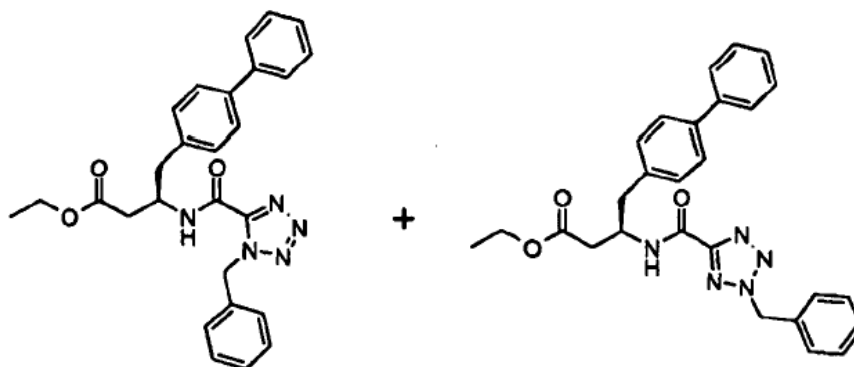


Una solución de ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (142 mg, 0.417 mmol), clorhidrato de metil éster del ácido 3-aminopropiónico (76 mg, 0.542 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0.626 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (85 mg, 0.626 mmol) y DIPEA (0.219 mL, 1.251 mmol) en DMF (4 mL) se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 13 horas. La reacción se detiene con H_2O . Los productos se extraen con acetato de etilo, se lavan con HCl 1 M acuoso y luego con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 12 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 70:30 a 0:100) para dar 3-(bifenil-4-ilmetil)-4-(3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo (164 mg, 91%). Tiempo de retención de HPLC = 1.59 minutos (condición A); MS (ES+) = 425.4 (m); 369.4 (m-tBu+1; 100%); ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 2.24 - 2.44 (m, 2 H) 2.67 - 2.79 (m, 3 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.28 - 3.36 (m, 1 H) 3.45 - 3.53 (m, 1 H) 7.23 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H) 7.33 (t, $J = 7.35$ Hz, 1 H) 7.41 - 7.44 (m, 2 H) 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H).

Los siguientes intermediarios se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el Intermediario 7:

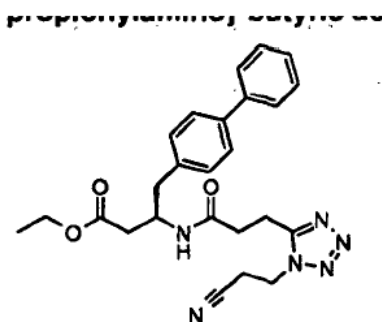
Intermediario #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 7-2	 Tert-butil éster del ácido (R)-3-Bifenil-4-ilmetil-N-tert-butoxicarbonilmetil-succinámico		 WSC.HCl, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.64 min. (B)	454.1
Intermediario 7-3	 Tert-butil éster del ácido (R)-3-Bifenil-4-ilmetil-N-(3-carboxi-propil)-succinámico		 WSC.HCl, HOAt, DIPEA, DMF, Temperatura ambiente	1.71 min. (A)	426.1

Intermediario 8: etil éster del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y etil éster del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico



- 5 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (117 mg, 0.305 mmol) se trata con solución de dioxano HCl 4M (2 mL). Después de agitar durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido y Et₃N (0.106 mL, 0.763 mmol) en DCM (3 mL) se agrega cloruro de bencil-*H*-tetrazol-5-carbonilo (mezcla de isómeros 1 y 2-bencilo, 82 mg, 0.366 mmol, preparada de acuerdo con J.Med.Chem. 1986, 29, 538-549). Después de agitar durante 10 minutos, se agregan Et₃N (0.106 mL, 0.763 mmol) y el cloruro de ácido (82 mg, 0.366 mmol). Después de agitar durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel para dar etil éster del ácido (R)-3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico y etil éster del ácido (R)-3-[(2-bencil-2H-tetrazol-5-carbonil)-amino]-4-bifenil-4-il-butírico. Tiempo de retención de HPLC = 1.51 minutos (condición D); MS = 470.0 (m+1); 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (t, J=7.07, 7.07Hz, 3H), 2.57-2.70 (m, 2H), 3.00 (dd, J=7.58, 13.77Hz, 1H), 3.12 (dd, J=6.57, 13.77Hz, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.71-4.80 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.27-7.45 (m, 9H), 7.52 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.75 (d, J=7.33Hz, 1H).
- 10
- 15

Intermediario 9: Etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino]-butírico

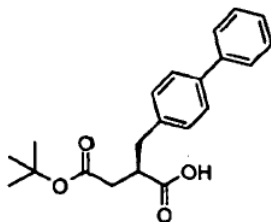


A una solución de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-tert-butoxicarbonilamino-butírico (400 mg, 1.04 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se agrega TFA (2.009 mL, 26.1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida. A la sal del TFA obtenido en DCM (10 mL) a la temperatura del baño de hielo se agrega anhídrido succínico (125 mg, 1.25 mmol) y seguido por TEA (0.363 mL, 2.61 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, 2% a 5% EtOH/DCM) para dar etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico (200 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.53 minutos (condición C); MS = 384 (m+1).

A continuación, a una solución de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-(3-carboxi-propionilamino)-butírico (200 mg, 0.522 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente, se agrega EDC HCl (120 mg, 0.626 mmol) y HOBT (96 mg, 0.626 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se agrega 3-aminopropionitrilo (0.046 mL, 0.626 mmol) y TEA (0.087 mL, 0.626 mmol). Después de 1 hora, 0.5 equivalentes de EDC HCl, HOBT, y 3-aminopropionitrilo se agregan y se agitan durante 16 horas. La mezcla de reacción se detiene mediante salmuera y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, 2% a 5% EtOH/DCM) para dar etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-(2-ciano-etilcarbamoil)-propionilamino]-butírico (218 mg, rendimiento del 96%). Tiempo de retención de HPLC = 0.77 minutos (condición E); MS = 436 (m+1).

A continuación, a una solución de etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-(2-ciano-etilcarbamoil)-propionilamino]-butírico (204 mg, 0.468 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente, se agrega Ph_3P (307 mg, 1.17 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces a la mezcla a la temperatura del baño de hielo, se agrega DIAD (0.228 mL, 1.171 mmol) y trimetilsilil azida (0.155 mL, 1.171 mmol). La mezcla resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, 1% a 3% EtOH/DCM) para dar etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-[3-[1-(2-ciano-etil)-1H-tetrazol-5-il]-propionilamino]-butírico (137 mg, rendimiento del 64%). Tiempo de retención de HPLC = 1.61 minutos (condición C); MS = 461 (m+1).

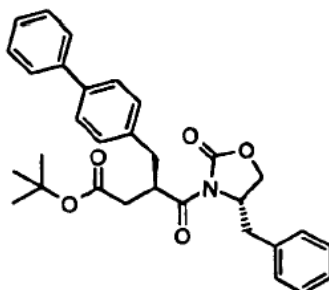
Intermediario 10: Ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico



A una solución agitada de 4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo (1.20 g, 2.402 mmol) en un solvente mixto de THF (20 mL) y agua (5 mL), se agrega una solución de H_2O_2 acuoso (0.960 mL, 9.61 mmol) y LiOH acuoso (4.80 mL, 4.80 mmol) a 0°C durante 5 minutos. Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcla de reacción es detenida con Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL) a 0°C, y se deja en agitación durante 10 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente mientras se agita durante 0.5 horas. Entonces, se agregan a la mezcla NaHCO_3 acuoso saturado salmuera. El producto se extrae con acetato de etilo, se lava con HCl 1M acuoso, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 120 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 75:25 a 0:100) para dar el ácido (R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (765 mg, 93%). Tiempo de retención de HPLC = 1.63 minutos (condición D); MS = 338.6 (m-1); ^1H RMN (400 MHz,

CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 2.41 (A de ABX, J_{ab} =16.67 Hz, J_{ax} = 4.55 Hz, 1 H) 2.52 - 2.67 (B de ABX, J_{ab} = 16.75 Hz, J_{bx} = 8.45 Hz, 1 H) 2.74 - 2.89 (m, 1 H) 3.06 - 3.22 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.43 (t, J =7.58 Hz, 2 H) 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2 H).

Intermediario 11: Síntesis de 4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo

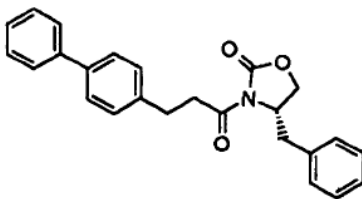


5

Una solución agitada de (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (intermediario 12: 5.01 g, 13.00 mmol) en THF (180 mL) se enfría a -73.8°C, y se agrega solución en THF de hexametildisililamida de sodio 1M (14.30 mL, 14.30 mmol) durante 5 minutos. Después de 30 minutos, se agrega una solución de bromoacetato de tert-butilo (2.495 mL, 16.90 mmol) en THF (20 mL) gota a gota durante 5 minutos. La solución se agita a -74°C durante 1 hora, y la mezcla de reacción es detenida con NH₄Cl acuoso saturado (100 mL), y se calienta hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado es filtrado y se lava con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspende en MeOH (70 mL) y luego se filtra para recolectar el sólido (5.9 g) como una mezcla del producto deseado y del material de partida. La mezcla se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre 120 g de sílica gel (heptano/EtOAc = 90:10 a 50:50) para dar 4-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo (2.40 g, 37%). Tiempo de retención de HPLC = 1.74 minutos (condición B); MS = 499.4 (m+); 443.4 (m-tBu+1; 100%); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 2.42 (dd, J =16.67, 4.04 Hz, 1 H) 2.71 (ddd, J =16.55, 13.26, 9.60 Hz, 2 H) 2.87 (dd, J =16.93, 10.86 Hz, 1 H) 3.04 (dd, J =13.14, 6.32 Hz, 1 H) 3.32 (dd, J =13.39, 3.03 Hz, 1 H) 3.92 (t, J =8.34 Hz, 1 H) 4.07 (dd, J =8.97, 2.15 Hz, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 2 H) 7.20 - 7.30 (m, 3 H) 7.30 - 7.36 (m, 5 H) 7.42 (t, J =7.58 Hz, 2 H) 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2 H).

20

Intermediario 12: (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoil)oxazolidin-2-ona



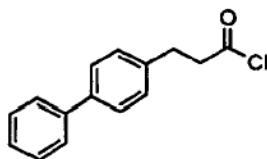
25

30

35

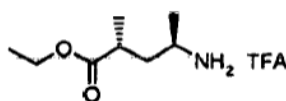
A una solución de 1.6 M de n-BuLi en hexano (12.1 mL, 19.3 mmol) se adiciona gota a gota una solución de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (3.26 g, 18.4 mmol) en THF seco (80 mL) a -71.6°C bajo nitrógeno durante 10 minutos. La solución se calienta hasta -60.5° mientras la adición, y se deja en agitación durante 1 hora en un baño de hielo seco/MeOH. Se agrega cloruro de 3-(Bifenil-4-il)propanoil (intermediario 13: 5.46 g, 22.31 mmol) en THF seco (20 mL) gota a gota a -72°C durante 5 minutos. La solución se calienta hasta -56.5°C mientras la adición. Después de agitar 10 minutos a la misma temperatura, la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y la agitación se continúa durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra y el precipitado recolectado se lava con 20 mL (10 mL x2) de MeOH y luego con 150 mL de H₂O para dar el producto deseado (4.26 g). Los productos en el licor madre se extraen con acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspende en 80 mL de MeOH, y la suspensión se filtra y se lava con 20 mL de MeOH (1.79 g). Las dos fracciones se mezclan para dar (S)-4-bencil-3-(3-(bifenil-4-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (6.05 g, 85% en 2 etapas). Tiempo de retención = 1.77 minutos (condición A); MS (m+1) = 387.3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.77 (dd, J =13.39, 9.35 Hz, 1 H) 2.99 - 3.15 (m, 2 H) 3.20 - 3.43 (m, 3 H) 4.09 - 4.24 (m, 2 H) 4.68 (dddd, J =9.76, 6.73, 3.47, 3.28 Hz, 1 H) 7.18 (d, J =7.07 Hz, 2 H) 7.23 - 7.37 (m, 5 H) 7.42 (t, J =7.58 Hz, 2 H) 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2 H).

Intermediario 13: Cloruro de 3-(bifenil-4-il)propanoil



Una mezcla de ácido 3-(4-bifenilil)propiónico (5 g, 22.10 mmol) y SOCl_2 (4.03 ml, 55.2 mmol) se somete a reflujo bajo nitrógeno a 85°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar cloruro de 3-(bifenil-4-il)propanoilo (5.46 g). El material es usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Intermediario 14: trifluoroacetato de etil éster del ácido (2R,4R)-4-Amino-2-metil-pentanoico

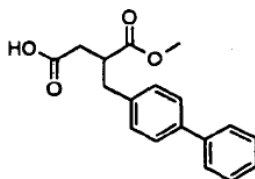


10 A una solución agitada de etil éster del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-propiónico (3.11 g, 8.57 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se agrega una solución de 3,3-dimetil-N-((R)-1-metil-2-oxo-etil)-butiramida (J. Med. Chem. 41, 6 (1998) (1.35 g, 7.79 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de 10-50% heptano/EtOAc para dar etil éster del ácido (E)-(R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-2-enoico. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3), δ ppm 1.22 (d, $J=6.44$ Hz, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.91 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.51 (d, ancho, $J=7.45$ Hz, 1H).

15 A continuación, una solución de etil éster del ácido (E)-(R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-2-enoico (1.83 g, 7.11 mmol) en acetato de etilo (75 mL) se hidrogena sobre Pt/C al 10% (183 mg) a 1 atmósfera durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de Celita y el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC quiral para proporcionar etil éster del ácido (2R,4R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico, ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1.13 (t, 3H), 1.18 (m, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.81 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.72 (m ancho, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.33 (m ancho, 1H).

20 A continuación, etil éster del ácido (2R,4R)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-pentanoico (142 mg, 0.548 mmol) se agrega a ácido trifluoroacético (5 mL). Después de 10 minutos, el solvente se elimina bajo presión reducida. Se agrega cloruro de metileno y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar trifluoroacetato de etil éster del ácido (2R,4R)-4-amino-2-metil-pentanoico. Este material se usa directamente en la reacción de acoplamiento subsecuente.

25 Intermediario 15: 1-metil éster del ácido 2-Bifenil-4-ilmetil-succínico



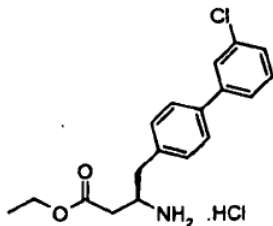
30 A una solución de metil éster del ácido (trifenilfosfaniliden)-acético (2.26 g, 6.77 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se agrega bromoacetato de t-butilo (1.32 g, 6.77 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de 80-100% de heptano/EtOAc para proporcionar 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-succínico. MS 449.3 (M+1).

35 A continuación, una mezcla de 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-(trifenilfosfaniliden)-succínico (700 mg, 1.561 mmol) y bifenil-4-carboxaldehído (278 mg, 1.419 mmol) en tolueno (20 mL) se somete a reflujo durante 4 días. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de 0-30% de heptano/EtOAc para dar 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-[1-bifenil-4-il-met-(Z)-iliden]-succínico como un aceite, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1.47 (s, 9H), 3.52 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.46 (t, 4H), 7.62 (t, 4H), 7.89 (s, 1H).

Una solución de 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-[1-bifenil-4-il-met-(Z)-iliden]-succínico (410 mg, 1.163 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se hidrogena sobre Pt/C (40 mg) a 1 atmósfera durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de Celita y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico. Los enantiómeros se separan por HPLC quiral.

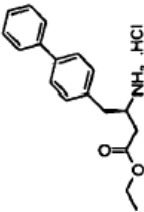
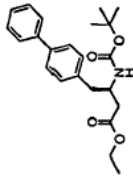
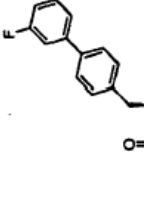
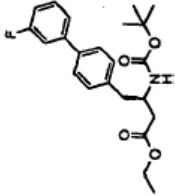
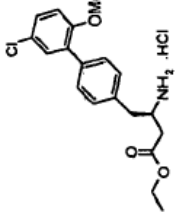
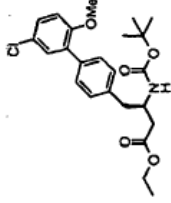
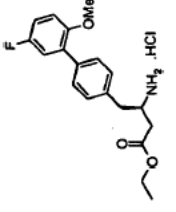
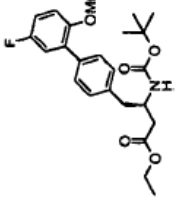
- 5 A continuación, se agrega 4-tert-butil éster 1-metil éster del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico (160 mg, 0.451 mmol) a ácido trifluoroacético (5 mL). Después de 10 minutos, El solvente se elimina bajo presión reducida. Se agrega cloruro de metileno y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar 1-metil éster del ácido 2-bifenil-4-ilmetil-succínico. Este material se usa directamente en la reacción de acoplamiento subsecuente.

Intermediario 16-1: Síntesis de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo

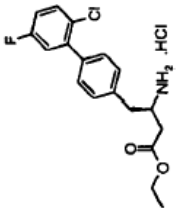
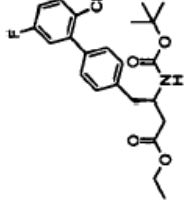
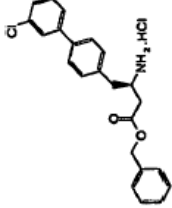
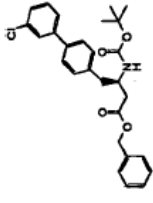
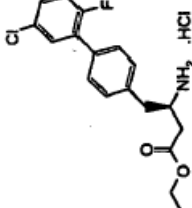
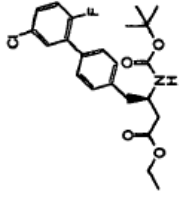


- 10 A 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (3.33 g, 7.97 mmol) se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (19.9 mL, 18.0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se concentra para dar clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (2.90 g). Tiempo de retención de HPLC = 0.70 minutos (condición B); MS (m+1) = 318.26; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.19 - 1.24 (m, 3 H) 2.73 - 2.78 (m, 1 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 3.05 - 3.11 (m, 1 H) 3.50 - 3.54 (m, 1 H) 3.92 (br s, 1 H) 4.14 - 4.17 (m, 2 H) 7.29-7.53 (m, 8 H) 8.73 (br. s., 3 H).
- 15

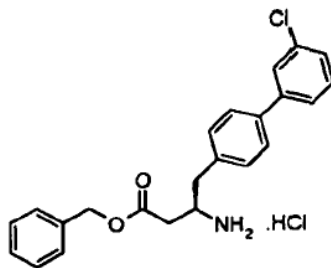
Los siguientes intermediarios se preparan usando el procedimiento similar al descrito en el intermediario 16-1:

Intermediario #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 16-2	 Clorhidrato de 3-amino-4-(bifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 Intermediario 2	HCl 4M/1,4-dioxano	0.89 min. (B)	284.1
Intermediario 16-3	 Clorhidrato de 3-amino-4-(3'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 Intermediario 2-2	HCl 4M/1,4-dioxano	0.94 min. (B)	302.1
Intermediario 16-4	 Clorhidrato de 3-amino-4-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 Intermediario 2-3	HCl 4M/1,4-dioxano	0.94 min. (B)	348.2
Intermediario 16-5	 Clorhidrato de 3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 Intermediario 2-4	HCl 4M/1,4-dioxano	1.38 min. (A)	332.2

(Continuación)

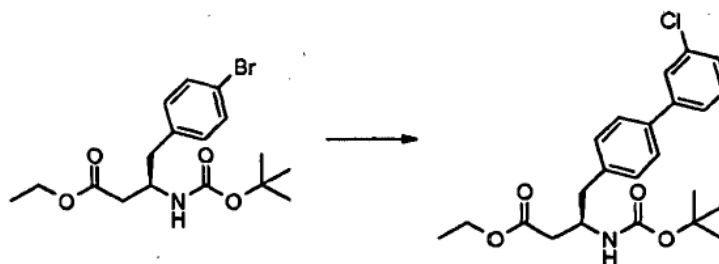
Intermediario #	Producto	Material de Partida	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Intermediario 16-6	 Clorhidrato de 3-amino-4-(2'-cloro-5'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 Intermediario 2-5	HCl 4M/1,4-dioxano	0.93 min. (B)	336.1
Intermediario 16-7	 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo	 Intermediario 17-2	HCl 4M/1,4-dioxano	1.20 min. (B)	380.2
Intermediario 16-8	 3-amino-4-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo	 Intermediario 2-6	HCl 4M/1,4-dioxano	0.88 min. (B)	336.1

Intermediario 16-7: Clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo

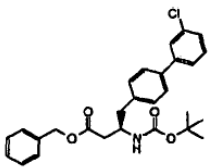
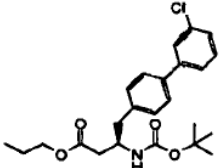
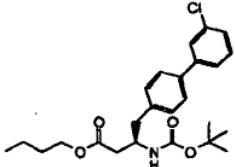
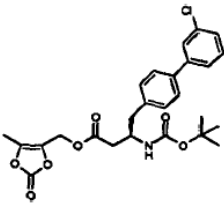
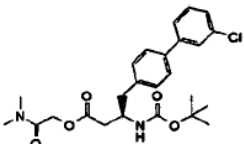


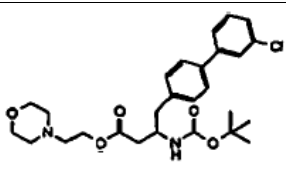
A 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (3.561 g, 7.42 mmol) se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (18.55 mL, 74.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentra para dar clorhidrato 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (3.11 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.07 minutos (condición B); MS (m+1) = 380.1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.81 (A de ABX, *J*_{ab} = 17.4 Hz, *J*_{ax} = 4.5 Hz, 1 H) 2.93 (B de ABX, *J*_{ab} = 17.4 Hz, *J*_{bx} = 7.6 Hz, 1 H) 3.03 - 3.09 (m, 1 H) 3.50 (dd, *J* = 4.9 y 13.5 Hz, 1 H) 3.98 (br s, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 7.24 - 7.22 (m, 9 H) 7.35 - 7.38 (m, 1 H) 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 7.48 - 7.49 (m, 1 H) 8.78 (br s, 3 H).

Intermediario 17-1: Síntesis de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo

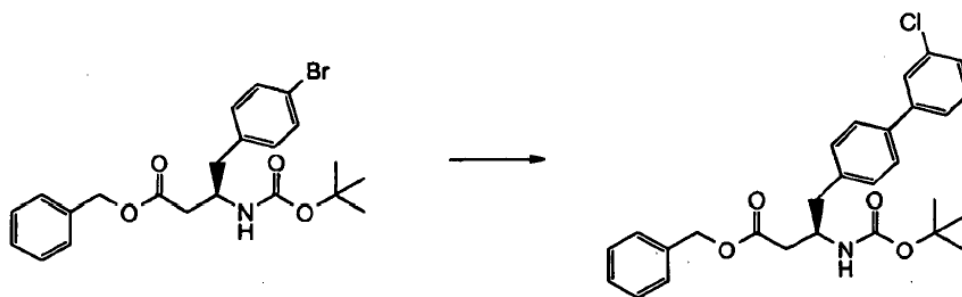


Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo (4.89 g, 12.66 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (2.97 g, 18.99 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.463 g, 1.266 mmol) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (12.66 ml, 25.3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se detiene con salmuera. Las dos fases se separan. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo de la capa acuosa. La capa orgánica combinada es lavada con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para dar 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (3.33 g); Tiempo de retención de HPLC = 1.44 minutos (condición B); MS (ES+) = 318.26 (m-BOC+2; 100%); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) 1.41 (s, 9 H) 2.47 (A de ABX, *J*_{ab} = 15.8 Hz, *J*_{ax} = 5.9 Hz, 1 H) 2.52 (B de ABX, *J*_{ab} = 15.8 Hz, *J*_{bx} = 5.4 Hz, 1 H) 2.83 - 2.89 (m, 1 H) 2.95 - 3.00 (m, 1 H) 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) 4.18 (br s, 1 H) 5.07 (br s, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.43 - 7.51 (m, 3 H) 7.55 (br t, *J* = 1.8 Hz, 1 H). Los siguientes intermediarios se preparan usando el procedimiento similar al descrito en el intermediario 17-1:

Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 17-2	 3-(tert-butoxycarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.74 min. (B)	380.2 (m-BOC+2)
Intermediario 17-3	 Propil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.66 min. (B)	432 (m+1)
Intermediario 17-4	 Butil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, Na ₂ CO ₃ 2M acuoso, tolueno, 95 °C	1.73 min. (B)	446 (m+1)
Intermediario 17-5	 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico	Pd(OAc) ₂ , dicitclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano, ácido 3-clorofenilborónico, K ₃ PO ₄ , tolueno, 95 °C	1.53 min. (B)	502 (m+1)
Intermediario 17-6	 dimetilcarbamoil metil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxycarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico	Pd(PPh ₃) ₄ , ácido 3-clorofenilborónico, K ₃ PO ₄ , DMF, 95 °C	1.51 min. (B)	475 (m+1)

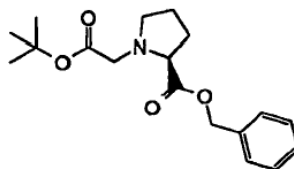
Intermediario #	Producto	Condición	HPLC-RT (condición)	MS (ES+; 100%)
Intermediario 17-7	 2-morfolin-4-il-etil éster del ácido (R)-3-tert-Butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico	Pd(PPh₃)₄, ácido 3-clorofenilborónico, K₃PO₄, DMF, 95 °C	1.51 min. (B)	503 (m+1)

Intermediario 17-2: 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo



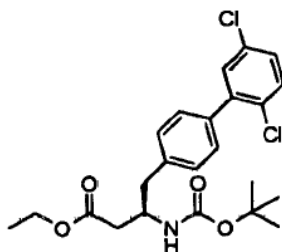
- Una suspensión de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-bencilo (2.00 g, 4.46 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (1.046 g, 6.69 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.515 g, 0.446 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (4.46 ml, 8.92 mmol) en Tolueno (30 ml) se mantiene en agitación bajo nitrógeno a 95°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con salmuera y EtOAc. Los productos se extraen dos veces con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran. El residuo es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre 90 g de sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 65:35) para dar 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-bencilo (1.03 g); Tiempo de retención de HPLC = 1.74 minutos (condición B); MS (ES+) = 380.2 (m-BOC+2; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 2.52 (A de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{ax} = 5.8 Hz, 1 H) 2.58 (B de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{bx} = 5.6 Hz, 1 H) 2.81 - 2.98 (m, 2 H) 4.19 (br s, 1 H) 5.07 (br d, 1 H) 5.12 (A de AB, J = 12.3 Hz, 1 H) 5.17 (A de AB, J = 12.3 Hz, 1 H) 7.20 - 7.22 (m, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 7 H) 7.42 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 - 7.54 (m, 1 H).

- Intermediario 18: Síntesis de 1-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo



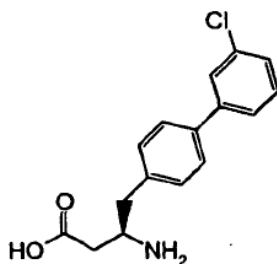
- A una suspensión de clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo (700 mg, 2.90 mmol) y K₂CO₃ (1201 mg, 8.69 mmol) en DMF (7 ml), se agrega bromoacetato de t-butilo (0.535 ml, 3.62 mmol). Después de agitar durante 71 horas, se agrega K₂CO₃ acuoso (1.5 g de K₂CO₃/40 ml de H₂O) a la mezcla de reacción. Los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se lava dos veces con agua y una vez con salmuera, se seca sobre K₂CO₃, se filtra, y se concentra para dar 1-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo (458 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1.38 minutos (condición D); MS (m+1) = 320.2; 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 1.81 - 2.03 (m, 3 H) 2.13 - 2.14 (m, 1 H) 2.82 - 2.88 (m, 1 H) 3.13 - 3.17 (m, 1 H) 3.46 (A de AB, J = 17.3 Hz, 1 H) 3.49 (B de AB, J = 17.3 Hz, 1 H) 3.73 (dd, J = 8.8 y 4.8 Hz, 1 H) 5.15 (A de AB, J = 12.4 Hz, 1 H) 5.17 (B de AB, J = 12.4 Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 5 H).

Intermediario 19: Síntesis de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo



Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxycarbonylamino)butanoato de (*R*)-etilo (1.005 g, 2.60 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (0.745 g, 3.90 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.301 g, 0.260 mmol) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (2.60 ml, 5.20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se mantiene en agitación a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con salmuera. Las dos fases se separan. Los productos se extraen dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml) de la capa acuosa. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para dar 3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(2',5'-diclorobifenil-4-il)butanoato de (*R*)-etilo (1.09 g); Tiempo de retención de HPLC = 1.50 minutos (condición B); MS (ES+) = 352.00 (m-BOC+2; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 1.41 (s, 9 H) 2.45 - 2.58 (m, 2 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 4.17 (t, J = 7.1 Hz, 2 H) 4.20 (br s, 1 H) 5.06 - 5.08 (m, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 3 H) 7.31 - 7.40 (m, 4 H).

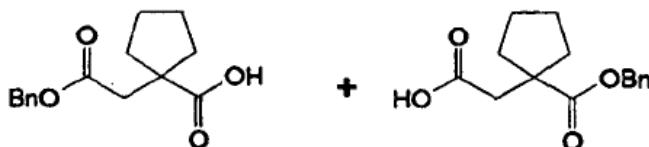
Intermediario 20: Síntesis de clorhidrato de ácido (*R*)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico



Una solución de 3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (*R*)-bencilo (152 mg, 0.317 mmol) y NaOH 1 M acuoso (1.583 ml, 1.583 mmol) en un solvente mixto de MeOH (0.3 ml) y THF (3 ml) se mantiene en agitación durante 2 horas. La reacción se detiene con HCl 1 M acuoso (2.5 ml). Los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar el producto crudo.

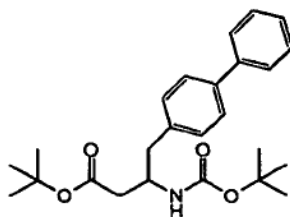
Al producto crudo, se agrega una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.583 ml, 6.33 mmol). Después de agitar durante 1 hora, el sólido precipitado se recolecta, y se seca bajo presión reducida para dar clorhidrato de ácido (*R*)-3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoico (60.2 mg) como un sólido blanco; Tiempo de retención de HPLC = 0.52 minutos (condición B); MS (m+1) = 290.22; 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 2.99 - 3.11 (m, 2 H) 3.80 - 3.85 (m, 1 H) 7.34 - 7.45 (m, 4 H) 7.54 - 7.57 (m, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 3 H).

Intermediario 21: Síntesis de una mezcla de ácido 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico y ácido 2-(1-(benciloxicarbonil)ciclopentil)acético



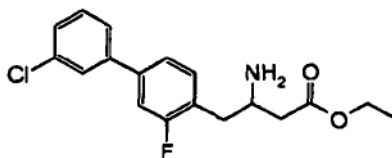
Una solución de 2-oxaspiro[4.4]nonana-1,3-diona (3 g, 19.46 mmol) y alcohol de bencilo (2.023 ml, 19.46 mmol) en tolueno (2 ml) se mantiene en agitación a 100°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra para dar la mezcla 6:1 de ácido 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico y ácido 2-(1-(benciloxicarbonil)ciclopentil)acético (4.89 g); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.60 - 1.78 (m, 6 H) 2.19 - 2.24 (m, 2 H) 2.75 (s, 2 H) 5.11 (s, 2 H, isómero principal) 5.13 (s, 2 H, isómero menor) 7.30 - 7.37 (m, 5 H).

Intermediario 22: Síntesis de 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de tert-butilo



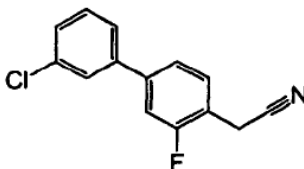
Una solución de ácido 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (250 mg, 0.703 mmol), tBuOH (0.135 ml, 1.407 mmol), EDCI (270 mg, 1.407 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (86.0 mg, 0.704 mmol) en DCM (7 ml) se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 62 horas. La reacción se detiene con agua, y la capa orgánica se separa y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para dar 4-(bifenil-4-il)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de tert-butilo (110 mg); Tiempo de retención de HPLC = 1.77 minutos (condición B); MS (ES+) = 412.1 (m+1) 300.0 (m-tBux2+3; 100%); 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.47 (s, 9 H) 2.36 (A de ABX, J_{ab} = 15.5 Hz, J_{ax} = 6.2 Hz, 1 H) 2.44 (B de ABX, J_{ab} = 15.5 Hz, J_{bx} = 5.6 Hz) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 4.11 - 4.17 (m, 1 H) 5.08 - 5.10 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 3H) 7.41 - 7.44 (m, 2 H) 7.51-7.58 (m, 4 H).

Intermediario 23: Síntesis de 3-amino-4-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo



Una suspensión de zinc (479 mg, 7.33 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.032 ml, 0.366 mmol) en THF (8 ml) se calienta a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno y luego se agregan unas pocas gotas de bromoacetato de etilo. Después de agitar durante 20 minutos, se agrega en una porción una solución de 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo (300 mg, 1.221 mmol) en THF (2 ml). Se agrega el bromoacetato restante gota a gota durante 50 minutos (cantidad total de bromoacetato de etilo: 4.88 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se agregan triacetoxiborohidruro de sodio (2588 mg, 12.22 mmol) y AcOH (8 ml). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 13 horas, y se concentra para dar el producto crudo. El producto crudo se diluye con EtOAc, y se agrega Na₂CO₃ 2M acuoso para llegar a pH de 10. Los productos se extraen con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre K₂CO₃, se filtra y se concentra para dar el producto crudo. El residuo resultante es purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de 20% de MeCN/agua (NH₄OH al 0.1%) para MeCN al 100% para dar 3-amino-4-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)butanoato de etilo (148 mg) como un aceite color naranja; Tiempo de retención de HPLC = 0.85 minutos (condición B); MS (m+1) = 336.13; 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) 2.36 (A de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{ax} = 8.8 Hz, 1 H) 2.52 (B de ABX, J_{ab} = 15.9 Hz, J_{bx} = 4.0 Hz, 1 H) 2.71 - 2.76 (m, 1 H) 2.82 - 2.87 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 4.15 (d, J = 7.1 Hz, 2 H) 7.24 - 7.39 (m, 5 H) 7.42 - 7.44 (m, 1 H) 7.54 - 7.55 (m, 1 H).

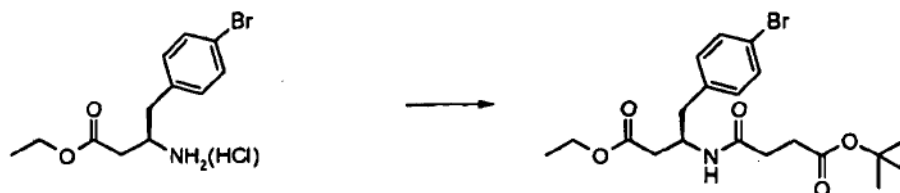
Intermediario 24: Síntesis de 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo



Una suspensión de cianuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (3.50 g, 16.35 mmol), ácido 3-clorobencenoborónico (2.68 g, 17.17 mmol), Pd(OAc)₂ (0.110 g, 0.491 mmol), K₂CO₃ (5.65 g, 40.9 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (5.80 g, 17.99 mmol) en agua (14 ml) se mantiene en agitación bajo nitrógeno a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. Las dos fases se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea en sílica gel (heptano/EtOAc = 100:0 a 70:30) para dar 2-(3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il)acetonitrilo

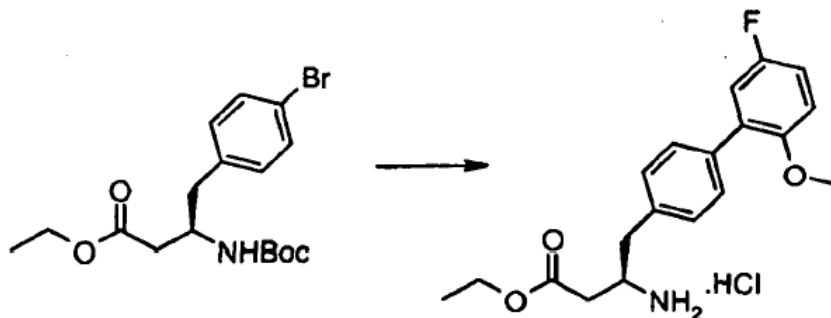
(3.52 g); Tiempo de retención de HPLC = 1.17 minutos (condición B); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3.81 (s, 2 H) 7.29 - 7.45 (m, 5 H) 7.50 - 7.55 (m, 2 H).

Intermediario 25: 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo



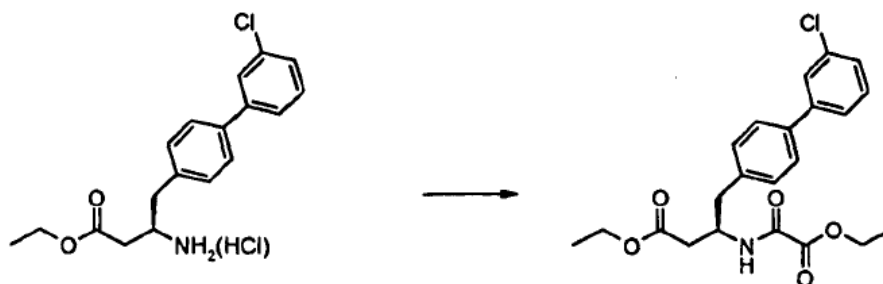
- 5 A una solución de ácido 4-tert-butoxi-4-oxobutanoico (2.38 g, 13.64 mmol) en DMF (30 mL) y DCM (30 mL) se agrega clorhidrato de 3-amino-4-(4-bromofenil)butanoato de (R)-etilo (4 g, 12.4 mmol), HATU (5.19 g, 13.64 mmol), y TEA (6.91 mL, 49.6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se detiene con H_2O , y el producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar 4-(1-(4-bromofenil)-4-etoxi-4-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de (R)-tert-butilo (4.0 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.70 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 444.1.

Intermediario 26: Sal de clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il)-butírico



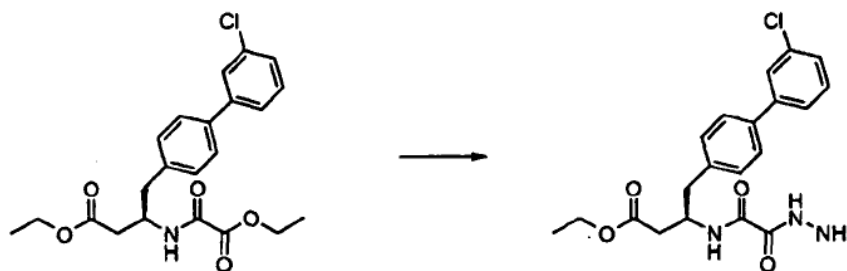
- 15 A una solución de 4-(4-bromofenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoato de (R)-etilo, (3.12 g, 8.08 mmol), y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (2.2 g, 12.93 mmol) en tolueno (52 mL) y se agrega aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.66 g, 0.81 mmol) y Na_2CO_3 2M acuoso (8.1 mL, 16.16 mmol). Después de agitar a 95°C bajo nitrógeno durante 4 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con agua helada. El producto crudo se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 100:0 a 50:50) para dar 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (2.86 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.80 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 432.2; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 2.45 - 2.65 (m, 2 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 2.94 - 3.09 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 4.24 - 4.33 (m, 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 6.90 - 6.96 (m, 1 H) 7.00 (dd, $J=7.8$, 3.3 Hz, 1 H) 7.06 (dd, $J=9.2$, 3.2 Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H) 7.49 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H)
- 20
- 25 Una solución de 3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo, (2.86 g, 6.62 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (33.1 mL, 132 mmol) se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra para dar la sal de clorhidrato de 3-amino-4-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (2.44 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.46 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 332.3; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.15 (t, $J=6.4$ Hz, 3 H) 2.66 - 2.77 (m, 1 H) 2.78 - 2.91 (m, 1 H) 2.94 - 3.10 (m, 1 H) 3.42 - 3.53 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.83 - 3.96 (m, 1 H) 4.07 (q, $J=6.8$ Hz, 2 H) 6.77 - 6.84 (m, 1 H) 6.87 - 6.96 (m, 2 H) 7.23 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 7.38 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 8.64 (br. s., 2 H)
- 30

Intermediario 27: 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo



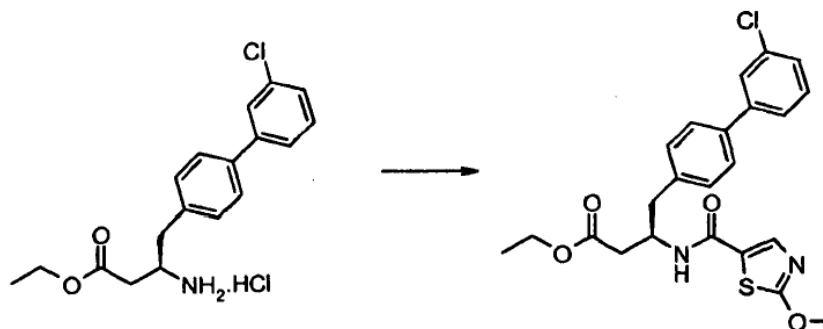
A una solución de clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (500 mg, 1.57 mmol) en DMF (11 mL) se agrega TEA (0.23 mL, 1.65 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0.18 mL, 1.57 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es detenida con H₂O, y el producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 70:30 a 50:50) para dar 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo (550 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.88 minutos (condición A); MS (m+1) = 418.3

Intermediario 28: 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo



A una solución de 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-etoxi-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo (450 mg, 1.08 mmol) en MeOH (24 mL) se agrega una solución de 50% de hidrazina en peso (0.068 mL, 1.08 mmol) en MeOH (10 mL) a -20°C. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra para dar 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-hidrazinil-2-oxoacetamido)butanoato de (R)-etilo (412 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.76 minutos (condición A); MS (m+1) = 404.1

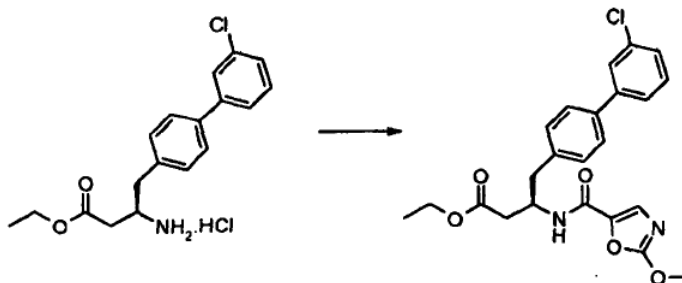
Intermediario 29: (4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



A una solución de ácido 2-metoxitiazol-5-carboxílico (80 mg, 0.50 mmol) y clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (160 mg, 0.45 mmol) en DMF (5 mL) se agrega HATU (207 mg, 0.55 mmol) y TEA (276 mg, 2.73 mmol). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se neutraliza con 1 N HCl y se diluye en agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica a través de cromatografía instantánea usando 30% de EtOAc/heptano a 70% de EtOAc/heptano para dar 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxitiazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo (170 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.97 minutos (condición D); MS (m+1) = 459.1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.49-2.69 (m, 2 H) 2.93 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1 H) 3.10 (dd, J=13.5,

6.2 Hz, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 4.00-4.15 (m, 2 H) 4.53 - 4.69 (m, 1 H) 6.78 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 3 H) 7.35 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H) 7.44 (dt, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 3 H) 7.55 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H).

Intermediario 30: 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo



5 A una solución de ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico, intermediario 16, (98 mg, 0.69 mmol) y clorhidrato de 3-amino-4-(3'-clorobifenil-4-il)butanoato de (R)-etilo (210 mg, 0.57 mmol) en DMF (10 mL) y CH_2Cl_2 (4 mL) se agrega HATU (272 mg, 0.72 mmol) y TEA (0.50 mL, 3.58 mmol). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se detiene con agua y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con agua 3X, salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica a través de cromatografía instantánea usando 30% de EtOAc/heptano a 70% EtOAc/heptano para dar 4-(3'-clorobifenil-4-il)-3-(2-metoxioxazol-5-carboxamido)butanoato de (R)-etilo (122 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.89 minutos (condición A); MS ($m+1$) = 443.2; ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 2.52 - 2.66 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.08 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.14 - 4.23 (m, 2 H), 4.60 - 4.71 (m, 1 H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 3 H), 7.35 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.55 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H).

Intermediario 31: ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico



20 A una solución de 6-aminonicotinato de metilo (1.0 g, 6.57 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) con TEA (0.96 mL, 6.90 mmol) enfriada en un baño de hielo se agrega lentamente MsCl (0.54 mL, 6.90 mmol). El producto crudo se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se concentra entonces. El producto crudo se disuelve en MeOH (20 mL) y al producto crudo se agrega NaOH 1 N (30 mL, 30 mmol). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto crudo se detiene con HCl 1 N (32 mL, 32 mmol). El producto bruto se concentra hasta eliminar el MeOH y también se elimina algo de agua. El producto crudo se diluye en CH_2Cl_2 y se basifica con NaOH 1 N (30 mL). La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado para llevar el pH a 1 a través de un papel indicador de pH. El producto crudo se diluye en EtOAc y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra para dar ácido 6-(metilsulfonamido)nicotínico (421 mg) como un sólido color amarillo. Tiempo de retención de HPLC = 0.40 minutos (condición D); MS ($m+1$) = 217.2.

Intermediario 32: ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico



30 A una solución de 2-clorooxazol-5-carboxilato de etilo (510 mg, 2.90 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) y MeOH anhidro (10 mL) se agrega NaOMe (628 mg, 11.62 mmol). El producto crudo se agita a reflujo durante 2 horas. A este producto crudo se agrega MeOH adicional. El producto crudo se somete a reflujo durante otras 4 horas. El

- 5 producto crudo se concentra y se redisuelve en MeOH (10 mL). A este producto crudo se agrega NaOH 1 N (10 mL). El producto crudo se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se detiene con HCl concentrado, pH ajustado a 7 a través de un papel indicador de pH. El producto crudo se concentra y se diluye en agua. La capa acuosa se acidifica con HCl concentrado y se diluye en EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar el ácido 2-metoxioxazol-5-carboxílico (290 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0.58 minutos (condición D); MS (m+1) = 144.0.

Intermediario 33: 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



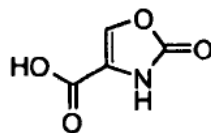
- 10 A una solución de 2-(hidroxiamino)-2-iminoacetato de etilo (2 g, 15.14 mmol) en dioxano (15.00 mL) se agrega CDI (2.7 g, 16.65 mmol) y DBU (2.5 mL, 16.65 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a 80°C, la mezcla de reacción se detiene con HCl 1 N, y el producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (2.4 g). Tiempo de retención de HPLC = 0.72 minutos (condición D); MS 159.1 (M+1).

- 15 Intermediario 34: Ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico



- 20 A una solución de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo crudo (2.4 g, 15.14 mmol) en MeOH (2 mL) se agrega NaOH 1 N acuoso (4 mL, 4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se detiene con HCl 1 N (5 mL, 5 mmol), el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH. El producto crudo se diluye con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1.9 g).

Intermediario 35: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxílico



- 25 Este intermediario se prepara de acuerdo con: Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; J. Org. Chem. 2002, 67, 1102-1108.

Intermediario 36: Ácido 3-hidroxiisotiazol-5-carboxílico



A una solución de 3-hidroxiisotiazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1.73 mmol) en MeOH (2 mL) se agrega NaOH 1 N (6 mL, 6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el ácido 3-hidroxiisotiazol-5-carboxílico (250 mg).

Intermediario 37: 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de tributil(vinil)estannano (1.1 mL, 3.83 mmol) y 2-clorooxazol-5-carboxilato de etilo (546 mg, 3.11 mmol) en dioxano (37 mL) se agrega Pd(PPh₃)₂Cl₂ (222 mg, 0.32 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100°C bajo nitrógeno durante 4 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con H₂O. El producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea (eluyente: heptano/EtOAc = 90:10 a 80:20) para dar 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0.39 minutos (condición B); MS (m+1) = 168.2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 5.88 (d, J=11.4 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=17.7 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=17.6, 11.2 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H)

Intermediario 38: 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de 2-viniloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg, 2.81 mmol) en MeOH (7 mL) se agrega 10% Pd/C en peso (100 mg, 0.094 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora, el producto crudo se filtra para eliminar Pd/C. El filtrado se recolecta y se concentra para dar 2-etiloxazol-5-carboxilato de etilo (470 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.09 minutos (condición A); MS (m+1) = 170.3; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.87 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 4.35 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H)

Intermediario 39: ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico



A una solución de 2-etiloxazol-5-carboxilato (470 mg, 2.81 mmol) en MeOH (10 mL) se agrega NaOH 1N (6 mL, 6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el ácido 2-etiloxazol-5-carboxílico (244 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.36 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.89 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 5.15 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H)

Intermediario 40: 2-viniltiazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de tributil(vinil)estannano (0.92 mL, 3.14 mmol) y 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (0.38 mL, 2.54 mmol) en dioxano (33 mL) se agrega Pd(PPh₃)₂Cl₂ (182 mg, 0.26 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100°C bajo nitrógeno durante 4 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y luego se detiene con H₂O. El producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: heptano/EtOAc = 90:10 a 80:20) para dar 2-viniltiazol-5-carboxilato de etilo (418 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0.45 minutos (condición B); MS (m+1) = 184.1; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.71 (d, J=10.9 Hz, 1 H) 6.24 (d, J=17.4 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=17.4, 10.9 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H)

10 Intermediario 41: 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo



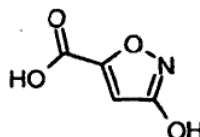
A una solución de 2-viniltiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 2.18 mmol) en MeOH (7 mL) se agrega 10% de Pd/C en peso (267 mg, 0.25 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora, el producto crudo se filtra para eliminar el Pd/C. El filtrado se concentra para dar 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo (404 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0.60 minutos (condición B); MS (m+1) = 186.3; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 1.39 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 3.07 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 4.35 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)

Intermediario 42: ácido 2-etiltiazol-5-carboxílico



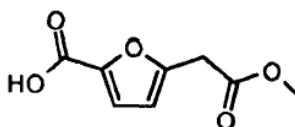
A una solución de 2-etiltiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 2.159 mmol) en MeOH (10 mL) se agrega NaOH 1 N (6 mL, 6 mmol) Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el producto crudo se concentra bajo presión reducida para eliminar el MeOH. El producto crudo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el ácido 2-etiltiazol-5-carboxílico (282.4 mg). Tiempo de retención de HPLC = 0.78 minutos (condición D); MS (m+3) = 160.4; 1 H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.40 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 3.07 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 5.08 (br. s., 1 H) 8.20 (s, 1 H).

Intermediario 43: ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico



A una solución de metil éster del ácido 3-hidroxi-isoxazol-5-carboxílico (286 mg, 2.0 mmol) en metanol (7 mL) se agrega NaOH 1 N (4.0 mL, 4.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y se agregan al residuo 4.0 mL de HCl 1N. La solución resultante se liofiliza para dar el producto el cual se utiliza como tal en las reacciones subsiguientes.

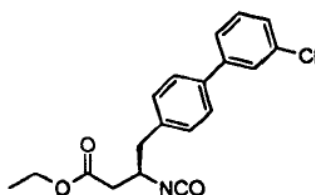
Intermediario 44: ácido 5-metoxycarbonilmetil-furan-2-carboxílico



A una solución de metil éster del ácido 5-metoxycarbonilmetil-furan-2-carboxílico (250 mg, 1.26 mmol) en metanol (5 mL) se agrega NaOH 1 N (2.78 mL, 2.78 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y se agregan 2.78 mL de HCl 1 N al residuo. La solución resultante se liofiliza para dar el ácido 5-Carboximetil-furan-2-carboxílico.

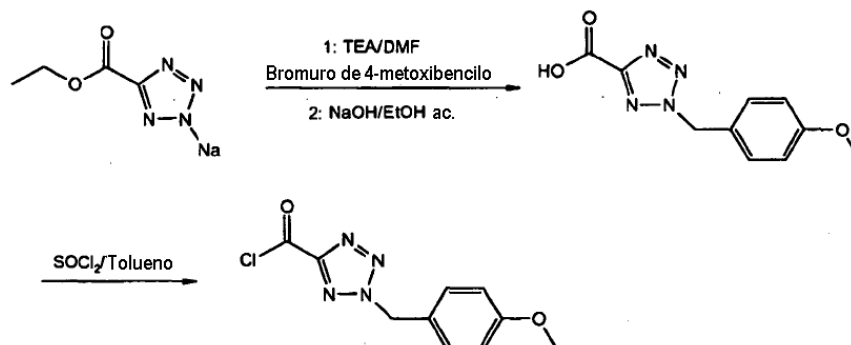
- 5 A continuación, a una solución de el diácido anterior (220 mg, 1.29 mmol) en metanol (8 mL) se agrega resina de Amberlyst-15 (50 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La resina se filtra y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar el producto el cual se utiliza como tal en las reacciones subsecuentes. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 10.17 (s, ancho, 1H).

- 10 Intermediario 45: etil éster del ácido (R)-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-isocianato-butírico



- 15 A una mezcla agitada vigorosamente de bicarbonato de sodio al 8% acuoso (3 mL) y cloruro de metileno (3 mL) a 0°C se agrega trifosgeno (28.1 mg, 0.095 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y luego se agrega el Intermediario 17-1 (100 mg, 0.284 mmol) y la agitación se continua durante un tiempo adicional de 15 minutos. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina bajo presión reducida para dar el compuesto del título. Este se usa como tal en reacciones subsecuentes

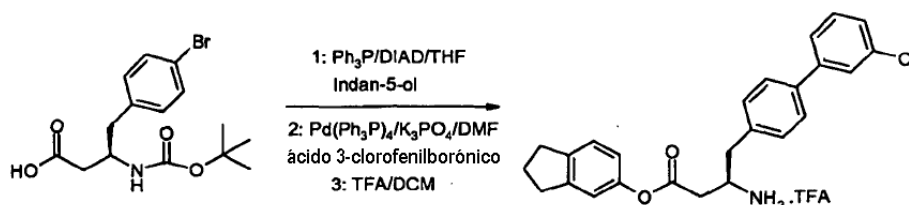
Intermediario 46: cloruro de 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carbonilol



- 20 A una solución de sal de sodio de etil éster del ácido 1 H-tetrazol-5-carboxílico (500 mg, 3.05 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se agrega cloruro de 4-metoxibencilo (747 μL , 5.48 mmol) y TEA (1500 μL , 10.76 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna (10% a 30% EtOAc/Heptano). A una solución del residuo purificado en EtOH (2 ml) a temperatura ambiente se agrega NaOH (2 ml, 2.000 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se concentra bajo presión reducida para eliminar el EtOH y se extrae con EtOAc después de ser acidificado a pH <5. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico.

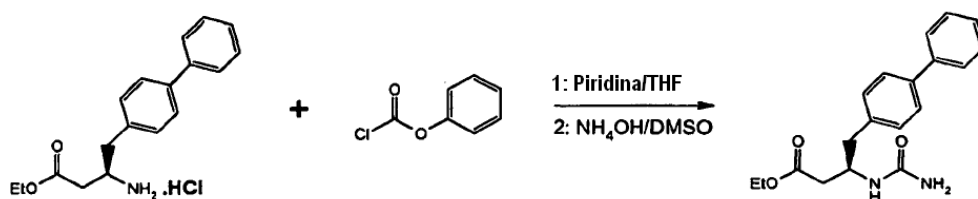
- 30 A continuación, a una mezcla de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-5-carboxílico en Tolueno (15 ml) a temperatura ambiente se agrega SOCl_2 (1 ml, 13.70 mmol) y la mezcla se calienta a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se usa sin purificación adicional.

Intermediario 47: indan-5-il éster del ácido (R)-3-Amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico



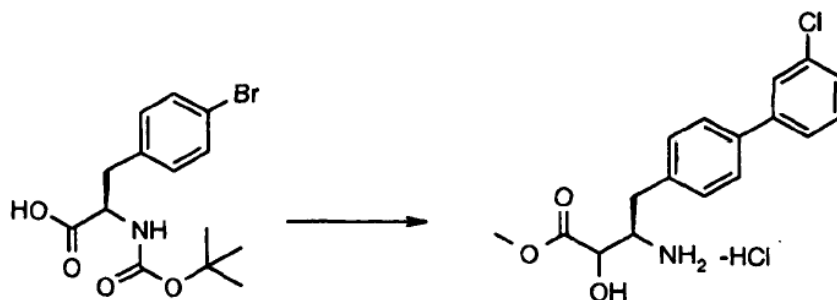
A una suspensión de ácido boc-(R)-3-amino-4-(4-bromo-fenil)-butanoico (500 mg, 1.396 mmol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente se agrega 5-indanol (187 mg, 1.396 mmol) y Ph_3P (403 mg, 1.535 mmol). A la mezcla en baño de hielo, se agrega DIAD (0.326 ml, 1.675 mmol) y la mezcla se agita de baño de hielo a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna (5% a 20% EtOAc/Heptano) para dar 450 mg de sólido. A una solución del sólido obtenido (200 mg, 0.422 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se agrega ácido 3-clorofenilborónico (79 mg, 0.506 mmol), fosfato de tripotasio (134 mg, 0.632 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48.7 mg, 0.042 mmol). La reacción se agita a 100°C durante la noche. La reacción se detiene mediante la salmuera y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna (5% a 30% EtOAc/Heptano). Al residuo obtenido (143 mg, 0.283 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se agrega TFA (1 mL, 12.98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra para dar la sal cruda la cual se utiliza directamente sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.27 minutos (condición B); MS ($m+1$) = 406.

Intermediario 48: etil éster del ácido (R)-4-Bifenil-4-il-3-ureido-butírico



A una suspensión de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-bifenil-4-il-butírico (200 mg, 0.625 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se agrega cloroformiato de fenilo (0.087 ml, 0.688 mmol) y piridina (0.126 ml, 1.563 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y luego se calienta hasta temperatura ambiente. LCMS monitorea la reacción hasta que esté completa. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con HCl 1N, H_2O , NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para dar el residuo crudo. A continuación, a una solución del residuo obtenido (0.252 g, 0.625 mmol) en DMSO (1.5 ml) a temperatura ambiente se agrega hidróxido de amonio (0.027 ml, 0.688 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS mostró poco producto deseado con mucho material de partida, así que se agrega más hidróxido de amonio y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche hasta que la reacción se complete. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con H_2O , HCl 1 N, H_2O , NaOH 1N y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de columna (2% a 6% EtOH/DCM) para dar etil éster del ácido (R)-4-bifenil-4-il-3-ureidobutírico (169 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.04 minutos (condición B); MS ($m+1$) = 327.

Intermediario 49: clorhidrato de metil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico



Ácido (R)-3-(4-Bromo-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (4.0 g, 11.6 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (2.36 g, 15.11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.067 g, 0.058 mmol) y solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (8.0 mL) se someten a reflujo en 1,2-dimetoxietano (70 mL) durante 2.5 horas bajo atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, DCM/10%MeOH en DCM = 100:0 a 0:100) para dar el ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-propiónico (que contiene impurezas). Tiempo de retención de HPLC = 1.56 minutos (condición A): MS (m+1) = 376.

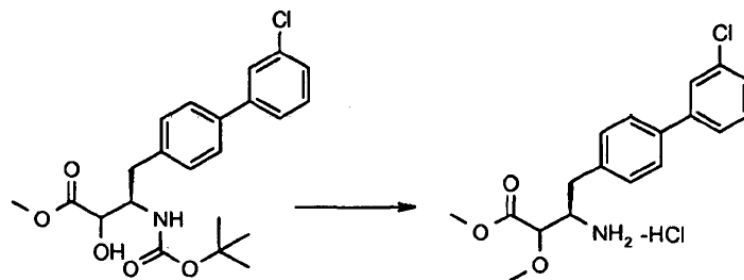
Este se disuelve en 1, 2-dimetoxietano (40 mL) y Et₃N (1.46 mL, 10.5 mmol) y se agrega cloroformiato de etilo (1.00 mL, 10.5 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 0.5 horas, el precipitado resultante se elimina por filtración. A el filtrado se agrega lentamente NaBH₄ (0.44 g, 11.6 mmol) en H₂O (5 mL). Después de ser agitada durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lavan con H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar tert-butil éster del ácido [(R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-hidroximetil-etil]-carbámico (2.8 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.26 minutos (condición A): MS (m+1-Boc) = 262. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm 1.43 (s, 9 H), 2.90 (d, 2 H, J = 7.33 Hz), 3.60 (dd, 1 H, J = 5.05, 10.86 Hz), 3.72 (dd, 1 H, J = 3.79, 11.12 Hz), 3.91 (bs, 1 H), 4.75 (bs, 1 H), 7.29-7.34 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H, J = 7.83 Hz), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.51 (d, 2 H, J = 8.08 Hz), 7.57 (t, 1 H, J = 1.77 Hz).

A continuación, a una solución de tert-butil éster del ácido (R)-2-(3'-cloro-bifenil-4-il)-1-hidroximetil-etil]-carbámico (2.0 g, 5.53 mmol) en DCM (30 mL) se agrega peryodinato de Dess-Martin (2.81 g, 6.63 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de NaHCO₃ saturada y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar tert-butil éster del ácido [(R)-2-(3'-clorobifenil-4-il)-1-formil-etil]-carbámico (1.05 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.27 minutos (condición A): MS (m+1) = 360.

Éste se disuelve en MeOH (20 mL) y AcOH (0.199 mL, 3.47 mmol). A esta solución se agrega lentamente KCN (0.226 g, 3.47 mmol) en H₂O (4 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Ésta se trata con HCl 4M en dioxano (20 mL) y MeOH (10 mL) a temperatura ambiente. Después de ser agitada durante la noche, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se disuelve en MeOH y se trata con SOCl₂ (0.211 mL, 2.89 mmol). Después de ser agitada a 50°C durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en THF (10 mL) y se trata con solución acuosa de NaHCO₃ saturada (5 mL) y Boc₂O (0.631 g, 2.89 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (0.61 g). Tiempo de retención de HPLC = 1.01, 1.06 minutos (condición B): MS (m+1-Boc) = 320. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 ppm 1.40 (s, 9 H), 2.77-3.05 (m, 2 H), 3.63 (s, 0.7 H), 3.77 (s, 2.3 H), 4.11 (s, 0.8 H), 4.25-4.40 (m, 1.2 H), 4.78-4.95 (m, 1 H), 7.27-7.40 (m, 4 H), 7.42-7.58 (m, 4 H).

Metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (113 mg, 0.269 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (2 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.22, 1.29 minutos (condición A): MS (m+1) = 320.

Intermediario 50: clorhidrato de metil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico

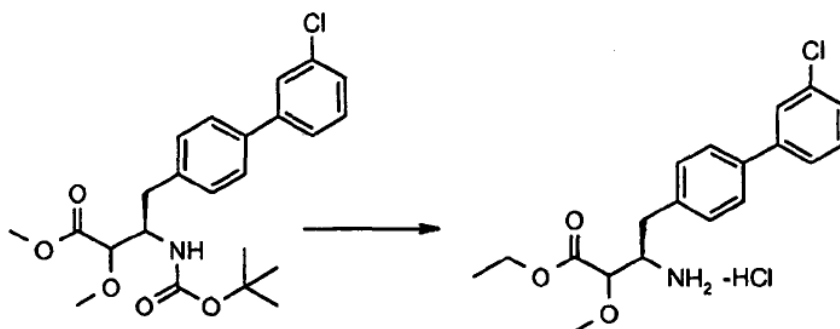


A una solución de metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (610 mg, 1.45 mmol) en CH₃CN (20 mL) se agregan yodometano (0.545 mL, 8.72 mmol) y óxido de plata (1.35 g, 5.81 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, se agregan yodometano (0.545 mL, 8.72 mmol) y óxido de plata (1.35 g, 5.81 mmol) adicionales y se agitan durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra a

través de paño de celita y el filtrado se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/ EtOAc = 100:0 a 100:100) para dar metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (500 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.20, 1.25 minutos (condición B): MS ($m+1$ -Boc) = 334. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37, 1.41 (s, 9 H), 2.72-3.03 (m, 2 H), 3.43, 3.71 (s, 3H), 3.63-3.82 (m, 1 H), 4.27-4.41 (m, 1 H), 4.68-5.04 (m, 1 H), 7.28-7.40 (m, 4 H), 7.41-7.61 (m, 4 H).

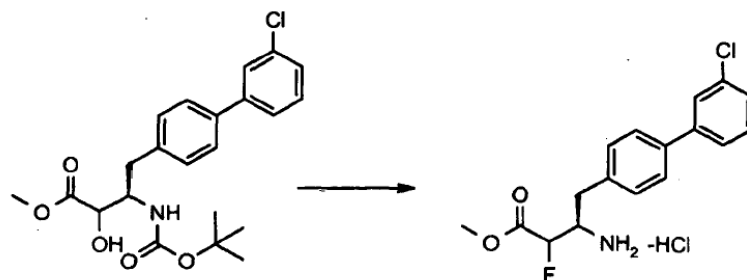
Metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (200 mg, 0.461 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (3 mL). Después de ser agitado a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.26, 1.33 minutos (condición A): MS ($m+1$) = 334.

Intermediario 51: clorhidrato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico



A una solución de metil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metoxi-butírico (500 mg, 1.15 mmol) en MeOH (5mL) se agrega una solución acuosa de NaOH 2M (5 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 2M y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se disuelve en EtOH (5 mL) y se trata con SOCl_2 (0.252 mL, 3.26 mmol). Después de ser concentrada a 55°C , la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 1.49 minutos (condición A): MS ($m+1$) = 348.2

Intermediario 52: clorhidrato de metil éster del ácido (R)-3-Amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico

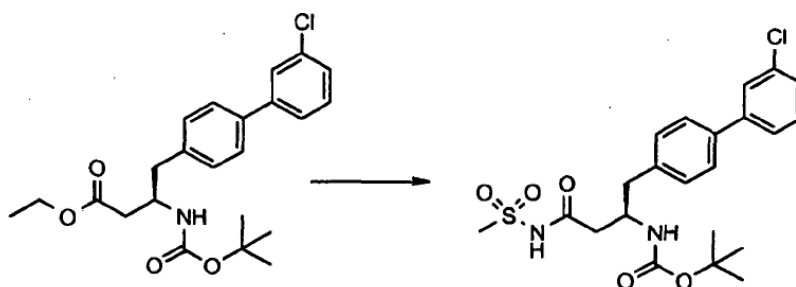


A una solución de metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-butírico (220 mg, 0.524 mmol) se agrega DAST (0.083 mL, 0.629 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se agregó DAST adicional (0.083 mL, 0.629 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de NaHCO_3 saturada y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente; heptano/ EtOAc = 100:0 a 0:100) para dar metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluorobutírico (63 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.36 minutos (condición B): MS ($m+1$ -Boc) = 322. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39 (s, 9 H), 2.84-2.95 (m, 2 H), 3.06 (bs, 0.5 H), 3.69 (s, 3 H), 4.43-4.61 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 0.5 H), 5.00 (s, 0.5 H), 5.12 (s, 0.5 H), 7.28-7.34 (m, 3 H), 7.37 (t, 1 H, J = 7.58 Hz), 7.42-7.47 (m, 1 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.55 (t, 1 H, J = 2.02 Hz). ^{19}F -RMN (377 MHz, CDCl_3) δ ppm -204.18.

[0617] Metil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-fluoro-butírico (60 mg, 0.142 mmol) se trata con HCl 4M en dioxano (1.5mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se utiliza para una siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 0.88 minutos (condición B): MS ($m+1$) = 322.

Intermediario 53-1: tert-butil éster del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico

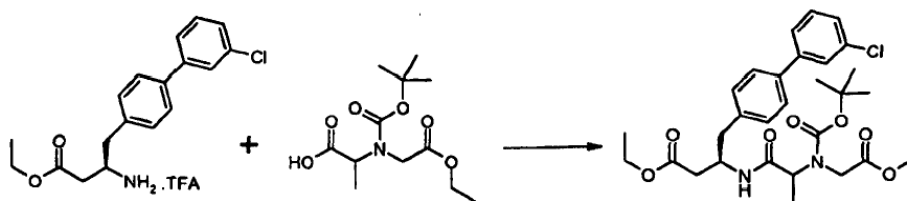


- 5 Etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (250 mg, 0.598 mmol) se trata con solución acuosa de NaOH 2M (1 mL) en THF (1 mL) y EtOH (2 mL). Después de ser agitada durante 1 hora, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 1 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. A una solución de este residuo en DMF (2 mL) se agregan metilsulfonamida (85 mg, 0.897 mmol), EDC (172 mg, 0.897 mmol), HOAt (98 mg, 0.718 mmol), y Et₃N (0.125 mL, 0.897 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, eluyente: DCM/MeOH al 10% en DCM = 100:0 a 0:100) para dar tert-butil éster del ácido [(R)-1-(3'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-metanosulfonilamino-3-oxo-propil]-carbámico (244 mg). Tiempo de retención de HPLC = 1.30 minutos (condición B); MS (m+1) = 467; ¹H RMN (400 Mz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (s, 9 H), 2.41-2.48 (m, 2 H), 2.70-2.78 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.99-4.11 (m, 1 H), 7.28 (d, 2 H, J = 8.34 Hz), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H, J = 7.83 Hz), 7.59-7.66 (m, 3 H), 7.69 (s, 1 H).
- 10
- 15

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 53-1:

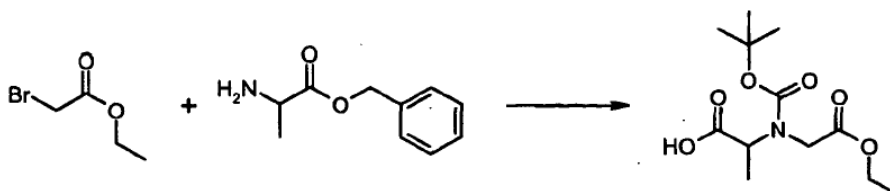
Ejemplo	Producto	Reactivo	HPLC-RT (condición)	MS (M+1)
Ejemplo 53-2			1.22 min. (condición B)	496
Ejemplo 53-3			1.33 min. (condición B)	544
Ejemplo 53-4		NH ₄ Cl	1.17 min. (condición B)	389

Intermediario 54-1: etil éster del ácido (R)-3-[2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propionilamino]-4-(3'-clorobifenil-4-il)-butírico



A una suspensión de sal de TFA del ácido 2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (197 mg, 0.714 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se agrega EDCI (219 mg, 1.142 mmol) y HOBT (164 mg, 1.071 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se agrega una solución de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (202 mg, 0.571 mmol) en THF y TEA (0.199 ml, 1.428 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente. HPLC en fase reversa [30 a 90% de ACN-H₂O (TFA al 0.1%) durante 10 minutos mediante columna de fenilo de X-Bridge] da el compuesto del título (290 mg, rendimiento del 71%). LCMS (condición B): 575 (M+1); tiempo de retención = 1.52 minutos.

Intermediario 54-2: ácido 2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico

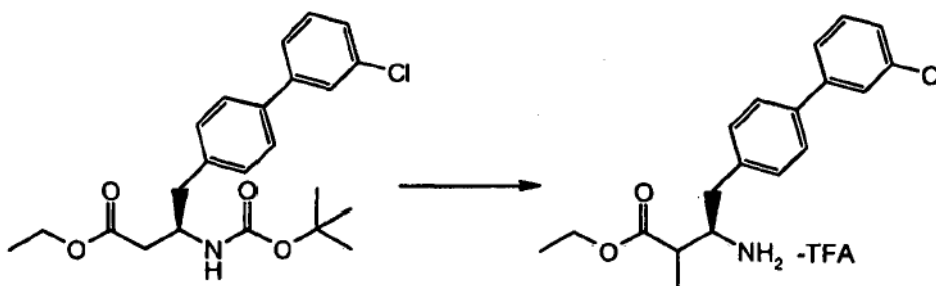


A una solución de H-DL-Ala-OBzl.p-tosilato (2.88 g, 8.20 mmol) en THF (80 ml) a temperatura ambiente se le agregó TEA (3.43 ml, 24.60 mmol) y seguido por bromoacetato de etilo (1.096 ml, 9.84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Había algunos sólidos de color blanco en la reacción. La mezcla de reacción se filtró del sólido blanco y se concentró para la purificación. La cromatografía instantánea (sílica gel, 2 a 4% EtOH/DCM) dio el compuesto del título como un aceite (1.7 g, rendimiento del 78%). LCMS (condición B): 266 (M+1); tiempo de retención = 0.70 min.

A continuación, a una solución de bencil éster del ácido 2-(etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico (1.7 g, 6.41 mmol) en DCM (80 ml) a 0°C se agregó BOC-anhídrido (2.232 ml, 9.61 mmol) y seguido por TEA (2.68 ml, 19.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. La cromatografía instantánea (sílica gel, 5 a 10% acetona/heptano) dio el compuesto del título como un aceite (1.66 g, rendimiento del 71%). LCMS (condición B): 366 (M+1); tiempo de retención = 1.13 min.

A continuación, una solución de bencil éster del ácido 2-(tert-butoxicarbonil-etoxicarbonilmetil-amino)-propiónico en EtOAc se hidrogenó bajo un balón de H₂ mediante catalizador de Pd/C al 10% húmedo, durante 1 hora. La reacción se filtró del catalizador y se concentró para dar el producto crudo para la siguiente reacción.

Intermediario 55: trifluoroacetato de etil éster del ácido (R)-3-Amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico



A una solución de etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-butírico (300 mg, 0.718 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se agrega LiHMDS/THF (1M) (1.579 ml, 1.579 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 50 minutos y luego a esta mezcla se agrega yodo de metilo (0.054 ml, 0.861 mmol) y la reacción se

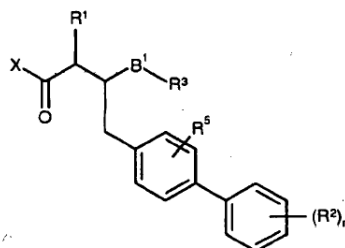
5 calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se detiene mediante NH_4Cl saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para dar el producto crudo. HPLC en fase inversa [20 a 90% ACN- H_2O (TFA al 0.1%) durante 10 minutos mediante Sunfire C18] dio etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico. LCMS (condición B): 432 (M+1); tiempo de retención = 1.55 min. A una solución de etil éster del ácido (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3'-clorobifenil)-4-il)-2-metil-butírico (240 mg, 0.556 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente, se agregó TFA (1.070 ml, 13.89 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se hace de modo que la mezcla se concentre para dar trifluoroacetato de etil éster del ácido (R)-3-amino-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-2-metil-butírico. LCMS (condición B): 332 (M+1); tiempo de retención = 1.00 min.

10

Puede verse 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 divulgadas aquí.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I':



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 R^1 es H, C_{1-7} alquilo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halógeno, -SH, -S- C_{1-7} alquilo o NR^aR^b ;

R^2 para cada ocurrencia, es independientemente C_{1-7} alquilo, halo, NO_2 , CN, C_{1-7} alcanoilamino, C_{3-7} cicloalquilo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halo- C_{1-7} alquilo, - NR^aR^b , C_{6-10} arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde R^a y R^b para cada ocurrencia son independientemente H o C_{1-7} alquilo;

R^3 es A^2-R^4 ;

10 R^4 es C_{6-10} arilo o un heteroarilo, el cual puede ser monocíclico o bicíclico, y el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, hidroxilo- C_{1-7} alquilo, nitro, - NR^aR^b , -C(O)- C_{1-7} alquilo, C(O)-O- C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alqueno, C_{6-10} arilo, heteroarilo, -NHSO₂- C_{1-7} alquilo y

15 bencilo; o R^4 es un heterociclilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de oxo, hidroxilo, hidroxilo- C_{1-7} alquilo, amino, C(O)-O- C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo, -NHSO₂- C_{1-7} alquilo y bencilo;

R^5 es H, halo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, halo, C_{1-7} alquilo o halo- C_{1-7} alquilo; y

X es OH, -O- C_{1-7} alquilo, - NR^aR^b , -NHS(O)₂- C_{1-7} alquilo, -NHS(O)₂-bencilo o -O- C_{6-10} arilo; en donde

20 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de C_{6-10} arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)N₂, C(O)NH- C_{1-6} alquilo, y

C(O)N(C_{1-6} alquilo)₂;

B^1 es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

y

A^2 es un enlace o un C_{1-7} alquileo lineal o ramificado; el cual está opcionalmente sustituido con uno o

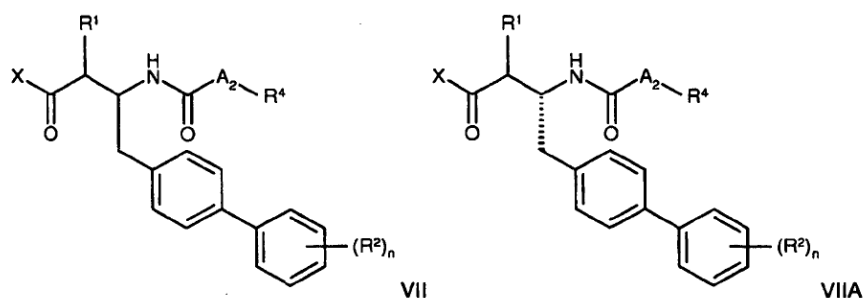
25 más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, C_{1-7} alcoxi, hidroxilo, O-Acetato y C_{3-7} cicloalquilo;

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

en donde cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 5-10 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y

30 cada heterociclilo es una unidad estructural monocíclica saturada o parcialmente saturada, pero no aromática que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y 1-5 heteroátomos, en donde cada heteroátomo de un heteroarilo o un heterociclilo es seleccionado independientemente de O, N y S..

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula VII o VIIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde A^2 es un enlace o CH_2 o CH_2-CH_2 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es H, R^2 es independientemente halo, C_{1-7} alcoxi, hidroxi, o halo- C_{1-7} alquilo, n es 0, 1 o 2 y X es OH o -O- C_{1-7} alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 1 o 2; R^2 es meta-cloro o metafluoro y el otro grupo opcional R^2 es halo, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, hidroxi y C_{1-7} alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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.

30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco, fallo cardíaco 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 auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa, infarto de miocardio (MI), fibrosis renal, enfermedad renal poliquística (PKD), hipertensión arterial pulmonar, fallo renal, edema cíclico, enfermedad de Ménière, hiperaldosteronismo, hipercalcemia, ascitis, glaucoma, trastornos menstruales, parto prematuro, preeclampsia, endometriosis, y trastornos de la reproducción, asma, apnea obstructiva del sueño, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, depresión, estado psicótico, demencia, confusión geriátrica, obesidad y trastornos gastrointestinales, curación de heridas, choque séptico, disfunción de la secreción de ácido gástrico, hiperreninemia, fibrosis quística, reestenosis, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, disfunción sexual masculina y femenina.