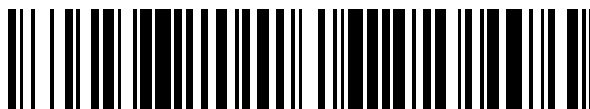


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 745**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 233/64	(2006.01) C07D 231/14	(2006.01)
C07D 233/68	(2006.01) A61K 45/00	(2006.01)
C07D 233/70	(2006.01) A61K 31/415	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) A61K 31/417	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/4196	(2006.01)
C07D 409/06	(2006.01) C07D 213/89	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01) C07D 233/90	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01) C07D 403/10	(2006.01)
A61K 31/4412	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2008** **E 08743204 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2146963**

54 Título: **Agentes antihipertensivos de doble acción**

30 Prioridad:

24.04.2007 US 925931 P

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

25.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALLEGRETTI, PAUL;
CHOI, SEOK-KI;
GENDRON, ROLAND;
FATHEREE, PAUL R.;
JENDZA, KEITH;
MCKINNELL, ROBERT MURRAY;
MCMURTRIE, DARREN y
OLSON, BROOKE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

ES 2 529 745 T3

DESCRIPCIÓN

Agentes antihipertensivos de doble acción

5 Antecedente de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de la angiotensina II tipo 1 (AT₁) y actividad de inhibición de neprilisina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, procesos e intermediarios para preparar tales compuestos, y encuentra una utilidad en los métodos de uso de tales compuestos para tratar enfermedades tales como la hipertensión.

15 Estado de la técnica

20 La meta de la terapia antihipertensiva es disminuir la presión sanguínea y evitar las complicaciones relacionadas con la hipertensión tales como infarto de miocardio, ictus, y enfermedad renal. Para los pacientes con hipertensión no complicada (es decir, sin factores de riesgo, daño de órganos diana, o enfermedad cardiovascular), se espera que la reducción de la presión sanguínea evitara el desarrollo de co-morbididades cardiovascular y renal, afecciones que se producen al mismo tiempo como afección primaria en el mismo paciente. Para los pacientes en los que existen factores de riesgo o co-morbididades, la diana terapéutica es enlentecer la progresión de la enfermedad co-mórbida y reducir la mortalidad.

25 En general, los médicos prescriben terapias farmacológicas para los pacientes en los que no se puede controlar adecuadamente la presión sanguínea por modificaciones dietéticas o de estilo de vida. Las clases terapéuticas que se utilizan comúnmente actúan para promover la diuresis, la inhibición adrenérgica, o la vasodilatación. A menudo se prescribe una combinación de fármacos, dependiendo de qué co-morbididades estén presentes.

30 Hay cinco clases de fármacos comunes para tratar la hipertensión: diuréticos, que incluyen tiazidas y diuréticos similares a la tiazida tales como hidroclorotiazida, diuréticos de bucle tales como furosemida, y diuréticos con pérdida de potasio tales como triamtereno; bloqueantes del receptor β_1 adrenérgico tales como succinato de metoprolol y carvedilol; bloqueantes del canal del calcio tales como amlodipina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tales como captopril, benazepril, enalapril, enalaprilato, lisinopril, quinapril, y ramipril; y antagonistas del receptor AT₁, también conocidos como bloqueantes del receptor de la angiotensina II tipo 1 (ARB), candesartan cilexetilo, eprosartan, irbesartan, losartán, olmesartán medoxomilo, telmisartán, y valsartán. También se administran combinaciones de estos fármacos, por ejemplo, un bloqueante del canal del calcio (amlodipina) y un inhibidor ECA (benazepril), o un diurético (hidroclorotiazida) y un inhibidor ECA (enalapril). Todos estos fármacos, cuando se utilizan apropiadamente, son eficaces en el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, se deberían mejorar más tanto la eficacia como la tolerancia en nuevos fármacos dirigidos contra la hipertensión. A pesar de la disponibilidad de muchas opciones de tratamiento, el reciente Seguimiento de examen de salud nacional y nutrición (NHANES) ha demostrado que solo en aproximadamente el 50% de los pacientes con hipertensión que se tratan alcanzan un control adecuado de la presión sanguínea.

45 Además, cada una de las clases más importantes de agentes antihipertensivos tiene algunas desventajas. Los diuréticos pueden afectar adversamente el metabolismo de lípidos y de glucosa, y se asocian con otros efectos secundarios, incluyendo hipotensión ortostática, hipocaliemia, e hiperuricemia. Los beta bloqueantes pueden producir fatiga, insomnio, e impotencia; y algunos beta bloqueantes también pueden producir la disminución del gasto cardíaco y bradicardia, que puede ser indeseable en ciertos grupos de pacientes. Los bloqueantes del canal del calcio se utilizan ampliamente pero es discutible el cómo estos fármacos reducen eficazmente casos cardíacos fatales y no fatales con respecto a otras clases de fármacos. Los inhibidores de la ECA pueden producir tos, y más raramente efectos secundarios que incluyen prurito, angioedema, hipercaliemia, e insuficiencia renal. Los antagonistas del receptor AT₁ son igual de eficaces que los inhibidores de la ECA pero sin la alta prevalencia de tos.

55 Los documentos EP 437.103, EP 505.954, US 5.616.599 y Bioorg. & Med. Chem. Lett. 3(10) 2043-2046 desvelan compuestos heterocíclicos que tienen actividad antagonista AT₁.

60 La neprilisina (endopeptidasa neutra, EC 3.4.24.11) (NEP), es una metalopeptidasa Zn²⁺ unida a la membrana endotelial que se encuentra en muchos tejidos, que incluyen cerebro, riñón, pulmones, tracto gastrointestinal, y sistema vascular periférico. La NEP es responsable de la degradación e inactivación de varios péptidos vasoactivos, tales como bradiquinina circulante y péptidos de angiotensina, así como péptidos natriuréticos, entre los que este último tiene varios efectos que incluyen la vasodilatación y la diuresis. Por lo tanto, la NEP tiene un papel importante en la homeostasis de la presión sanguínea. Los inhibidores de la NEP se han estudiado en cuanto a su potencial terapéutico e incluyen tirofán, candoxatril, y candoxatrilato. Además, unos compuestos se han designado también como que inhiben tanto la NEP como la ECA, e incluyen omapatrilato, gempatrilato, y sampatrilato. Denominados

como inhibidores de vasopectidasa, esta clase de compuestos se ha descrito en Robl et al. (1999) Exp. Opin. Ther. Patents 9(12): 1665-1677.

Puede existir una posibilidad de aumentar la eficacia antihipertensiva cuando se combina el antagonismo del receptor AT_1 y la inhibición de la NEP, como se evidencia en las combinaciones de antagonista del receptor AT_1 /inhibidor de la NEP descrita en los documentos WO 9213564 de Darrow et al (Schering Corporation); US20030144215 de Ksander et al.; Pu et al., Resumen presentado en el Congreso Cardiovascular Canadiense (octubre 2004); y Gardiner et al. (2006) JPET 319:340-348; y WO 2007/045663 (Novartis AG) de Glasspool et al.

Recientemente, el documento WO 2007/056546 (Novartis AG) de Feng et al., ha descrito un complejo de un antagonista del receptor AT_1 y un inhibidor de la NEP, en el que un compuesto antagonista del receptor AT_1 está unido no covalentemente a un compuesto inhibidor de la NEP, o en el que el compuesto antagonista se une al compuesto inhibidor por un catión.

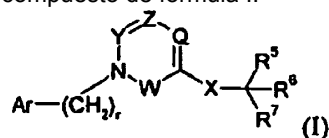
A pesar de los avances en la técnica, sigue existiendo una necesidad de una monoterapia altamente eficaz con múltiples mecanismos de acción que dé lugar a niveles controlados de la presión sanguínea que solo se puede conseguir actualmente con terapia de combinación. Por lo tanto, aunque se conocen varios agentes hipertensivos, y se administran en varias combinaciones, sería altamente deseable proporcionar compuestos que tuvieran tanto actividad antagonista del receptor AT_1 como actividad de inhibición de la NEP en la misma molécula. De los compuestos que poseen ambas actividades se espera que sean particularmente útiles como agentes terapéuticos ya que mostrarían una actividad antihipertensiva por medio de dos modos de acción independientes mientras que tienen propiedades farmacocinéticas de una sola molécula.

Además, de tales compuestos de acción doble se espera que tengan utilidad en el tratamiento de una variedad de otras enfermedades que se pueden tratar antagonizando el receptor AT_1 y/o inhibiendo la enzima NEP.

Sumario de la invención

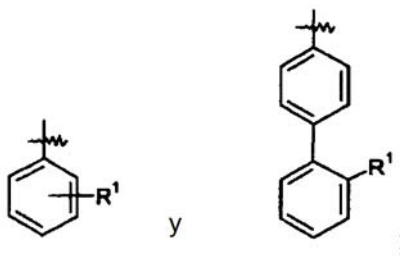
La presente invención proporciona nuevos compuestos en los que se ha encontrado que poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad inhibidora de la enzima neprilisina (NEP). En consecuencia, de los compuestos de la invención se espera que sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para tratar afecciones tales como la hipertensión y el fallo cardíaco.

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

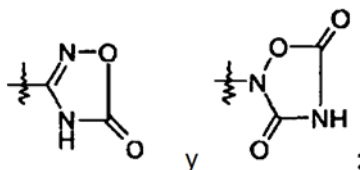


en la que: r es 1;

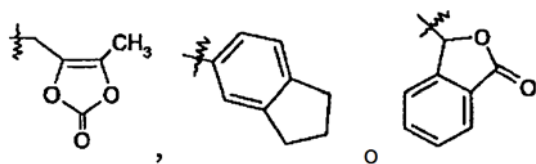
Ar se selecciona entre:



R^1 se selecciona entre $-COOR^{1a}$, $-NHSO_2R^{1b}$, $-SO_2NHR^{1d}$, $-SO_2OH$, $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$, $-P(O)(OH)_2$, $-CN$, $-O-CH(R^{1e})-COOH$, tetrazol-5-ilo,



R^{1a} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{1-7} , $-CH(alquil\ C_{1-4})OC(O)R^{1aa}$, -alquilenomorfolina C_{0-6} ,



R^{1aa} es -O-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , -NR^{1ab}R^{1ac}, o -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o se toman juntos como -(CH₂)₃₋₆; R^{1b} es R^{1c} o -NHC(O)R^{1c}; R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{0-6} -O-R^{1ca}, -alquilenilo C_{1-5} -NR^{1cb}R^{1cc}, -alquilenoarilo C_{0-4} o -alquilenoheteroarilo C_{0-4} ; R^{1ca} es H, -alquilo C_{1-6} , o -alquilenilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} , o se toman juntos como -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-N[C(O)CH₃](CH₂)₂; R^{1d} es H, R^{1c}, -C(O)R^{1c}, o -C(O)NHR^{1c}; R^{1c} es -alquilo C_{1-4} o arilo;

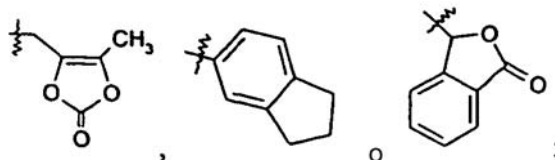
Y es -C(R³)-, Z es -N-, Q es -C(R²)- y W es un enlace; Y es -N-, Z es -C(R³)-, Q es -C(R²)- y W es un enlace; Y es -C(R³)-, Z es -N-, Q es -N- y W es un enlace; o Y es -C(R³)-, Z es -CH-, Q es -C(R²)- y W es -C(O)-;

R² se selecciona entre H, halo, -NO₂, -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -CN, -C(O)R^{2a}, -alquilenilo C_{0-3} -OR^{2b}, -alquilenilo C_{0-5} -NR^{2c}R^{2d}, -alquilenoarilo C_{0-3} y -alquilenoheteroarilo C_{0-3} ; donde R^{2a} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -OR^{2b} y -NR^{2c}R^{2d}; R^{2b} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilenoarilo C_{0-1} ; y R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-4} y -alquilenoarilo C_{0-1} ;

R³ se selecciona entre -alquilo C_{1-10} , -alquilenilo C_{2-10} , -alquilenilo C_{3-10} , -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{0-5} -NR^{3a}-alquilenilo C_{0-5} -R^{3b}, -alquilenilo C_{0-5} -O-alquilenilo C_{0-5} -R^{3b}, -alquilenilo C_{0-5} -alquilenilo C_{1-5} -R^{3b} y -alquilenoarilo C_{0-3} ; donde R^{3a} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} y -alquilenoarilo C_{0-3} ; y R^{3b} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-4} , -alquilenilo C_{2-4} y arilo;

X es -alquilenilo C_{1-12} , donde al menos un resto -CH₂- en el alquilenilo se reemplaza por un resto -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, donde R^{4a} se selecciona entre H, -OH y -alquilo C_{1-4} ;

R⁵ se selecciona entre -alquilenilo C_{0-3} -SR^{5a}, -alquilenilo C_{0-3} -C(O)NR^{5b}R^{5c}, -alquilenilo C_{0-3} -NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-alquilenilo C_{0-1} -P(O)(OR^{5e})₂, -alquilenilo C_{0-3} -P(O)OR^{5e}R^{5f}, -alquilenilo C_{0-2} -CHR^{5g}-COOH, -alquilenilo C_{0-3} -C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH, y -alquilenilo C_{0-3} -S-SR^{5j}; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}, R^{5aa} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{0-6} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenoarilo C_{0-6} , -alquilenoheteroarilo C_{0-6} , -alquilenomorfolina C_{0-6} , -alquilenopiperazina C_{0-6} -CH₃, -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, donde aa es una cadena lateral aminoácida, -2-pirrolidina, -alquilenilo C_{0-6} -OR^{5ab}, -O-alquilenoarilo C_{0-6} , -alquilenilo C_{1-2} -OC(O)-alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{1-2} -OC(O)-alquilenoarilo C_{0-6} , o -O-alquilenilo C_{1-2} -OC(O)-O-alquilo C_{1-6} ; R^{5ab} es independientemente H o -alquilo C_{1-6} ; R^{5b} es H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, -O-bencilo, -piridilo o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5ba} es H, -alquilo C_{1-6} , arilo, -OCH₂-arilo, -CH₂O-arilo o -NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4} ; R^{5c} es H, -alquilo C_{1-6} , o -C(O)-R^{5ca}, R^{5ca} es H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , arilo o heteroarilo; R^{5d} es H, -alquilo C_{1-4} , -alquilenoarilo C_{0-3} , -NR^{5da}R^{5db}, -CH₂SH o -O-alquilo C_{1-6} ; R^{5da} y R^{5db} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4} ; R^{5e} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , -CH(CH₃)-O-C(O)R^{5ea},



R^{5ea} es -O-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , -NR^{5eb}R^{5ec}, o -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R^{5eb} y R^{5ec} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-4} y -alquilenoarilo C_{1-3} , o se toman juntos como -(CH₂)₃₋₆; R^{5f} es H, -alquilo, -alquilenoarilo C_{0-3} , -alquilenilo C_{1-3} -NR^{5fa}R^{5fb}, o -alquilenilo C_{1-3} (aril)-alquilenilo C_{0-3} -NR^{5fa}R^{5fb}; R^{5fa} y R^{5fb} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4} ; R^{5g} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , o -CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃; R^{5h} es H o -alquilo C_{1-4} ; R⁵ⁱ es H, -alquilo C_{1-4} , o -alquilenoarilo C_{0-3} ; y R^{5j} es -alquilo C_{1-6} , arilo o -CH₂CH(NH₂)COOH;

R⁶ se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -CH₂O(CH₂)₂-O-CH₃, -alquilenilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{0-3} , -alquilenoheteroarilo C_{0-3} y -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} ; y

R⁷ es H o se toma junto con R⁶ para formar -cicloalquilo C_{3-8} ;

en la que: cada grupo -CH₂- en -(CH₂)_n- está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_{1-4} y flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R¹⁻³ y R⁵⁻⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{2-4} , -alquilenilo C_{2-4} , -CN, halo, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -S(O)-alquilo C_{1-6} , -S(O)-alquilo C_{1-4} , -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-6} y -N(alquil C_{1-6})₂, en la que cada alquilo, alquilenilo y alquilenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; cada átomo de carbono en X está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{4b} y un resto -CH₂- en X puede reemplazarse por un grupo seleccionado entre -cicloalquilenilo C_{4-8} , -CR^{4d}=CH- y -CH=CR^{4d}-; donde R^{4b} se selecciona entre -alquilenilo C_{0-5} -COOR^{4c}, -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{0-1} -CONH₂, -alquilenilo $C_{1-2}-OH, -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , 1H-indol-3-ilo, bencilo e hidroxibencilo, donde R^{4c} es H o -alquilo C_{1-4} ; y R^{4d} se selecciona entre -CH₂-tiofeno y fenilo; cada alquilo y cada arilo en R¹⁻³, R^{4a-4d}, y R⁵⁻⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.$

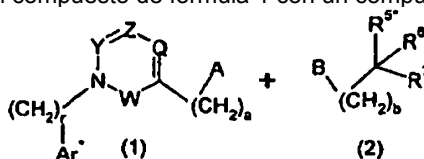
Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos tales como En consecuencia, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente terapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención pertenece a una combinación de principios activos, que comprenden un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico, El compuesto de la invención se puede formular junto o de forma separada del agente(s) adicional(es). Cuando se formulan por separado, se puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable con el agente(s) adicional(es). Por lo tanto, otro aspecto más de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo la combinación: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención es útil en un kit que contiene tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo en el que las primera y segunda composiciones son composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos de la invención poseen tanto actividad antagonista del receptor AT_1 como actividad de inhibición de la NEP, y se espera por lo tanto que sean útiles como agentes terapéuticos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata antagonizando el receptor AT_1 y/o inhibiendo la enzima NEP. Por lo tanto, la invención es útil en un método para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata antagonizando el receptor AT_1 y/o inhibiendo la enzima NEP, que comprende la administración a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La invención es útil además en un método de tratamiento de la hipertensión o fallo cardíaco, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, un método para antagonizar un receptor AT_1 en un mamífero que comprende la administración al mamífero de una cantidad que antagoniza el receptor AT_1 de un compuesto de la invención, y un método para inhibir la enzima NEP en un mamífero que comprende la administración al mamífero de una cantidad que inhibe la enzima NEP de un compuesto de la invención.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son de interés particular incluyen lo que muestran una constante de inhibición (pK_i) de unión a un receptor AT_1 mayor o igual de aproximadamente 5,0; en particular los que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 6,0; en una realización las que tienen una pK_i mayor o igual a aproximadamente 7,0; más particularmente los que tienen una K_i mayor o igual a aproximadamente 8,0; y en otra realización más, lo que tienen una pK_i en el intervalo de aproximadamente 8,0 - 10,0. Los compuestos de particular interés también incluyen lo que tienen una concentración inhibidora de la enzima NEP (pCI_{50}) mayor o igual a aproximadamente 5,0; en una realización los que tienen una pCI_{50} mayor o igual a aproximadamente 6,0; en particular los que tienen una pCI_{50} mayor o igual a aproximadamente 7,0; y más particularmente los que tienen una pCI_{50} en el intervalo de aproximadamente 7,0 - 10,0. Los compuestos de más interés incluyen lo que tienen una pK_i de unión a un receptor AT_1 mayor o igual a aproximadamente 7,5 y que tienen una pCI_{50} de enzima NEP mayor o igual a aproximadamente 7,0.

Ya que los compuestos de la invención poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la NEP, tales compuestos son útiles también como herramientas de investigación. En consecuencia, la invención es útil en un método para utilizar un compuesto de la invención como una herramienta de investigación, comprendiendo el método la realización de un ensayo biológico que utiliza un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención se pueden utilizar también para evaluar nuevos compuestos químicos. Por lo tanto otro uso de la invención es en un método de evaluación de un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo o bien antes, después o de manera concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos ejemplares incluyen un ensayo de unión al receptor AT_1 y un ensayo de inhibición de la enzima NEP. Otro uso más de la invención es en un método para estudiar un sistema biológico o muestra que comprende un receptor AT_1 , una enzima NEP, o ambos, comprendiendo el método: (a) poner en contacto el sistema biológico o muestra con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos producidos por el compuesto en el sistema biológico o muestra.

La invención también se refiere a procesos e intermedios útiles para preparar compuestos de la invención. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se refiere a un proceso de preparación de compuestos de la invención que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:

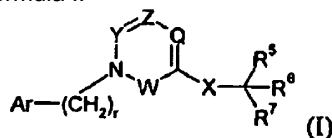


donde: A es $-NH_2$ y B es $-COOH$ o A es $-COOH$ y B es $-NH_2$; la suma de a y b está en el intervalo de 0 a 11; Ar^* representa $Ar-R^{1*}$, donde R^{1*} es R^1 o una forma protegida de R^1 ; y R^{5*} representa R^5 o una forma protegida de R^5 ; los átomos de carbono en los grupos $-(CH_2)_a$ y $-(CH_2)_b$ pueden estar sustituidos con uno o más grupos R^{4b} ; y un grupo $-CH_2-$ en el grupo $-(CH_2)_a$ o el grupo $-(CH_2)_b$ puede reemplazarse con $-cicloalquileo$ C_{4-8} , $-CR^{4d}=CH-$ o $-CH=CR^{4d}-$; y opcionalmente desproteger el producto cuando R^{1*} es una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} es una forma protegida de R^5 . Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I en forma de ácido o base libre con una base o ácido farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos, la invención se refiere a productos preparados mediante cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, así como intermedios novedosos usados en dicho proceso. En un aspecto de la invención, los intermedios novedosos tienen la fórmula VIII, IX o X.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento útil para tratar la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I:

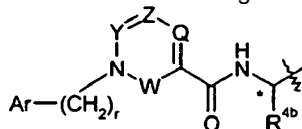


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

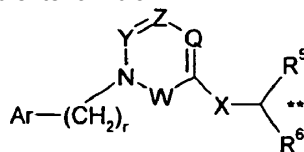
Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto de la invención" pretende incluir compuestos de fórmula I, así como las especies realizadas en las fórmulas II-VI. Además, los compuestos de la invención también pueden contener varios grupos básicos o ácidos (por ejemplo, grupos amino o carboxilo) y, por lo tanto, dichos compuestos pueden existir como una base libre, un ácido libre o en diversas formas salinas. Todas estas formas de sales se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, se incluyen solvatos de compuestos de fórmula I o sales de los mismos dentro del alcance de la invención. Finalmente, los compuestos de la invención también pueden existir como profármacos. Por consiguiente, los expertos en la técnica reconocerán que la referencia a un compuesto en el presente documento, por ejemplo, una referencia a un "compuesto de la invención", incluye la referencia a un compuesto de fórmula I, así como a sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de ese compuesto a menos que se indique otra cosa. Además, la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato y/o profármaco del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales y solvatos, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y por tanto pueden existir en varias formas estereoisoméricas. Cuando dichos centros quirales están presentes, la invención se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (enantiómeros o diastereómeros), mezclas enriquecidas con estereoisómeros, y similares, a menos que se indique otra cosa. Cuando se representa una estructura química sin ninguna estereoquímica, se entenderá que todos los estereoisómeros posibles se incluyen por dicha estructura. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "compuesto de fórmula I" pretende incluir todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De forma análoga, cuando se muestra o se nombra en el presente documento un estereoisómero particular, se entenderá por los expertos en la técnica que pueden estar presentes menores cantidades de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención a menos que se indique otra cosa, con la condición de que la utilidad de la composición como un conjunto no se elimine por la presencia de dichos otros isómeros. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse mediante numerosos métodos que se conocen bien en la técnica, incluyendo cromatografía quiral usando una fase quiral estacionaria adecuada o soporte, o convirtiéndolos químicamente en diastereómeros, separando los diastereómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, regenerando después los enantiómeros originales. Además, cuando sea aplicable, todos los isómeros cis-trans o E/Z (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales. Un posible centro quiral puede estar presente en la porción "X" del compuesto. Por ejemplo, existe un centro quiral en un átomo de carbono en el resto alquileo en X que está sustituido con un grupo R^{4b} , tal como $-alquilo$ C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. Este centro quiral está presente en el átomo de carbono indicado por el símbolo * en la siguiente fórmula parcial:



Otro posible centro quiral puede estar presente en el carbono en el grupo $-X-CR^5R^6$, cuando R^6 es un grupo tal como $-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo $-CH_2CH(CH_3)_2$, y R^7 es hidrógeno. Este centro quiral está presente en el átomo de carbono indicado por el símbolo ** en la siguiente fórmula:



En una realización de la invención, el átomo de carbono identificado por el símbolo * y/o ** tiene la configuración (R). En esta realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (R) en el átomo de carbono identificado por el símbolo * y/o ** o se enriquecen en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (R) en este átomo de carbono (o átomos). En otra realización, el átomo de carbono identificado por el símbolo * y/o ** tiene la configuración (S). En esta realización, los compuestos de fórmula I tienen la configuración (S) en el átomo de carbono identificado por el símbolo * y/o ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S) en este átomo de carbono. Se entenderá que un compuesto puede tener un centro quiral tanto en los átomos de carbono * como los átomos de carbono **. En tales casos, pueden existir cuatro diastereómeros posibles. En algunos casos, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, como agentes hipertensivos, puede ser deseable que el átomo de carbono identificado por el símbolo * y/o ** tenga una configuración (R) o (S) particular.

Los compuestos de la invención, así como aquellos compuestos usados en su síntesis, también pueden incluir compuestos marcados con isótopos, es decir, donde uno o más átomos se han enriquecido con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que predomina en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, incluyen, pero sin limitación, 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{11}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F .

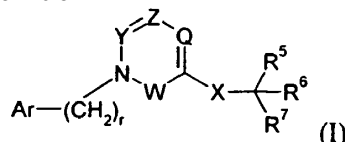
Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I poseen actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima NEP. Entre otras propiedades, se espera de tales compuestos que sean útiles como agentes terapéuticos para tratar enfermedades tales como la hipertensión. Se puede conseguir una doble terapia combinando la actividad doble en un único compuesto, es decir se pueden obtener la actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad de inhibición de la enzima NEP utilizando un único principio activo. Como las composiciones farmacéuticas que contienen un principio activo son típicamente más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos principios activos, tales composiciones de único componente proporcionan una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen dos principios activos. Además, también se ha descubierto que ciertos compuestos de la invención son selectivos para la inhibición del receptor AT_1 sobre el receptor de la angiotensina II tipo 2 (AT_2), una propiedad que puede tener ventajas terapéuticas.

La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos en el presente documento. Esta nomenclatura se ha obtenido usando el software AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, California).

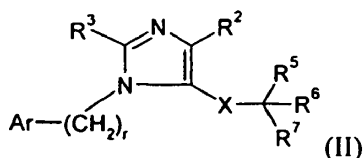
REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar adicionalmente dichos aspectos y realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de la invención. A este respecto, la representación de que se prefiere un valor o sustituyente particular no pretende en ningún modo excluir otros valores o sustituyentes de la invención, a menos que se indique otra cosa.

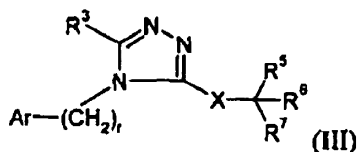
La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



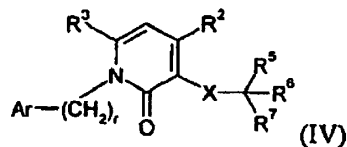
En una realización, Y representa $-C(R^3)-$, Z es $-N-$, Q es $-C(R^2)-$ y W es un enlace. Esta realización de fórmula I puede representarse por la fórmula II:



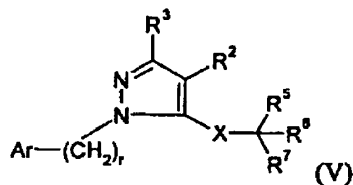
En otra realización, Y representa $-C(R^3)-$, Z es $-N-$, Q es $-N-$ y W es un enlace. Esta realización de fórmula I puede representarse por III:



- 5 En otra realización más, Y representa $-C(R^3)-$, Z es $-CH-$, Q es $-C(R^2)-$ y W es $-C(O)-$. Esta realización de fórmula I puede representarse por IV:



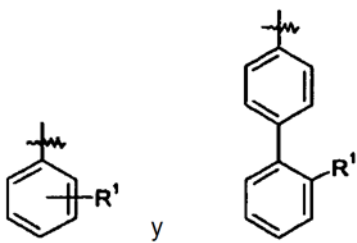
- 10 En otra realización más, Y representa $-N-$, Z es $-C(R^3)-$, Q es $-C(R^2)-$ y W es un enlace. Esta realización de fórmula I puede representarse por V:



- 15 En realizaciones particulares, Y representa $-C(R^3)-$, Z es $-N-$, Q es $-C(R^2)-$ y W es un enlace, o Y es $-C(R^3)-$, Z es $-N-$, Q es $-N-$ y W es un enlace.

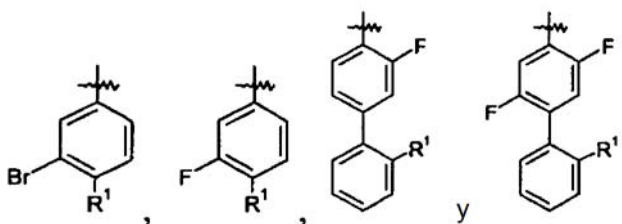
El valor para r es 1. El grupo $-CH_2-$ en el grupo $-(CH_2)_r$ puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-alquilo\ C_{1-4}$ (por ejemplo, $-CH_3$) y flúor. En una realización particular, el grupo $-(CH_2)_r$ está sin sustituir; en otra realización, el grupo $-CH_2-$ en $-(CH_2)_r$ está sustituido con un grupo $-alquilo\ C_{1-4}$.

- 20 Ar representa un grupo arilo seleccionado entre:



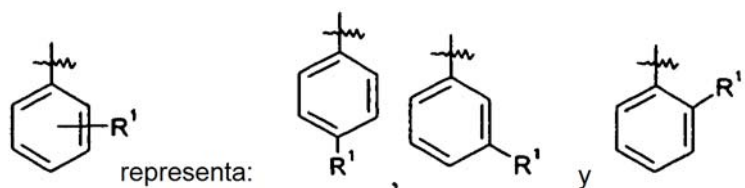
- 25 Cada anillo en el resto Ar puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-alqueno\ C_{2-4}$, $-alquino\ C_{2-4}$, $-CN$, halo, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-S(O)-alquilo\ C_{1-6}$, $-S(O)_2-alquilo\ C_{1-4}$, $-fenilo$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-alquilo\ C_{1-6}$ y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alqueno y alquino que se han mencionado anteriormente están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor.

- 30 En una realización particular, cada anillo en el resto Ar puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OH$, $-alquilo\ C_{1-4}$ (por ejemplo, $-CH_3$), halo (por ejemplo bromo, flúor, cloro y di-flúor), $-O-alquilo\ C_{1-4}$ (por ejemplo, $-OCH_3$) y $-fenilo$. Los restos Ar sustituidos ejemplares incluyen:

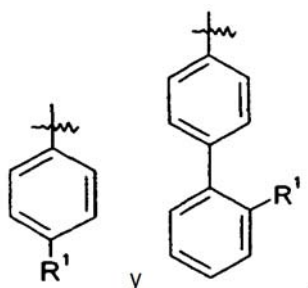


De particular interés es cuando Ar está sustituido con 1 o 2 átomos halo, particularmente átomos de flúor.

- 35 Se entenderá que:

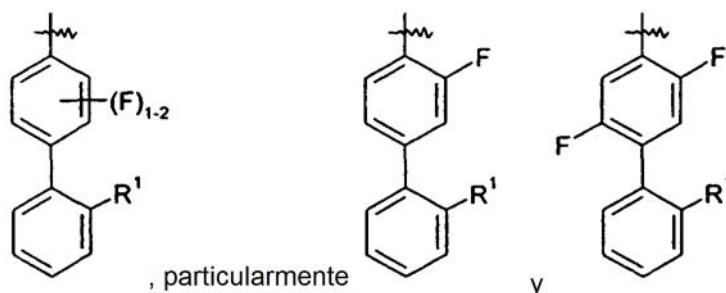


En una realización particular, Ar se selecciona entre:



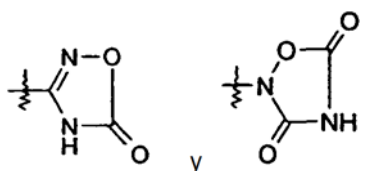
5

En otra realización particular, Ar es:

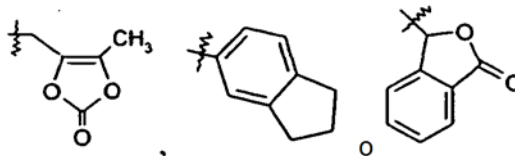


10

R^1 se selecciona entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O-CH(R}^{1e})\text{-COOH}$, tetrazol-5-ilo,



El resto R^{1a} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{OC(O)R}^{1aa}$, -alquilenomorfolina C_{0-6} ,



15

R^{1aa} es -O-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{NR}^{1ab}\text{R}^{1ac}$ o $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$. R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o se toman juntos como $-(\text{CH}_2)_{3-6}$.

20

El resto R^{1b} es R^{1c} o $-\text{NHC(O)R}^{1c}$. El grupo R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , -alquileno C_{0-6} -O- R^{1ca} , -alquileno C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$ o -alquilenoarilo C_{0-4} . El resto R^{1ca} es H, -alquilo C_{1-6} o -alquileno C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} . Los grupos R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} , o se toman juntos como $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{-N[C(O)CH}_3\text{]-(CH}_2)_2\text{-}$. El resto R^{1d} es H, R^{1c} , $-\text{C(O)R}^{1c}$ o $-\text{C(O)NHR}^{1c}$. El grupo R^{1e} es alquilo C_{1-4} o arilo.

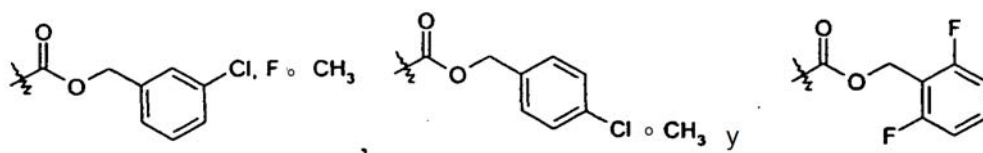
25

Cada alquilo y cada arilo en R^1 está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor. Además, el término "alquilo" pretende incluir grupos alquileno divalentes tales como los presentes en -alquilenoarilo C_{1-3} y -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , por ejemplo. Además, cada grupo arilo y heteroarilo que puede estar presente en R^1 , puede estar sustituido con 1 a 3 grupos -OH, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-4} , -alquino C_{2-4} , -CN, halo, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -S(O)-alquilo C_{1-6} , -S(O)₂-alquilo C_{1-4} , -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-6} o -N(alquilo C_{1-6})₂. Además, cada uno de los grupos

alquilo, alqueno y alquino que se han mencionado anteriormente puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Se entenderá que cuando se hace referencia a "cada grupo alquilo", "cada grupo arilo" y "cada grupo heteroarilo" en R^1 , las expresiones también incluyen cualquier grupo alquilo, arilo y heteroarilo que pueden estar presentes en los restos R^{1a} a R^{1c} .

En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es H. En otra realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es -alquilo C_{1-6} , ejemplos de los cuales incluyen $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_2\text{CF}_3$. Por lo tanto, los ejemplos de R^1 incluyen $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, y así sucesivamente.

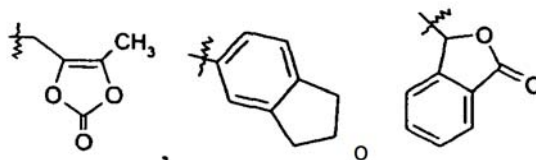
En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es -alquilenoarilo C_{1-3} , por ejemplo, un grupo bencilo, que puede estar sustituido, tal como clorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, -bencil- CH_3 , -bencil- CF_3 y -bencil-O- CF_3 . Por lo tanto, los ejemplos de R^1 incluyen: $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ -bencilo,



En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , ejemplos de los cuales incluyen - CH_2 -piridinilo. En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es -cicloalquilo C_{3-7} , ejemplos de los cuales incluyen ciclopentilo.

En otra realización R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es $-\text{CH}(\text{alquil } C_{1-4})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, donde R^{1aa} es -O-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{NR}^{1ab}\text{R}^{1ac}$ o $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$. R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o se toman juntos como $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$. Ejemplos de grupos -O-alquilo C_{1-6} incluyen -O- CH_2CH_3 y -O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Los grupos -O-cicloalquilo C_{3-7} ejemplares incluyen -O-ciclohexilo. Por lo tanto, los ejemplos de R^1 incluyen $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{O}-\text{ciclohexilo}$.

En una realización, R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$ y R^{1a} es -alquilenomorfolina C_{0-6} , ejemplos de los cuales incluyen $-(\text{CH}_2)_2$ -morfolina y $-(\text{CH}_2)_3$ -morfolina. En otra realización, R^{1a} es

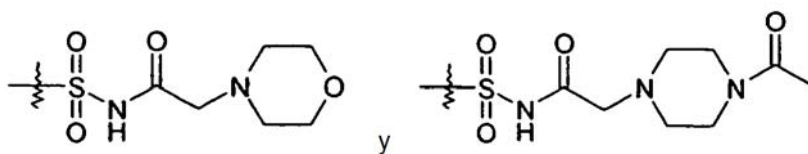


En una realización, R^1 es $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$ y R^{1b} es R^{1c} . El grupo R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , -alquileo C_{0-6} -O- R^{1ca} , -alquileo C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$, -alquilenoarilo C_{0-4} o -alquilenoheteroarilo C_{0-4} . El resto R^{1ca} es H, -alquilo C_{1-6} o -alquileo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} . Los grupos R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} , o se toman juntos como $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$. En una realización, R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , de tal forma que los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_3$ y el grupo sustituido con flúor, $-\text{NHSO}_2-\text{CF}_3$. En otra realización, R^{1c} es -alquilenoarilo C_{0-4} , de tal forma que los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{NHSO}_2$ -fenilo. En otra realización, R^{1c} es -alquilenoheteroarilo C_{0-4} , de tal forma que los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{NHSO}_2$ -4,5-dimetilisoxazol-3-ilo.

En otra realización, R^1 es $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$ y R^{1b} es $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1c}$, donde R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^1 es $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, R^{1b} es $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1c}$, y R^{1c} es -alquilo C_{1-6} o -alquilenoarilo C_{0-4} .

En una realización, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y R^{1d} es H. En otra realización, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y R^{1d} es R^{1c} , donde R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^{1c} es -alquilo C_{1-6} o -alquilenoarilo C_{0-4} . Cuando R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , los grupos R^1 ejemplares incluyen los grupos sustituidos con flúor $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$ y $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$.

En otra realización, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y R^{1d} es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1c}$, donde R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización de particular interés, R^{1c} es -alquilo C_{1-6} o -alquilenoarilo C_{0-4} . Cuando R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$. Cuando R^{1c} es -alquileo C_{0-6} -O- R^{1ca} y R^{1ca} es H, los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. Cuando R^{1c} es -alquileo C_{0-6} -O- R^{1ca} y R^{1ca} es -alquilo C_{1-6} , los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$. Cuando R^{1c} es -alquileo C_{0-6} -O- R^{1ac} y R^{1ac} es -alquileo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$. Cuando R^{1c} es -alquileo C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$, los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$. Otro ejemplo cuando R^{1c} es -alquileo C_{1-5} - $\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$ es donde el R^{1cb} y R^{1cc} se toman juntos como $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$. Dichos grupos ejemplares R^1 incluyen:



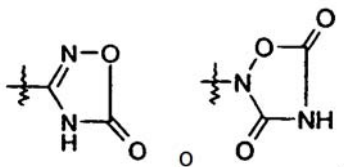
En otra realización, R^1 es $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$ y R^{1d} es $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$, donde R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^{1c} es -alquilo C_{1-6} o -alquilenoarilo C_{0-4} . Cuando R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$. Cuando R^{1c} es -alquilenoarilo C_{0-4} , los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -fenilo.

En otra realización, R^1 es $-\text{SO}_2\text{OH}$, y aún en otra realización, R^1 es $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. En otra realización más, R^1 es $-\text{CN}$.

En otra realización, R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{1c}$, donde R^{1c} se ha definido anteriormente. En una realización particular, R^{1c} es -alquilo C_{1-6} o -alquilenoarilo C_{0-4} . Cuando R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , los grupos R^1 ejemplares incluyen $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ sustituido con flúor.

En otra realización, R^1 es $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{1e})-\text{COOH}$, donde R^{1e} es -alquilo C_{1-4} o arilo. Ejemplos de dichos grupos R^1 incluyen, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ y $-\text{O}-\text{CH}(\text{fenil})-\text{COOH}$.

En una realización de particular interés, R^1 es tetrazol-5-ilo. En otra realización, R^1 es:



R^2 se selecciona entre H, halo, $-\text{NO}_2$, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2a}$, -alquilenilo C_{0-5} - OR^{2b} , -alquilenilo C_{0-5} - $\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$, -alquilenoarilo C_{0-3} y -alquilenoheteroarilo C_{0-3} . En una realización particular, R^2 se selecciona entre H, -alquilenilo C_{0-5} - OR^{2b} y halo; y en otra realización, R^2 se selecciona entre H y halo. En una realización, R^2 es halo, tal como cloro o flúor. En otra realización R^2 es -alquilo C_{1-6} tal como $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización R^2 es -alquilenoarilo C_{0-3} , tal como fenilo. En una realización, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2a}$. El sustituyente R^{2a} puede ser H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{OR}^{2b}$ o $-\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$. R^{2b} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilenoarilo C_{0-1} . Los grupos R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-4} y -alquilenoarilo C_{0-1} . En otra realización particular, R^2 es -alquilenilo C_{0-5} - OR^{2b} , más particularmente -alquilenilo C_{0-3} - OR^{2b} . En realizaciones ejemplares, y R^{2b} es H o -alquilo C_{1-6} , por ejemplo R^2 puede ser $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o $-\text{OCH}_3$.

Cada alquilo y cada arilo en R^2 está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor. Se entenderá que al referirse al "alquilo" en R^2 , el término incluye cualquier grupo alquilo que puede estar estante en los restos R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} . Además, el arilo y heteroarilo en R^2 , por ejemplo en -alquilenoarilo C_{0-3} o -alquilenoheteroarilo C_{0-3} , pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos $-\text{OH}$, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-4} , -alquinilo C_{2-4} , $-\text{CN}$, halo, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-4} , -fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo C_{1-6} o $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo que se ha mencionado anteriormente puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Se entenderá que al referirse al "arilo" o "heteroarilo" en R^2 , el término incluye cualquier grupo arilo y heteroarilo que pueda estar presente en los restos R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} .

R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-10} , -alquenilo C_{2-10} , -alquinilo C_{3-10} , -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{0-5} - NR^{3a} -alquilenilo C_{0-5} - R^{3b} , -alquilenilo C_{0-5} - O -alquilenilo C_{0-5} - R^{3b} , -alquilenilo C_{0-5} - S -alquilenilo C_{1-5} - R^{3b} y -alquilenoarilo C_{0-3} . El grupo R^{3a} es H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} o -alquilenoarilo C_{0-3} (por ejemplo, -alquilenoarilo C_{0-1} tal como fenilo y bencilo). El grupo R^{3b} es H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -alquenilo C_{2-4} , -alquinilo C_{2-4} o arilo (tal como fenilo).

Además, cada alquilo y cada arilo en R^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, donde el término "alquilo" pretende incluir grupos alquilenilo divalentes, tales como los presentes en -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} y -alquilenoarilo C_{0-3} , por ejemplo. Cada arilo en R^3 , por ejemplo en -alquilenoarilo C_{0-3} o arilo, puede estar sustituido con 1 a 3 grupos $-\text{OH}$, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-4} , -alquinilo C_{2-4} , $-\text{CN}$, halo, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-4} , -fenilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo C_{1-6} o $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquilenilo y alquinilo que se ha mencionado anteriormente puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Se entenderá que al referirse a "cada grupo alquilo" y "cada grupo arilo" en R^3 , los términos también incluyen cualquier grupo alquilo y arilo que pueda estar presente en los restos R^{3a} y R^{3b} .

En una realización, R^3 es -alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, tal como $-\text{CF}_3$. En otra realización, R^3 es -alquilo C_{2-7} ; y en otra realización más, R^3 es -alquilo C_{2-5} , cuyos ejemplos incluyen, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

- 5 En otra realización, R^3 es -alqueno C_{2-10} , tal como $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$. En otra realización más, R^3 es -alqueno C_{3-10} , tal como $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$.

- 10 En otra realización, R^3 es -alqueno C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} tal como -ciclopropilo, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, ciclopropilo, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-(\text{CH}_2)_2$ -ciclopropilo y $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo. En una realización particular, R^3 es -alqueno C_{0-1} -cicloalquilo C_{3-5} . En una realización, R^3 es -alqueno C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , tal como $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -ciclopropilo; y en otra realización, R^3 es -alqueno C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , tal como $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ -ciclopropilo.

- 15 En otra realización más, R^3 es -alqueno C_{0-5} - NR^{3a} -alqueno C_{0-5} - R^{3b} . En una realización particular, R^{3a} es H y R^{3b} es -alquilo C_{1-6} . Ejemplos de dichos grupos R^3 incluyen $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ y $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$.

- 20 En una realización, R^3 es -alqueno C_{0-5} -O-alqueno C_{0-5} - R^{3b} . En una realización particular, R^{3b} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} y arilo. Los ejemplos de dichos grupos R^3 incluyen $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, -O-fenilo y -O-bencilo. En otra realización, R^3 es -alqueno C_{0-5} -O-alqueno C_{0-5} - R^{3b} , donde R^{3b} es -alquilo C_{1-6} , y en otra realización, R^3 es -O-alquilo C_{1-5} .

- En otra realización, R^3 es -alqueno C_{0-5} -S-alqueno C_{1-5} - R^{3b} , y en una realización particular R^{3b} es H, tal como cuando R^3 es $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_3$. En otra realización, R^3 es -alquenoarilo C_{0-3} , tal como fenilo, bencilo y $-(\text{CH}_2)_2$ -fenilo.

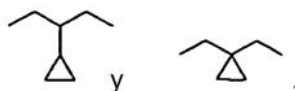
- 25 En una realización particular de interés, R^3 es -alquilo C_{1-10} o -alqueno C_{0-5} -O-alqueno C_{0-5} - R^{3b} , donde R^{3b} es H; y en una realización específica, R^3 se selecciona entre -alquilo C_{2-5} y -alqueno C_{1-5} -O-alqueno C_{1-5} -H.

- 30 X es -alqueno C_{1-12} , donde al menos un resto $-\text{CH}_2-$ en el alqueno se reemplaza por un resto $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$. Por lo tanto, X puede ser -alqueno C_{1-} , -alqueno C_{1-} , -alqueno C_{2-} , -alqueno C_{3-} , -alqueno C_{4-} , -alqueno C_{5-} , -alqueno C_{6-} , -alqueno C_{7-} , -alqueno C_{8-} , -alqueno C_{9-} , -alqueno C_{10-} , -alqueno C_{11-} y -alqueno C_{12-} , estando reemplazado al menos un resto $-\text{CH}_2-$. R^{4a} se selecciona entre H, -OH y -alquilo C_{1-4} . En una realización, R^{4a} es H.

- 35 Cada átomo de carbono en el grupo -alqueno C_{1-12} puede estar sustituido con uno o más grupos R^{4b} . R^{4b} se selecciona entre -alqueno C_{0-5} - COOR^{4c} , -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{0-1} - CONH_2 , -alqueno C_{1-2} -OH, -alqueno C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , 1H-indol-3-ilo, bencilo e hidroxibencilo, donde R^{4c} es H o -alquilo C_{1-4} . En una realización, los átomos de carbono en -alqueno C_{1-12} están sin sustituir con grupos R^{4b} . En otra realización, 1 o 2 átomos de carbono están sustituidos con uno o dos grupos R^{4b} . En otra realización, un átomo de carbono está sustituido con un grupo R^{4b} . En una realización particular, R^{4b} es $-\text{COOH}$, bencilo, o -alquilo C_{1-6} , incluyendo grupos -alquilo C_{1-3} , tales como $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

- 45 Además, un resto $-\text{CH}_2-$ en X puede reemplazarse por un grupo seleccionado entre -cicloalqueno C_{4-8} , $-\text{CR}^{4d}=\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{CR}^{4d}-$. R^{4d} se selecciona entre $-\text{CH}_2$ -tiofeno y fenilo. En una realización, ninguno de los restos $-\text{CH}_2-$ se reemplaza de tal modo. En otra realización, un resto $-\text{CH}_2-$ se reemplaza por -cicloalqueno C_{4-8} , por ejemplo, ciclohexileno. En otra realización, un resto $-\text{CH}_2-$ se reemplaza por $-\text{CH}=\text{CR}^{4d}-$, donde R^{4d} es $-\text{CH}_2$ -tiofeno, tal como $-\text{CH}_2$ -tiofeno-2-ilo.

- 50 Cada alquilo y cada arilo en R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} , puede estar sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, y el término "alquilo" pretende incluir grupos alqueno divalentes, tales como el presente en -alqueno C_{0-5} - COOR^{4c} , por ejemplo. Se ha de apreciar que el grupo R^{4b} , -alqueno C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , pretende incluir un cicloalquilo C_{3-7} unido a la cadena X -alqueno C_{1-12} mediante un enlace, así como un cicloalquilo C_{3-7} que se une directamente a la cadena, como se ilustra a continuación:



- 55 En una realización, se reemplazan de uno a cuatro restos $-\text{CH}_2-$. En otra realización, se reemplaza un resto $-\text{CH}_2-$, cuyos ejemplos incluyen: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ y $-\text{CH}_2\text{-NHC}(\text{O})-$. En una realización, X es -alqueno C_{2-11} y 1, 2 o 3 restos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan por un resto $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$. En otra realización, X es -alqueno C_{2-5} , donde se reemplazan 1 o 2 restos $-\text{CH}_2-$. Cuando se reemplaza más de un resto $-\text{CH}_2-$ en alqueno C_{1-12} por un resto $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$, los restos reemplazados pueden ser contiguos o no contiguos. Los grupos X ejemplares incluyen los siguientes, que representan ejemplos en los que uno o más restos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan por restos $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$, ejemplos en los que los restos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan por un grupo seleccionado entre -
- 60

cicloalquileo C_{4-8-} , $-CR^{4d}=CH-$ y $-CH=CR^{4d}-$, así como ejemplos en los que los átomos de carbono en el grupo -alquileo C_{1-12-} están sustituidos con uno o más grupos R^{4b} .

alquileo C_1 con un resto $-CH_2-$ reemplazado:

- $C(O)NH-$
- $NHC(O)-$

alquileo C_2 con un resto $-CH_2-$ reemplazado:

- $CH_2-NHC(O)-$
- $C(O)NH-CH_2-$
- $CH_2-C(O)NH-$
- $CH[CH(CH_3)_2]-C(O)NH-$

alquileo C_2 con dos restos $-CH_2-$ reemplazados:

- $C(O)NH-NHC(O)-$
- $CH=C(-CH_2-2\text{-tiofeno})-C(O)NH-$

alquileo C_3 con un resto $-CH_2-$ reemplazado:

- $(CH_2)_2-NHC(O)-$
- $CH(CH_3)-CH_2-NHC(O)-$
- $CH[CH(CH_3)_2]-CH_2-NHC(O)-$
- $CH(COOH)-CH_2-NHC(O)-$
- $CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-$

alquileo C_3 con dos restos $-CH_2-$ reemplazados:

- $NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$

alquileo C_4 con un resto $-CH_2-$ reemplazado:

- $(CH_2)_3-NHC(O)-$
- $C(O)NH-CH_2-CH(COOH)-CH_2-$

alquileo C_4 con dos restos $-CH_2-$ reemplazados:

- $C(O)NH-CH(\text{bencil})-CH_2-NHC(O)-$
- $C(O)NH-CH(\text{bencil})-CH_2-C(O)NH-$
- $CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$

alquileo C_4 con tres restos $-CH_2-$ reemplazados:

- $CH_2-NHC(O)-\text{ciclohexileno}-NHC(O)-$
- $CH_2-N(OH)C(O)-\text{ciclohexileno}-NHC(O)-$

alquileo C_5 con dos restos $-CH_2-$ reemplazados:

- $CH_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-$
- $CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-$
- $C(O)NH-(CH_2)_2-C(O)N(OH)-CH_2-$
- $C(O)NH-(CH_2)_2-CH(COOH)-NHC(O)-$
- $CH(COOH)-CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$
- $(CH_2)_2-NHC(O)-\text{ciclohexileno}-NHC(O)-$

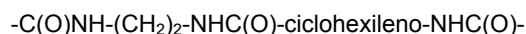
alquileo C_6 con dos restos $-CH_2-$ reemplazados:

- $C(O)NH-(CH_2)_4-NHC(O)-$
- $CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-CH(COOH)-NHC(O)-$
- $C(O)NH-(CH_2)_3-CH(COOH)-NHC(O)-$

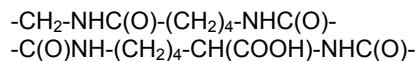
alquileo C_6 con tres restos $-CH_2-$ reemplazados:

- $C(O)NH-(CH_2)_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$

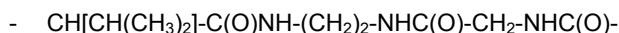
alquilenos C₆ con cuatro restos -CH₂- reemplazados:



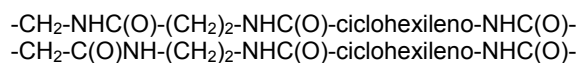
alquilenos C₇ con dos restos -CH₂- reemplazados:



alquilenos C₇ con tres restos -CH₂- reemplazados:



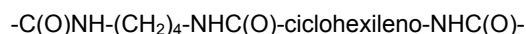
alquilenos C₇ con cuatro restos -CH₂- reemplazados:



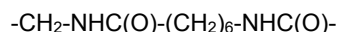
alquilenos C₈ con tres restos -CH₂- reemplazados:



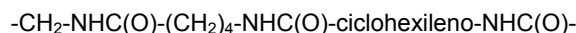
alquilenos C₈ con cuatro restos -CH₂- reemplazados:



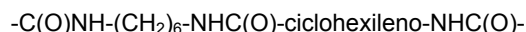
alquilenos C₉ con dos restos -CH₂- reemplazados:



alquilenos C₉ con cuatro restos -CH₂- reemplazados:



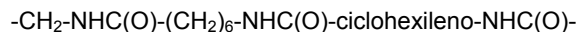
alquilenos C₁₀ con cuatro restos -CH₂- reemplazados:



alquilenos C₁₁ con tres restos reemplazados -CH₂-:



alquilenos C₁₁ con cuatro restos -CH₂- reemplazados:



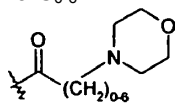
En una realización particular, X es -C(O)NH- o -CH₂-NHC(O)-.

R⁵ se selecciona entre -alquilenos C₀₋₃-SR^{5a}, -alquilenos C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}, -alquilenos C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-alquilenos C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, -alquilenos C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f}, -alquilenos C₀₋₂-CHR^{5g}-COOH, -alquilenos C₀₋₃-C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH, y -alquilenos C₀₋₃-S-SR^{5j}. Cada alquilo y cada arilo en R⁵ está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, donde el término "alquilo" pretende incluir grupos alquilenos divalentes tales como los presentes en -alquilenos C₀₋₃-SR^{5a} y -alquilenos C₀₋₃-P(O)OR^{5e}R^{5f}, por ejemplo. Cada arilo y heteroarilo en R⁵ puede estar sustituido con 1 a 3 grupos -OH, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₄, -alquino C₂₋₄, -CN, halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₄, -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₆ o -N(alquilo C₁₋₆)₂. Además, cada uno de los grupos alquilo, alqueno y alquino que se ha mencionado anteriormente puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Se entenderá que al referirse a "cada grupo alquilo", "cada grupo arilo" y "cada grupo heteroarilo" en R⁵, los términos también incluyen cualquier grupo alquilo, arilo y heteroarilo que pueda estar presente en los restos R^{5a-5j}, R^{5aa}, R^{5ab}, R^{5ba}, R^{5bb}, R^{5bc}, R^{5ca}, R^{5da}, R^{5db}, R^{5ea}, R^{5eb}, R^{5ec}, R^{5fa} y R^{5fb}.

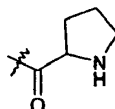
En una realización, R⁵ es -alquilenos C₀₋₃-SR^{5a}. R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}. El grupo R^{5aa} es -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₇, -alquilenos C₀₋₆, -alquilenoheteroarilo C₀₋₆, -alquilenomorfolina C₀₋₆, -alquilenopiperazina C₀₋₆-CH₃, -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, donde aa es una cadena lateral aminoácida, -2-pirrolidina, -alquilenos C₀₋₆-OR^{5ab}, -O-alquilenos C₀₋₆, -alquilenos C₁₋₂-OC(O)-alquilo C₀₋₆, -alquilenos C₁₋₂-OC(O)-alquilenos C₀₋₆, o -O-alquilenos C₁₋₂-OC(O)-alquilo C₁₋₆. El grupo R^{5ab} es H o -alquilo C₁₋₆. En una realización específica, R^{5a} es H, por ejemplo, R⁵

puede ser -SH o -CH₂SH. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquilo C₁₋₆. Los grupos -alquilo C₁₋₆ ejemplares incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ y -CH₂CH(CH₃)₂. Por lo tanto, los ejemplos de R⁵ incluyen -SC(O)CH₃, -CH₂SC(O)CH₃, -CH₂SC(O)CH₂CH₃, -CH₂SC(O)CH(CH₃)₂ y -CH₂SC(O)C(CH₃)₃, y -CH₂SC(O)CH₂CH(CH₃)₂. En una realización, R^{5a} se selecciona entre H y -C(O)-alquilo C₁₋₆.

En una realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquileo C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₇. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ ejemplares incluyen ciclopentilo y ciclohexilo. Por lo tanto, los ejemplos de R⁵ incluyen -CH₂SC(O)-ciclopentilo, -CH₂SC(O)-ciclohexilo y -CH₂SC(O)-CH₂-ciclopentilo. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquilenoarilo C₀₋₆. En una realización específica, el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, tales como -O-alquilo C₁₋₆. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo y -fenil-OCH₃. Por lo tanto, los ejemplos de R⁵ incluyen -CH₂SC(O)-fenilo y -CH₂SC(O)-fenil-OCH₃. En otra realización más, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquilenoheteroarilo C₀₋₆. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen furanilo, tienilo y piridinilo. Por lo tanto, los ejemplos de R⁵ incluyen: -CH₂SC(O)-2-piridina, -CH₂SC(O)-3-piridina y -CH₂SC(O)-4-piridina. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquilenomorfolina C₀₋₆:



más particularmente, -alquilenomorfolina C₁₋₃. Por lo tanto, los ejemplos de R⁵ incluyen -CH₂S-C(O)CH₂-morfolina y -CH₂S-C(O)(CH₂)₂-morfolina. En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquilenopiperazina C₀₋₆-CH₃. Por lo tanto, los ejemplos de R⁵ incluyen -CH₂S-C(O)(CH₂)₂-piperazina-CH₃. En una realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -CH[N(R^{5ab})₂]-aa, donde aa es una cadena lateral aminoácida. Por ejemplo, la cadena lateral aminoácida puede ser -CH(CH₃)₂, la cadena lateral valina. Por lo tanto, un ejemplo de R⁵ es -CH₂S-C(O)CH(NH₂)-CH(CH₃)₂. En otra realización más, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -2-pirrolidina:



Por lo tanto, un ejemplo de R⁵ es -CH₂S-C(O)-2-pirrolidina.

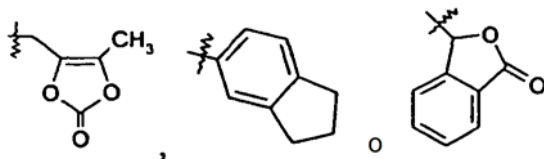
En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquileo C₀₋₆-OR^{5ab}. En una realización, R^{5ab} es H, de tal forma que R^{5a} es -C(O)-alquileo C₀₋₆-OH. En otra realización, R^{5ab} es -alquilo C₁₋₆, de tal forma que R^{5a} es -C(O)-alquileo C₀₋₆-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, R⁵ puede ser -CH₂SC(O)-O-CH₂CH₃.

En otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -O-alquilenoarilo C₀₋₆. En otra realización más, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquileo C₁₋₂-OC(O)-alquilo C₁₋₆ y en otra realización, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -alquileo C₁₋₂-OC(O)-alquilenoarilo C₀₋₆. En otra realización más, R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, donde R^{5aa} es -O-alquileo C₁₋₂-OC(O)-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, R⁵ puede ser -CH₂SC(O)OCH(CH₃)-OC(O)-O-CH(CH₃)₂.

En una realización, R⁵ es -alquileo C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}. El resto R^{5b} es H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, -O-bencilo, -piridilo o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}. R^{5ba} es H, -alquilo C₁₋₆, arilo, -OCH₂-arilo (por ejemplo, -OCH₂-fenilo), -CH₂O-arilo (por ejemplo, -CH₂O-fenilo), o -NR^{5bb}R^{5bc}. Los restos R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄. En una realización, R^{5b} es -OH u -OC(O)R^{5ba}, donde -R^{5ba} es -alquilo C₁₋₆. R^{5c} es H, -alquilo C₁₋₆, o -C(O)-R^{5ca}. R^{5ca} es H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo. En una realización particular, R^{5c} es H. En otra realización, R^{5b} es -OH y R^{5c} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser -C(O)NH(OH) o -CH₂C(O)NH(OH). En otra realización, R^{5b} es -OC(O)R^{5ba}, donde -R^{5ba} es -alquilo C₁₋₆, y R^{5c} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser -C(O)N[OC(O)CH₃]H o -C(O)N[OC(O)C(CH₃)₃]H. En aún otra realización, tanto R^{5b} como R^{5c} son H, por ejemplo, R⁵ puede ser -C(O)NH₂. En otra realización, R^{5b} es -CH₂COOH y R^{5c} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser -C(O)N(CH₂COOH)H. En otra realización más, R^{5b} es -OC(O)R^{5ba}, donde -R^{5ba} es -O-CH₂-arilo o -CH₂-O-arilo, por ejemplo, R^{5b} puede ser -OC(O)OCH₂-fenilo o -OC(O)CH₂-O-fenilo, y R^{5c} es H. Por lo tanto, los ejemplos de R⁵ incluyen -CH₂-C(O)NH[OC(O)OCH₂-fenilo] y -CH₂-C(O)N[OC(O)-CH₂-O-fenil]H. En otra realización, R^{5b} es -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}, donde R^{5bb} y R^{5bc} son ambos -alquilo C₁₋₄, por ejemplo, R^{5b} puede ser -O-C(S)N(CH₃)₂. En otra realización, R^{5b} es -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc} y R^{5c} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser -CH₂-C(O)N[OC(S)N(CH₃)₂]H.

En una realización, R⁵ es -alquileo C₀₋₃-NR^{5b}-C(O)R^{5d}. R^{5d} es H, -alquilo C₁₋₄, -alquilenoarilo C₀₋₃, -NR^{5da}R^{5db}, -CH₂SH o -O-alquilo C₁₋₆. Los restos R^{5da} y R^{5db} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄. En otra realización, R^{5b} es -OH y R^{5d} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser CH₂-N(OH)C(O)H. En otra realización, R^{5b} es -OH y R^{5d} es -alquilo C₁₋₄, por ejemplo, R⁵ puede ser CH₂-N(OH)C(O)CH₃. En otra realización, R^{5b} es H y R^{5d} es -CH₂SH, por ejemplo, R⁵ puede ser -NHC(O)CH₂SH o -CH₂NHC(O)-CH₂SH.

En otra realización más, R⁵ es -NH-alquileo C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂. El resto R^{5e} es H, -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₁₋₃, -alquilenoheteroarilo C₁₋₃, -cicloalquilo C₃₋₇, -CH(CH₃)-O-C(O)R^{5ea},



El grupo R^{5ea} es -O-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , -NR^{5eb}R^{5ec} o -CH(NH₂)CH₂COOCH₃. R^{5eb} y R^{5ec} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-4} y -alquilenoarilo C_{1-3} (por ejemplo, bencilo). R^{5cb} y R^{5ec} pueden también tomarse juntos para formar -(CH₂)₃₋₆-. En una realización, R^{5e} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser -NH-CH₂-P(O)(OH)₂.

En una realización, R⁵ es -alquileo C_{0-3} -P(O)OR^{5f}. El resto R^{5f} es H, -alquilo C_{1-4} , -alquilenoarilo C_{0-3} , -alquileo C_{1-3} -NR^{5fa}R^{5fb}, o -alquileo C_{1-3} (aril)-alquileo C_{0-3} -NR^{5fa}R^{5fb}. Los grupos R^{5fa} y R^{5fb} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-4} . En una realización, R^{5e} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser -alquileo C_{0-3} -P(O)(OH)R^{5f}.

En una realización, R⁵ es -alquileo C_{0-2} -CHR^{5g}-COOH. El resto R^{5g} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , o -CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃. En una realización, R^{5g} es -CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃, por ejemplo, R⁵ puede ser CH₂-C[CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃]H-COOH. En otra realización, R^{5g} es H, por ejemplo, R⁵ puede ser CH₂COOH.

En una realización, R⁵ es -alquileo C_{0-3} -C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH. El resto R^{5h} es H o -alquilo C_{1-4} . El resto R⁵ⁱ es H, -alquilo C_{1-4} o -alquilenoarilo C_{0-3} . En una realización, R^{5h} es H y R⁵ⁱ es -alquilenoarilo C_{0-3} , y el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, tales como -OH, por ejemplo, R⁵ puede ser C(O)NH-CH(CH₂-fenil-OH)(COOH).

En otra realización, R⁵ es -alquileo C_{0-3} -S-SR^{5j}, y R^{5j} se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , arilo y -CH₂CH(NH₂)COOH. Ejemplos de dichos grupos R⁵ incluyen -alquileo C_{0-3} -S-S-CH₃, -alquileo C_{0-3} -S-S-fenilo, y -alquileo C_{0-3} -S-S-CH₂CH(NH₂)-COOH.

R⁶ se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, -alquileo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{0-3} , -alquilenoheteroarilo C_{0-3} y -alquileo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} . En una realización particular, R⁶ se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{0-3} y -alquileo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} . Cada alquilo y cada arilo en R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor, donde el término "alquilo" pretende incluir grupos alquileo divalentes tales como los presentes en -alquileo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} y -alquileo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , por ejemplo. Además, cada arilo y heteroarilo en R⁶ puede estar sustituido con 1 a 3 grupos -OH, -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{2-4} , -alquiniilo C_{2-4} , -CN, halo, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -S(O)-alquilo C_{1-6} , -S(O)₂-alquilo C_{1-4} , -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-6} o -N(alquilo C_{1-6})₂. Además, cada uno de los grupos alquilo, alquilenilo y alquiniilo que se ha mencionado anteriormente puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de flúor.

En una realización, R⁶ es -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, o -(CH₂)₄CH₃. Como se ha apreciado anteriormente, cada alquilo en R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor. Ejemplos dichos grupos R⁶ sustituidos con flúor incluyen -(CH₂)₂CF₃ y -(CH₂)₃CF₃.

En otra realización, R⁶ es -CH₂O(CH₂)₂OCH₃. Aún en otra realización, R⁶ es -alquileo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , por ejemplo, -OCH₃ y -CH₂OCH₃.

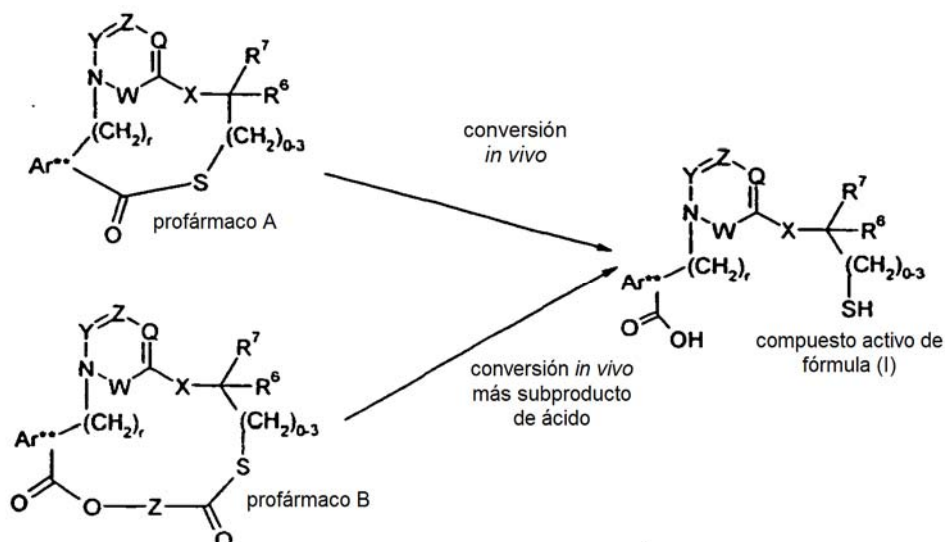
En una realización, R⁶ es -alquilenoarilo C_{0-3} , por ejemplo, fenilo, bencilo, -CH₂-bifenilo, -(CH₂)₂-fenilo y -CH₂-naftalen-1-ilo. El arilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes. Por lo tanto, otros ejemplos de R⁶ incluyen grupos mono-sustituidos, tales como, metilbencilo, clorobencilo, fluorobencilo, fluorofenilo, bromobencilo, yodobencilo, -bencil-CF₃, 2-trifluorometil-bencilo, -bencil-CN y -bencil-NO₂; y grupos di-sustituidos, tales como di-clorobencilo y di-fluorobencilo. Cada arilo también puede estar sustituido con 1 a 7 átomos de flúor. Por lo tanto, otros ejemplos de R⁶ incluyen penta-fluorobencilo.

En una realización, R⁶ es -alquilenoheteroarilo C_{0-3} , por ejemplo, -CH₂-piridilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo y -CH₂-tiofenilo. En otra realización, R⁶ es -alquileo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , por ejemplo, -CH₂-ciclopropilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopentilo, -ciclohexilo y -CH₂-ciclohexilo.

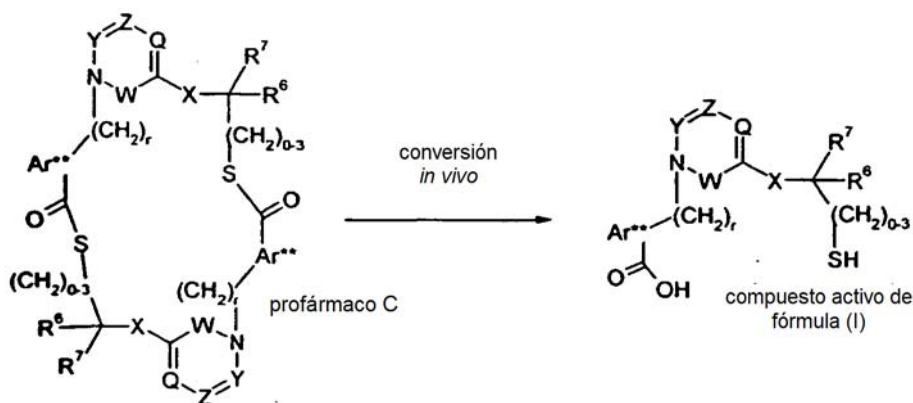
R⁷ es H o se toma junto con R⁶ para formar -cicloalquilo C_{3-8} . En una realización, R⁷ es H. En otra realización, R⁷ se toma junto con R⁶ para formar -cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclopentilo.

Una realización particular de la invención proporciona un compuesto activo de fórmula I en la que Ar^{**}-COOH representa Ar-R¹ y R⁵ es -alquileo C_{0-3} -SH. Un profármaco correspondiente (profármaco A) puede contener un enlace tioéster, que puede escindirse *in vivo* para formar los restos -COOH (R¹) y -alquileo C_{0-3} -SH (R⁵). Otro

profármaco correspondiente (profármaco B, donde Z es -alquileo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más restos tales como hidroxilo, fenilo, carboxilo, y así sucesivamente), contiene tanto un grupo éster como un grupo tioéster, que puede escindirse de forma análoga *in vivo*, pero que también libera un ácido fisiológicamente aceptable, tal como ácido α-hidroxi (Z es -CH₂-), ácido β-hidroxi (Z es -(CH₂)₂-), ácido (R)-2-hidroxipropiónico o ácido láctico (Z es -CH(CH₃)-), ácido (R)-hidroxifenilo acético o ácido mandélico (Z es -CH(fenil)-), ácido salicílico (Z es -fenileno-), ácido 2,3-dihidroxisuccínico o ácido tartárico (Z es -CH[CH(OH)(COOH)]-), ácido cítrico (Z es -C[CH₂COOH]₂-), ácidos hidroxi bis- y hidroxi-tris, y así sucesivamente.

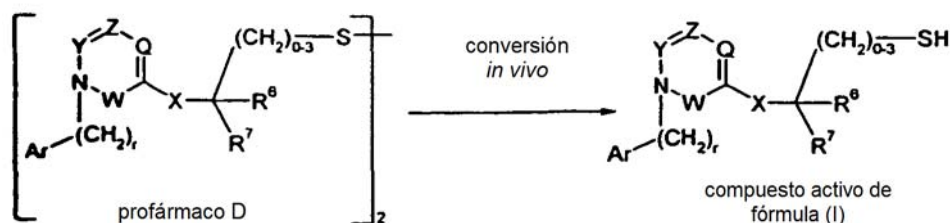


Aún otro profármaco correspondiente (profármaco C) es una forma de dímero del profármaco A, conteniendo de este modo dos enlaces tioéster, que pueden escindirse ambos *in vivo* para formar dos restos activos, conteniendo cada uno los restos -COOH (R¹) y -alquileo C₀₋₃-SH (R⁵).



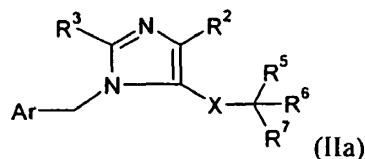
Se describen ejemplos del profármaco A y C en el Ejemplo 33.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto activo de fórmula I en la que R⁵ es -alquileo C₀₋₃-SH, y el profármaco (profármaco D) es una forma de dímero del compuesto:

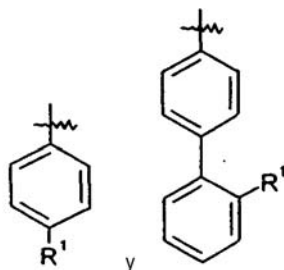


Un ejemplo del profármaco D es la forma de dímero del compuesto del Ejemplo 19(c). MS m/z: [M + H⁺] calc. para C₅₆H₆₆F₂N₆O₈S₂, 1053,44; observado 1053,6.

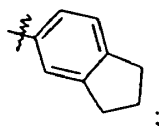
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie constituida en la fórmula IIa:



- 5 en la que Ar, R²⁻³, X, y R⁵⁻⁷ son como se define para la fórmula I; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, Ar se selecciona entre:



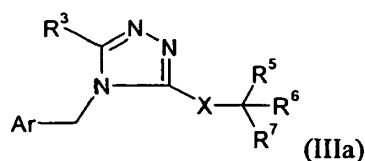
- 10 R¹ se selecciona entre -COOR^{1a}, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -O-CH(R^{1e})-COOH y tetrazol-5-ilo; donde R^{1a} es H, -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₁₋₃, -alquilenoheteroarilo C₁₋₃, -cicloalquilo C₃₋₇, -CH(alquil C₁₋₄)OC(O)R^{1aa}, o



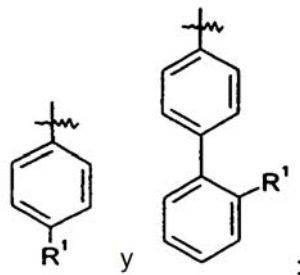
- 15 R^{1aa} es -O-alquilo C₁₋₆ o -O-cicloalquilo C₃₋₇; R^{1b} es R^{1c}; R^{1c} es -alquilo C₁₋₆ o -alquilenoarilo C₀₋₄; R^{1d} es H, -C(O)R^{1c}, o -C(O)NHR^{1c}; R^{1e} es -alquilo C₁₋₄; R² se selecciona entre H, halo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -alquileno C₀₋₅-OR^{2b}; donde R^{2b} se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆; R³ se selecciona entre -alquilo C₁₋₁₀ y -alquileno C₀₋₅-O-alquileno C₀₋₅-alquilo C₁₋₆; X es -alquileno C₁₋₁₁-, donde 1 a 4 restos -CH₂- en el alquileno se reemplazan por un resto -NR^{4a}-C(O)- o -C(O)-NR^{4a}-, donde R^{4a} se selecciona entre H y -OH; R⁵ se selecciona entre -alquileno C₀₋₃-SR^{5a}, -alquileno C₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5c}, -NH-alquileno C₀₋₁-P(O)(OR^{5e})₂, -alquileno C₀₋₂-CHR^{5g}-COOH y -alquileno C₀₋₃-C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH; R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₇, -alquilenoarilo C₀₋₆, o -alquilenomorfolina C₀₋₆; R^{5b} es H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5ba} es -OCH₂-arilo o -CH₂O-arilo; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente -alquilo C₁₋₄; R^{5c} es H; R^{5e} es H; R^{5g} es -CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃; R^{5h} es H; y R⁵ⁱ es -alquilenoarilo C₀₋₃; R⁶ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₀₋₃, -alquilenoheteroarilo C₀₋₃ y -alquileno C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇; y R⁷ es H o se toma junto con R⁶ para formar -ciclopentilo. En una realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R¹⁻³ y R⁵⁻⁶, cada átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R¹⁻³, R^{4a-4d}, y R⁵⁻⁶ están opcionalmente sustituidos como se define para la fórmula I. En otra realización más, cada anillo en Ar y cada arilo en R¹ y R⁵⁻⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₆, -CN, halo, -O-alquilo C₁₋₆ y -NO₂, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; cada átomo de carbono en X está opcionalmente sustituido con un grupo R^{4b} y un resto -CH₂- en X puede reemplazarse por un grupo seleccionado entre -cicloalquileno C₄₋₈-, -CR^{4d}=CH- y -CH=CR^{4d}-; donde R^{4b} es -alquileno C₀₋₅-COOR^{4c} o bencilo; R^{4c} es H; y R^{4d} es -CH₂-tiofeno; y cada alquilo y cada arilo en R¹ y R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor. En otra realización más, un anillo en Ar está sustituido con 1 o 2 átomos de flúor.

- 35 En una realización particular de compuestos de fórmula IIa, R¹ se selecciona entre -COOH, -CO(O)(alquilo C₁₋₆), -NHSO₂(alquilo C₁₋₆) y -SO₂NH[-C(O)(alquilo C₁₋₆)]; R² se selecciona entre H, halo, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -alquileno C₀₋₅-OH; R³ es -alquileno C₀₋₅-O-alquileno C₀₋₅-alquilo C₁₋₆; X es -alquileno C₁₋₁₁-, donde de 1 a 4 restos -CH₂- en el alquileno se reemplazan por -NHC(O)- o -C(O)NH-; R⁵ es -alquileno C₀₋₃-SR^{5a} o -alquileno C₀₋₃-C(O)NH(OH); R^{5a} es H o -C(O)-R^{5aa}; R^{5aa} es -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₀₋₆ o -alquilenomorfolina C₀₋₆; R⁶ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₀₋₃ y -alquileno C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇; y R⁷ es H. En una realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R¹ y R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos halo; y cada alquilo y cada arilo en R¹ y R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor. En otra realización más, un anillo en Ar está sustituido con 1 o 2 átomos de flúor. En una realización particular, X es -alquileno C₁₋₅-, y en otra realización, X se selecciona entre -C(O)NH- y -CH₂-NHC(O)-.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie constituida en la fórmula IIIa:

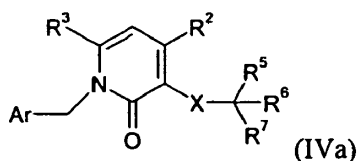


en la que Ar, R³, X, y R⁵⁻⁷ son como se define para la fórmula I; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, Ar se selecciona entre:

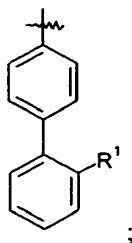


R¹ es -COOR^{1a}, donde R^{1a} es H o -alquilo C₁₋₆; R³ es -alquilo C₁₋₁₀; X es -CH₂-NHC(O)-; R⁵ se selecciona entre -alquileno C₀₋₃-SR^{5a} y -alquileno C₀₋₃-C(O)N(OH)H; R^{5a} es H o -C(O)alquilo C₁₋₆; R⁶ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆ y -alquilenoarilo C₀₋₃; y R⁷ es H. En una realización, cada anillo en Ar y el arilo en R⁶, el átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R¹, R³, y R⁵⁻⁶ están opcionalmente sustituidos como se define para la fórmula I.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie constituida en la fórmula IVa:

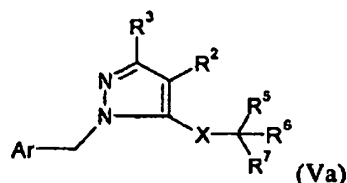


en la que Ar, R²⁻³, X y R⁵⁻⁷ son como se define para la fórmula I; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, Ar es:

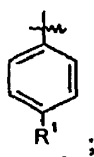


R¹ es -COOR^{1a}, donde R^{1a} es H o -alquilo C₁₋₆; R² es H; R³ es -alquilo C₁₋₁₀; X es -CH₂-NHC(O)-; R⁵ se selecciona entre -alquileno C₀₋₃-SR^{5a} y -alquileno C₀₋₃-C(O)N(OH)H; R^{5a} es H o -C(O)alquilo C₁₋₆; R⁶ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆ y -alquilenoarilo C₀₋₃; y R⁷ es H. En una realización, cada anillo en Ar y el arilo en R⁶, el átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R¹, R³, y R⁵⁻⁶ están opcionalmente sustituidos como se define para la fórmula I.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es la especie constituida en la fórmula Va:

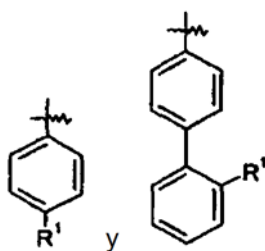


en la que Ar, R²⁻³, X, y R⁵⁻⁷ son como se define para la fórmula I; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, Ar es

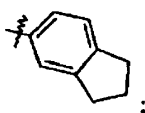


5 R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, donde R^{1a} es H o -alquilo C_{1-6} ; R^2 es H; R^3 es -alquilo C_{1-10} ; X es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; R^5 se selecciona entre -alquileo $\text{C}_{0-3}-\text{SR}^{5a}$ y -alquileo $\text{C}_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{H}$; R^{5a} es H o $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$; R^6 es -alquileoarilo C_{0-3} ; y R^7 es H. En una realización, el anillo en Ar y el arilo en R^6 , y cada alquilo y cada arilo en R^1 , R^3 , y R^{5-6} están opcionalmente sustituidos como se define para la fórmula I.

En otra realización particular, Ar se selecciona entre:



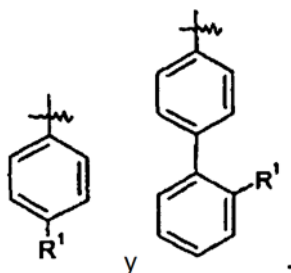
10 R^1 se selecciona entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{1c})-\text{COOH}$ y tetrazol-5-ilo; donde R^{1a} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquileoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, o



15 R^{1aa} es -O-alquilo C_{1-6} o -O-cicloalquilo C_{3-7} ; R^{1b} es R^{1c} ; R^{1c} es -alquilo C_{1-6} o -alquileoarilo C_{0-4} ; R^{1d} es H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1c}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$; R^{1e} es -alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona entre H, halo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquileo $\text{C}_{0-5}-\text{OR}^{2b}$, donde R^{2b} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} ; R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-10} y -alquileo $\text{C}_{0-5}-\text{O}-\text{alquileo } \text{C}_{0-5}-\text{R}^{3b}$; donde R^{3b} es -alquilo C_{1-6} ; X es -alquileo C_{1-11} , donde 1 a 4 restos $-\text{CH}_2-$ en el alquileo se reemplazan por un resto $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$, donde R^{4a} se selecciona entre H y $-\text{OH}$; R^5 se selecciona entre -alquileo $\text{C}_{0-3}-\text{SR}^{5a}$, -alquileo $\text{C}_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, $-\text{NH}-\text{alquileo } \text{C}_{0-1}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5e})_2$, -alquileo $\text{C}_{0-2}-\text{CHR}^{5g}-\text{COOH}$ y -alquileo $\text{C}_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5h}-\text{CHR}^{5i}-\text{COOH}$; R^{5a} es H o $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, R^{5aa} es -alquilo C_{1-6} , -alquileo C_{0-6} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquileoarilo C_{0-6} , o -alquilenomorfolina C_{0-6} ; R^{5b} es H, $-\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5ba}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, o $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$; R^{5ba} es $-\text{OCH}_2\text{-arilo}$ o $-\text{CH}_2\text{O-arilo}$; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente -alquilo C_{1-4} ; R^{5c} es H; R^{5e} es H; R^{5g} es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$; R^{5h} es H; y R^{5i} es -alquileoarilo C_{0-3} ; R^6 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -alquileoarilo C_{0-3} , -alquilenoheteroarilo C_{0-3} y -alquileo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} ; y R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar -cicloalquilo C_{3-8} . En una realización, cada anillo en Ar y cada arilo en R^{1-3} y R^{5-6} , cada átomo de carbono en X, y cada alquilo y cada arilo en R^{1-3} , R^{4a-4d} , y R^{5-6} están opcionalmente sustituidos como se define para la fórmula I. En otra realización más, cada anillo en Ar y cada arilo en R^1 y R^{5-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, halo, $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$ y $-\text{NO}_2$, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; cada átomo de carbono en X está opcionalmente sustituido con un grupo R^{4b} y un resto $-\text{CH}_2-$ en X puede reemplazarse por un grupo seleccionado entre -cicloalquileo C_{4-8} , $-\text{CR}^{4d}=\text{H}-$ y $-\text{CH}=\text{CR}^{4d}-$; donde R^{4b} es -alquileo $\text{C}_{0-5}-\text{COOR}^{4c}$ o bencilo; R^{4c} es H; y R^{4d} es $-\text{CH}_2\text{-tiofeno}$; y cada alquilo y cada arilo en R^1 y R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

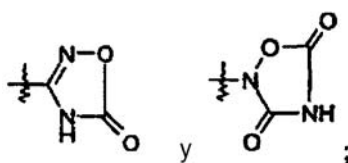
En otra realización particular, X se selecciona entre el grupo: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}=\text{C}(-\text{CH}_2-2\text{-tiofeno})-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{bencil})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{bencil})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_6-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; y $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_6-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$. En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

En una realización particular, Ar se selecciona entre:



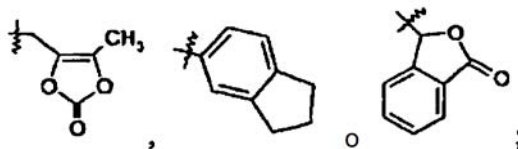
En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

- 5 En otra realización particular, R¹ se selecciona entre -COOH, -NHSO₂R¹ᵇ, -SO₂NHR¹ᵈ, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R¹ᵉ, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R¹ᵉ)-COOH, tetrazol-5-ilo,



donde R¹ᵇ, R¹ᶜ, R¹ᵈ, y R¹ᵉ, son como se define para la fórmula I. En una realización particular, R¹ se selecciona entre -COOR¹ᵃ, -SO₂NHR¹ᵈ y tetrazol-5-ilo. En otra realización, R¹ se selecciona entre -COOH, -SO₂NHC(O)-alquilo C₁-₆ y tetrazol-5-ilo. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

En una realización particular, R¹ es -COOR¹ᵃ, donde R¹ᵃ es -alquilo C₁-₆, -alquilenoarilo C₁-₃, -alquilenoheteroarilo C₁-₃, -cicloalquilo C₃-₇, -CH(alquil C₁-₄)OC(O)R¹ᵃᵃ, -alquilenomorfolina C₀-₆,

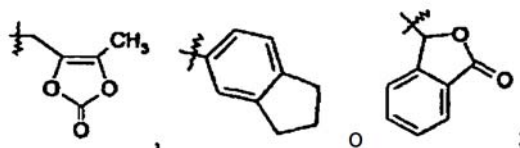


donde R¹ᵃᵃ es como se define para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como intermedios en los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. En una realización particular, R¹ es -COOR¹ᵃ y R¹ᵃ es -alquilo C₁-₆. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

En una realización particular, R¹ se selecciona entre -COOR¹ᵃ y tetrazol-5-ilo, donde R¹ᵃ es H o -alquilo C₁-₆. En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa o VII.

En una realización, R⁵ se selecciona entre -alquileno C₀-₃-SR⁵ᵃ, -alquileno C₀-₃-C(O)NR⁵ᵇR⁵ᶜ, y -alquileno C₀-₃-NR⁵ᵇ-C(O)R⁵ᵈ, -NH-alquileno C₀-₁-P(O)(OR⁵ᵉ)₂, -alquileno C₀-₃-P(O)OR⁵ᶜR⁵ᶠ, -alquileno C₀-₂-CHR⁵ᵍ-COOH, y -alquileno C₀-₃-C(O)NR⁵ᵇ-CHR⁵ᵇ-COOH; donde R⁵ᵃ es H, R⁵ᵇ es -OH, R⁵ᶜ es H, R⁵ᵈ es H, R⁵ᵉ es H; y R⁵ᶠ, R⁵ᵍ, R⁵ᵇ, R⁵ᵇ son como se define para la fórmula I. Más particularmente, en una realización, R⁵ se selecciona entre -alquileno C₀-₁-SH, -alquileno C₀-₁-C(O)-N(OH)H, y -alquileno C₀-₃-N(OH)-C(O)H. En otra realización, R⁵ se selecciona entre -alquileno C₀-₃-SR⁵ᵃ y -alquileno C₀-₃-C(O)NR⁵ᵇR⁵ᶜ, donde R⁵ᵃ es H; R⁵ᵇ es -OH. En una realización particular, R⁵ᶜ es H. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

En otra realización más, R⁵ se selecciona entre -alquileno C₀-₃-SR⁵ᵃ, -alquileno C₀-₃-C(O)NR⁵ᵇR⁵ᶜ, -alquileno C₀-₃-NR⁵ᵇ-C(O)R⁵ᵈ, -NH-alquileno C₀-₁-P(O)(OR⁵ᵉ)₂, -alquileno C₀-₃-P(O)OR⁵ᶜR⁵ᶠ, y -alquileno C₀-₃-S-SR⁵ᵇ, donde R⁵ᵃ es -C(O)-R⁵ᵃᵃ, R⁵ᵇ es H, -OC(O)R⁵ᵇᵃ, -CH₂COOH, -O-bencilo, -piridilo o -OC(S)NR⁵ᵇᵇR⁵ᵇᶜ; R⁵ᵉ es -alquilo C₁-₆, -alquilenoarilo C₁-₃, -alquilenoheteroarilo C₁-₃, -cicloalquilo C₃-₇, -CH(CH₃)-O-C(O)R⁵ᶜᵃ,

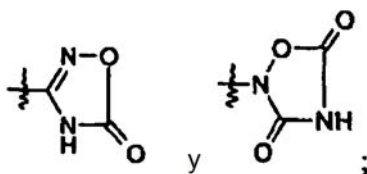


y donde R⁵ᵃᵃ, R⁵ᵇᵃ, R⁵ᵇᵇ, R⁵ᵇᶜ, R⁵ᶜ, R⁵ᵈ, R⁵ᵉᵃ, R⁵ᶠ, y R⁵ᵇ son como se define para la fórmula I. En un aspecto de la invención, estos compuestos pueden encontrar utilidad particular como profármacos o como intermedios en los

procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

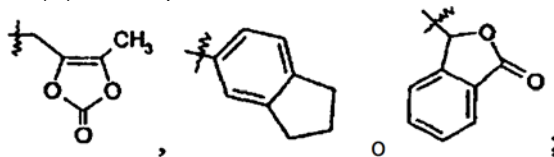
En una realización particular, R^5 se selecciona entre -alquileo $C_{0-3}-SR^{5a}$ y -alquileo $C_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5c}$; donde R^{5a} se selecciona entre H y -C(O)-alquilo C_{1-6} ; R^{5b} se selecciona entre H, -OH, y -OC(O)-alquilo C_{1-6} ; y R^{5c} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} . En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

En otra realización, R^1 se selecciona entre -COOR^{1a}, donde R^{1a} es H, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R^{1c})-COOH, tetrazol-5-ilo,

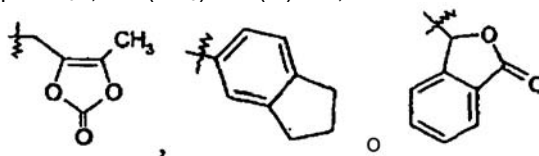


R^5 se selecciona entre -alquileo $C_{0-3}-SR^{5a}$, -alquileo $C_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5c}$ y -alquileo $C_{0-3}-NR^{5b}-C(O)R^{5d}$, -NH-alquileo $C_{0-1}-P(O)(OR^{5e})_2$, -alquileo $C_{0-3}-P(O)OR^{5e}R^{5f}$, -alquileo $C_{0-2}-CHR^{5g}-COOH$, y -alquileo $C_{0-3}-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$; R^{5a} es H, R^{5b} es -OH, R^{5c} es H, R^{5d} es H, R^{5e} es H; y R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^{5i} son como se define para la fórmula I. En una realización particular, R^1 se selecciona entre -COOH, -SO₂NHR^{1d} y tetrazol-5-ilo; y R^5 se selecciona entre -alquileo $C_{0-3}-SH$, y -alquileo $C_{0-3}-C(O)N(OH)H$. En otro aspecto, estas realizaciones tienen la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

En otra realización, R^1 es -COOR^{1a}, donde R^{1a} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , -CH(alquil C_{1-4})OC(O)R^{1aa}, -alquilenomorfolina C_{0-6} .

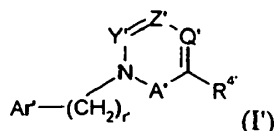


R^5 se selecciona entre -alquileo $C_{0-3}-SR^{5a}$, -alquileo $C_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5c}$, -alquileo $C_{0-3}-NR^{5b}-C(O)R^{5d}$, -NH-alquileo $C_{0-1}-P(O)(OR^{5e})_2$, -alquileo $C_{0-3}-P(O)OR^{5e}R^{5f}$ y -alquileo $C_{0-3}-S-SR^{5a}$, donde R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}, R^{5b} es H, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, -O-bencilo, -piridilo o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5c} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , -CH(CH₃)-O-C(O)R^{5ea},

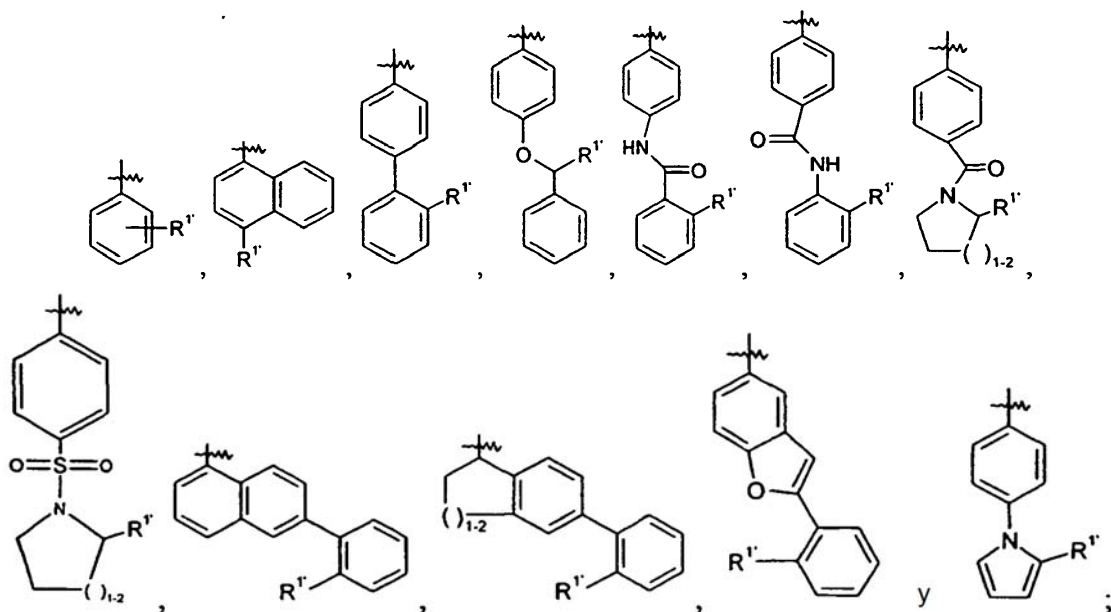


y donde R^{5aa} , R^{5ba} , R^{5bb} , R^{5bc} , R^{5c} , W^{5d} , R^{5ea} , R^{5f} y R^{5j} son como se define para la fórmula I. En otro aspecto, esta realización tiene la fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V o Va.

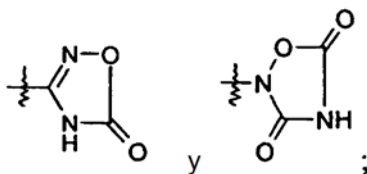
Un grupo particular de compuestos se desvela en la Solicitud de Provisional de Estados Unidos N° 60/925,931, presentada el 24 de abril de 2007. Este grupo incluye compuestos de fórmula (I'):



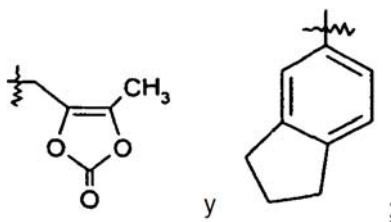
en la que: Y' es -C(R³)-, Z' es -N-, Q' es -C(R²)- y A' es un enlace; Y' es -N-, Z' es -C(R³)-, Q' es -C(R²)- y A' es un enlace; Y' es -C(R³)-, Z' es -N-, Q' es -N- y A' es un enlace; Y' es -C(R³)-, Z' es -CH-, Q' es -N- y A' es un enlace; o Y' es -C(R³)-, Z' es -CH-, Q' es -C(R²)- y A' es -C(O)-; r es 0, 1 o 2; Ar' es un grupo arilo seleccionado entre:



- 5 R' se selecciona entre $-COOR^{1a'}$, $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-NHSO_2$ -arilo, $-NHSO_2NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHSO_2NHC(O)$ -arilo, $-SO_2NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2NHC(O)$ -arilo, $-SO_2NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2NHC(O)NH$ -arilo, $-SO_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2NH$ -arilo, $-C(O)NH-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)NH-SO_2$ -arilo, $-P(O)(OH)_2$, $-CN$, $-OCH(CH_3)-COOH$, $-OCH(aril)-COOH$, tetrazol-5-ilo,



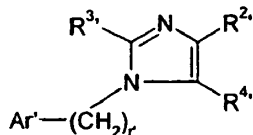
- 10 donde $R^{1a'}$ se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , bencilo, -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , cicloalquilo, $-CH(CH_3)OC(O)R^{1b}$,



- 15 $R^{1b'}$ se selecciona entre $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -cicloalquilo, $-NR^{1c'}R^{1d'}$, $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$; y $R^{1c'}$ y $R^{1d'}$ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o se toman juntos como $-(CH_2)_{3-6}$; R^2 se selecciona entre H, $-CH_2OH$, halo, $-NO_2$, -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , $-CN$, $-C(O)R^{2a'}$ y -alquilenoarilo C_{0-3} ; donde $R^{2a'}$ se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -alquilenilo C_{0-3} -fenilo, $-OR^{2b'}$ y $-NR^{2c'}R^{2d'}$; $R^{2b'}$ se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y bencilo; y $R^{2c'}$ y $R^{2d'}$ se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-4} , y -alquilenilo C_{0-1} -fenilo; R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-10} , -alquilenilo C_{2-10} , -alquilenilo C_{3-10} , -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_0-5NR^{3a'}(CH_2)_0-5R^{3b'}$, $-(CH_2)_0-5O(CH_2)_1-5R^{3b'}$, $-(CH_2)_1-5S(CH_2)_1-5R^{3b'}$ y -alquilenoarilo C_{0-3} ; donde $R^{3a'}$ se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilenilo C_{0-1} -fenilo; y $R^{3b'}$ se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -alquilenilo C_{2-4} , -alquilenilo C_{2-4} y fenilo; R^4 es $-X'-CR^5R^6R^7$; X' es alquilenilo C_{1-12} , donde al menos un resto $-CH_2-$ en el alquilenilo se reemplaza por un resto $-NR^{4a'}-C(O)-$ o $-C(O)-NR^{4a'}$, donde $R^{4a'}$ se selecciona entre H, $-OH$ y -alquilo C_{1-4} ; R^5 se selecciona entre -alquilenilo C_{0-3} - $SR^{5a'}$, -alquilenilo C_{0-3} - $C(O)NR^{5b'}R^{5c'}$, -alquilenilo C_{0-3} - $NR^{5b'}-C(O)R^{5d'}$, -alquilenilo C_{0-1} - $NHC(O)CH_2SH$, $-NH$ -alquilenilo C_{0-1} - $P(O)(OH)_2$, -alquilenilo C_{0-3} - $P(O)OH-R^{5e'}$, -alquilenilo C_{0-2} - $CHR^{5f'}-COOH$ y -alquilenilo C_{0-3} - $C(O)NR^{5g'}-CHR^{5h'}-COOH$; donde $R^{5a'}$ se selecciona entre H, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilenilo C_{0-6} -cicloalquilo C_{3-7} , $-C(O)$ -alquilenoarilo C_{0-6} y $-C(O)$ -alquilenoheteroarilo C_{0-6} ; $R^{5b'}$ se selecciona entre H, $-OH$, $-OC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-CH_2COOH$, $-O$ -bencilo, -piridilo, $-OC(O)OCH_2$ -fenilo, $-OC(O)CH_2O$ -fenilo, $-OC(O)N(CH_3)_2$ y $-OC(S)N(CH_3)_2$; $R^{5c'}$ se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} y $-C(O)-R^{5c''}$, donde $R^{5c''}$ se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , arilo y heteroarilo; $R^{5d'}$ se selecciona entre H, -alquilo C_{1-4} , -alquilenoarilo C_{0-3} , $-NR^{5d''}R^{5d''}$ y $-O-$

alquilo C₁₋₆, donde R^{5d} y R^{5d'} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄; R^{5e} se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₄, -alquilenoarilo C₀₋₃, -alquilenos C₁₋₃-NR^{5e'}R^{5e''}, y -alquilenos C₁₋₃(aril)-alquilenos C₀₋₃-NR^{5e'}R^{5e''}, donde R^{5e'} y R^{5e''} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄; R^{5f} se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₁₋₃ y -CH₂O-(CH₂)₂OCH₃; R^{5g} se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₄; y R^{5h} se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₄ y -alquilenoarilo C₀₋₃; R⁶ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, -alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₀₋₃, -alquilenoheteroarilo C₀₋₃ y -alquilenos C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇; y R⁷ es H o se toma junto con R⁶ para formar -cicloalquilo C₃₋₈; donde: cada grupo -CH₂- en -(CH₂)_r- está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₄ y flúor; cada alquilo y cada arilo en R^{1-4'} está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor; cada anillo en Ar' y cada arilo en R^{1-4'} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₂₋₄, -alquilenos C₂₋₄, -CN, halo, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -S(O)(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂, donde cada alquilo, alquilenos y alquilenos está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; y cada átomo de carbono en el resto alquilenos en X' está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{4b'} y un resto -CH₂- en X' puede reemplazarse con -cicloalquilenos C₄₋₈; donde R^{4b'} se selecciona entre -alquilenos C₀₋₅-COOH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₀₋₁-CONH₂, -alquilenos C₁₋₂-OH, -alquilenos C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇ y bencilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particular del compuesto de fórmula (I'), Y' representa -C(R^{3'})-, Z' es -N-, Q' es -C(R^{2'})- y A' es un enlace, que puede representarse como:



Además, los compuestos particulares de fórmula I que son de interés incluyen aquellos descritos en los Ejemplos a continuación, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DEFINICIONES

Al describir los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Además, como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen las formas plurales correspondientes, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivas y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo deseable. Por ejemplo, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse a un paciente sin causar efectos biológicos no deseables o interactuar de manera nociva con otros componentes de la composición. Dichos materiales farmacéuticamente aceptables han cumplido típicamente los estándares necesarios de evaluación toxicológica y fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como principios inactivos adecuados por la U.S. Food and Drug administration.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable para los mamíferos para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se entiende que las sales incluidas por la invención no es necesario que sean las sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de compuestos intermedios que no están diseñadas para su administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como una amina, piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico o tetrazol, pueden formarse zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc, y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bóricos, carbónicos, hidrohálidos (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítricos, fosfóricos, sulfámicos y sulfúricos. Las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxilos alifáticos (por ejemplo, ácidos cítricos, glucónicos, glicólicos, lácticos, lactobiónicos, málicos y tartáricos), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos acéticos, butíricos, fórmicos, propiónicos y trifluoroacéticos), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspárticos y glutámicos), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos

benzoicos, p-clorobenzoicos, difenilacéticos, gentísicos, hipúricos y trifenilacéticos), ácidos hidroxilos aromáticos (por ejemplo, ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbicos, dicarboxílicos (por ejemplo, ácidos fumáricos, maleicos, oxálicos y succínicos), ácidos glucorónicos, mandélicos, mícicos, nicotínicos, oróticos, pamoicos, pantoténicos, sulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónicos), ácido xinafoico y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" quiere decir un precursor inactivo (o significativamente menos activo) de un fármaco que se convierte en su forma activa en el cuerpo bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo, por procesos metabólicos normales. El término también pretende incluir ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula I que se pueden fabricar antes de un estado final desprotegido. Tales compuestos pueden no tener actividad farmacológica sobre AT₁ y/o NEP, pero se pueden administrar por vía oral o parenteral y luego metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos sobre AT₁ y/o NEP. Por lo tanto, todos los derivados protegidos y profármacos de los compuestos de fórmula I se incluyen dentro del ámbito de la invención. Los profármacos de los compuestos de fórmula I tienen un grupo carboxilo, sulfhidrido o hidroxilo libre se pueden sintetizar fácilmente por técnicas que se conocen bien en la técnica. Estos derivados profármacos se convierten luego por solvolisis o bajo condiciones fisiológicas para ser los compuestos con carboxilo, sulfhidrido y/o hidroxilo libres. Los profármacos ejemplares incluyen: ésteres que incluyen C₁₋₆ alquilésteres y aril- C₁₋₆ alquilésteres, ésteres carbonato, hemi-ésteres, ésteres fosfato, nitro ésteres, ésteres sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, azo-compuestos, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales, cetales, y disulfuros. En una realización los compuestos de fórmula I tiene un sulfhidrido libre o un carboxilo libre y el profármaco es un derivado éster.

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen un índice molar sustancialmente fijo de soluto y disolvente. Disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que tiene necesidad del mismo, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión sanguínea normal. Por otro lado, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que no es necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende un receptor AT₁, una "cantidad eficaz" puede ser la cantidad necesaria para antagonizar el receptor.

El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza en el presente documento significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como la hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye: (a) prevenir que ocurra la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o afección médica tal como estimulando o produciendo la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica tal como retrasando o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o afección médica; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente. Por ejemplo, la expresión "tratamiento de la hipertensión" incluiría la prevención de que ocurra hipertensión, la mejoría de la hipertensión, la supresión de la hipertensión, y el alivio de los síntomas de hipertensión (por ejemplo, bajando la presión sanguínea). El término "paciente" se pretende que incluya mamíferos, tales como seres humanos, que tengan necesidad de tratamiento o prevención de la enfermedad o que se están tratando actualmente para la prevención de la enfermedad o se están tratando para una enfermedad específica o afección médica. El término "paciente" también incluye sujetos de ensayo en los que se evalúan los compuestos de la invención o sujetos de ensayo que se van a utilizar en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos alquilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₆ y -alquilo C₁₋₁₀. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

Cuando se destina un número específico de átomos de carbono para un término particular usado en el presente documento, el número de átomos de carbono se muestra precediendo el término en subíndice. Por ejemplo, el término "-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "-cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

El término "alquilenos" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos alquilenos contienen típicamente de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilenos C₀₋₁-, -alquilenos C₀₋₂-, -alquilenos C₀₋₃-, -alquilenos C₀₋₅-, -alquilenos C₀₋₆-, -alquilenos C₁₋₂- y -alquilenos C₁₋₁₂-. Los grupos alquilenos representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo

("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y similares. Se entenderá que cuando el término alquileo incluye cero carbonos, tales como -alquileo C₀₋₁- o -alquileo C₀₋₅-, dichos términos pretenden incluir un enlace sencillo.

5 El término "alquiltio" se refiere a un grupo monovalente de la fórmula -S-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos alquiltio contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -S-alquilo C₁₋₄ y -S-alquilo C₁₋₆. Los grupos alquiltio representativos incluyen, a modo de ejemplo, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, *s*-butiltio y *t*-butiltio.

10 El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un, y típicamente 1, 2 o 3, dobles enlaces carbono-carbono. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos alquenilo típicamente contienen de 2 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquenilo C₂₋₄ y -alquenilo C₂₋₁₀. Los grupos alquenilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-but-2-enilo, *n*-hex-3-enilo y similares. El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo
15 divalente, e incluye grupos tales como -alquenileno C₂₋₃-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo monovalente de la fórmula -O-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos alcoxi contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -O-alquilo C₁₋₄ y -O-alquilo C₁₋₆. Los grupos alcoxi representativos
20 incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi, *t*-butoxi y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un, y típicamente 1, 2 o 3, triples enlaces carbono-carbono. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos alquinilo contienen típicamente de 2 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquinilo C₂₋₄ y
25 -alquinilo C₃₋₁₀. Los grupos alquinilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etinilo, *n*-propinilo, *n*-but-2-inilo, *n*-hex-3-inilo y similares. El término "alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo divalente e incluye grupos tales como -alquinileno C₂₋₃.

Con frecuencia los residuos aminoácidos se designan como -C(O)-CHR-NH-, donde se hace referencia al resto R como la "cadena lateral aminoácida". Por lo tanto, para la valina de aminoácido, HO-C(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂, la
30 cadena lateral es -CH(CH₃)₂. La expresión "cadena lateral aminoácida" pretende incluir cadenas laterales de los veinte aminoácidos de origen natural más comunes: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina y valina. De interés particular son las cadenas laterales de aminoácidos no polares, tales como
35 isoleucina, leucina y valina.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados. Los sistemas anulares condensados incluyen aquellos que están totalmente insaturados (por ejemplo, naftaleno), así como aquellos que están parcialmente insaturados (por ejemplo, 1,2,3,4-
40 tetrahidronaftaleno). A menos que se defina otra cosa, dichos grupos arilo contienen típicamente de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo y naftaleno-1-ilo, naftaleno-2-ilo, y similares. El término "arileno" se refiere a un grupo arilo divalente, tal como fenileno.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos cicloalquilo contienen típicamente de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C₃₋₅, -cicloalquilo C₃₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₇. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "cicloalquileno" se refiere a un grupo arilo divalente, tal como -cicloalquileno C₄₋₈.

50 El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente que tiene un único anillo o dos anillos condensados y que contiene en el anillo o los anillos al menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3) seleccionado
55 entre nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina otra cosa, dichos grupos heteroarilo contienen típicamente de 5 a 10 átomos totales en el anillo e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo C₂₋₉. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, donde el punto de unión está
60 en cualquier átomo del anillo de carbono o nitrógeno disponible.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o puede estar sustituido una o varias veces, tal como de 1 a 3 veces o de 1 a 5 veces. Por ejemplo, un grupo alquilo que está "opcionalmente sustituido" con 1 a 5 átomos de flúor, puede estar sin sustituir, o puede contener 1, 2, 3, 4 o 5
65 átomos de flúor.

La expresión "derivados protegidos del mismo" se refiere a un derivado del compuesto especificado en el que uno o más grupos funcionales del compuesto están protegidos o bloqueados contra reacciones no deseadas con un grupo protector o de bloqueo. Los grupos funcionales que pueden protegerse incluyen, a modo de ejemplo, grupos carboxi, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Los grupos protectores representativos para grupos carboxi incluyen ésteres (tal como un *p*-metoxibencil éster), amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos (tal como *t*-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para grupos carbonilo, acetales y cetales; y similares. Dichos grupos protectores se conocen bien por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y referencias citadas en ese documento.

Se entiende que todos los demás términos usados en el presente documento tienen su significado habitual como se apreciará por los expertos en la técnica a la que pertenecen.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos descritos en los Ejemplos, o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida que se conocen por los expertos en la técnica. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entenderá que pueden prepararse de forma similar otras realizaciones de la invención usando los mismos métodos o similares o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de las reacciones, tiempos, proporción en mol de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Mientras que las condiciones de reacción óptimas variarán típicamente dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactantes particulares, disolventes y cantidades usadas, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como se apreciará por los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales o desearse para impedir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de dichos grupos funcionales son bien conocidos en la técnica. Si se desea, pueden usarse grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y referencias citadas en ese documento. Más específicamente, se usan las siguientes abreviaturas y reactivos en los esquemas presentados a continuación:

P¹ representa un "grupo protector amino", una expresión usada en el presente documento para referirse a un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero sin limitación, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), y similares. Se usan técnicas de desprotección convencionales para retirar el grupo P¹. Por ejemplo, la desprotección de un grupo N-BOC puede implicar reactivos, tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, mientras que un grupo Cbz puede eliminarse empleando condiciones de hidrogenación catalítica, tales como H₂ (1 atm), Pd al 10%/C en un disolvente alcohólico.

P² representa un "grupo protector carboxi", una expresión usada en el presente documento para referirse a un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un grupo carboxi. Los grupos protectores carboxi representativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), difenilmetilo (benzhidrido, DPM) y similares. Se usan técnicas de desprotección y reactivos convencionales para retirar el grupo P², y pueden variar dependiendo del grupo que se use. Por ejemplo, se usa comúnmente NaOH cuando P² es metilo, se usa comúnmente un ácido tal como TFA o HCl cuando P² es *t*-butilo, y puede usarse una condición de hidrogenación catalítica tal como H₂ (1 atm) y Pd al 10%/C en un disolvente alcohólico ("H₂/Pd/C") cuando P² es bencilo.

P³ representa un "grupo protector tiol", una expresión usada en el presente documento para referirse a un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un grupo tiol. Los grupos protectores tiol representativos incluyen, pero sin limitación, éteres, ésteres, tales como -C(O)CH₃, y similares. Pueden usarse técnicas de desprotección y reactivos convencionales, tales as NaOH, alquilaminas primarias e hidrazina, para retirar el grupo P³.

P⁴ representa un "grupo protector tetrazol", una expresión usada en el presente documento para referirse a un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un grupo tetrazol. Los grupos protectores tetrazol representativos incluyen, pero sin limitación tritilo y difenilmetilo. Pueden usarse técnicas de desprotección y reactivos convencionales, tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano para retirar el grupo P⁴.

P⁵ representa un "grupo protector hidroxilo", una expresión que se usa en el presente documento para referirse a un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, alquilos C₁₋₆, grupos sililo que incluyen grupos trialkilsililo C₁₋₆, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) y *tert*-butildimetilsililo (TBDMS); ésteres (grupos acilo) que incluyen grupos alcanilo C₁₋₆, tales como formilo, acetilo y pivaloilo, y grupos acilo aromáticos, tales como benzoilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); y similares. Se usan técnicas de desprotección y reactivos convencionales para retirar el grupo P⁵, y pueden variar dependiendo del grupo que se use. Por ejemplo, se usa comúnmente H₂/Pd/C cuando P⁵ es bencilo, mientras que se usa comúnmente NaOH cuando P⁵ es un grupo acilo.

P⁶ representa un "grupo protector sulfonamida", una expresión que se usa en el presente documento para referirse a un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un grupo sulfonamida. Los grupos protectores sulfonamida representativos incluyen, pero sin limitación, grupos *t*-butilo y acilo. Los grupos acilo ejemplares incluyen grupos acilo inferiores alifáticos tales como los grupos formilo, acetilo, fenilacetilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo, y grupos acilo aromáticos, tales como benzoilo y 4-acetoxibenzoilo. Se usan técnicas de desprotección y reactivos convencionales para retirar el grupo P⁶, y pueden variar dependiendo del grupo que se use. Por ejemplo, se usa comúnmente HCl cuando P⁶ es *t*-butilo, mientras que se usa comúnmente NaOH cuando P⁶ es un grupo acilo.

P⁷ representa un "grupo protector fosfato o un grupo protector fosfinato", una expresión usada en el presente documento para referirse a un grupo protector adecuado para impedir reacciones no deseadas en un grupo fosfato o fosfinato. Los grupos protectores fosfato y fosfinato representativos incluyen, pero sin limitación, alquilos C₁₋₄, arilo (por ejemplo, fenilo) y arilos sustituidos (por ejemplo, clorofenilo y metilfenilo). El grupo protegido puede representarse por -P(O)(OR)₂, donde R es un grupo, tal como un alquilo C₁₋₆ o fenilo. Se usan técnicas de desprotección y reactivos convencionales, tales como TMS-I/2,6-lutidina y H₂/Pd/C para retirar el grupo P⁷, tal como etilo y bencilo, respectivamente.

Además, L se usa para designar un "grupo saliente", una expresión usada en el presente documento para referirse a un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustituido, tal como una reacción de sustitución nucleófila. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, triflato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

Las bases adecuadas para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato sódico, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), hidróxido sódico, hidróxido potásico, *t*-butoxido potásico e hidruros metálicos.

Los diluyentes o disolventes inertes adecuados para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua, y similares.

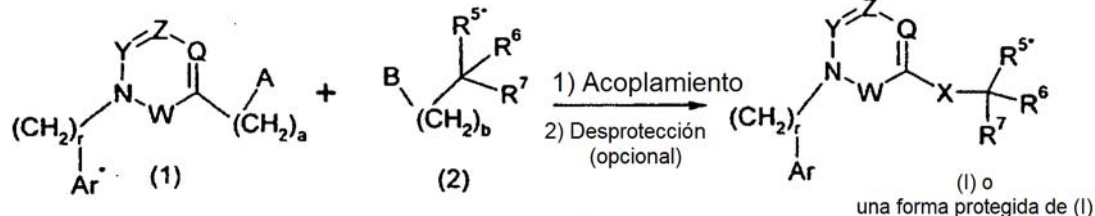
Los reactivos de acoplamiento ácido carboxílico/amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), y similares. Las reacciones de acoplamiento se realizan en un diluyente inerte en presencia de una base, y se realizan en condiciones de formación de enlace amida convencionales.

Todas las reacciones se realizan típicamente a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78 °C a 100 °C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Las reacciones se controlan mediante el uso de cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y/o LCMS hasta la finalización. Las reacciones pueden completarse en minutos, o pueden tardar horas, típicamente de 1-2 horas y hasta 48 horas. Tras la finalización, la mezcla resultante o el producto de reacción puede tratarse adicionalmente en orden para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o el producto de reacción puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o reparto (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl₃, DCM, HCl); lavado (por ejemplo, con NaCl acuoso saturado, NaHCO₃ saturado, Na₂CO₃ (5%), CHCl₃ o NaOH 1 M); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄, o al vacío); filtración; cristalización (por ejemplo, en EtOAc y hexano); y/o concentrándose (por ejemplo, al vacío).

A modo de ilustración, los compuestos de fórmula I, así como sus sales, solvatos y profármacos pueden prepararse mediante uno o más de los siguientes procesos ejemplares.

Esquema I: Reacción de Acoplamiento Peptídico y Desprotección Opcional

El resto X contiene uno o más grupos amida y, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formarse mediante una reacción de acoplamiento en condiciones de formación de enlace amida convencionales seguido de una etapa de desprotección si es necesario. En el Esquema I, los restos A y B se acoplan para formar X, y la suma de a y b está en el intervalo de 0 a 11. Por lo tanto, un resto comprende un grupo amina y un resto comprende un grupo ácido carboxílico, es decir, A es -NH₂ y B es -COOH o A es -COOH y B es -NH₂.



Por ejemplo, para sintetizar un compuesto de fórmula I, donde X es -CONH-, A será -COOH y B será -NH₂. De forma análoga, A as -NH₂ y B como -COOH se acoplará para formar -NHCO- en forma del resto X. A y B pueden modificarse fácilmente si se desea un X mayor, ya contenga una porción alquileo o grupos amida adicionales. Por ejemplo, A as -CH₂NH₂ y B como -COOH se acoplará para formar -CH₂NHCO- en forma del resto X.

Se entenderá que los átomos de carbono en los grupos -(CH₂)_a y -(CH₂)_b constituyen el enlazador "X". Por lo tanto, estos átomos de carbono pueden sustituirse con uno o más grupos R^{4b}. Además, un grupo -CH₂- en el grupo -(CH₂)_a o el grupo -(CH₂)_b puede reemplazarse por un grupo -cicloalquileo C₄₋₈-, -CR^{4d}=CH- o -CH=CR^{4d}-.

Ar* representa Ar-R^{1*}, donde R^{1*} puede representar R¹ como se define en el presente documento, o una forma protegida de R¹ (por ejemplo, -tetrazol-5-il-P⁴ o -C(O)O-P² tal como -C(O)O-alquilo C₁₋₆), o un precursor de R¹ (por ejemplo, -CN que después se convierte en tetrazol, o nitró que después se convierte en amina a partir de lo cual se prepara el R¹ deseado). R^{5*} representa R⁵ como se define en el presente documento, o una forma protegida de R⁵. Por lo tanto, cuando R^{1*} representa R¹ y R^{5*} representa R⁵, la reacción se completa después de la etapa de acoplamiento.

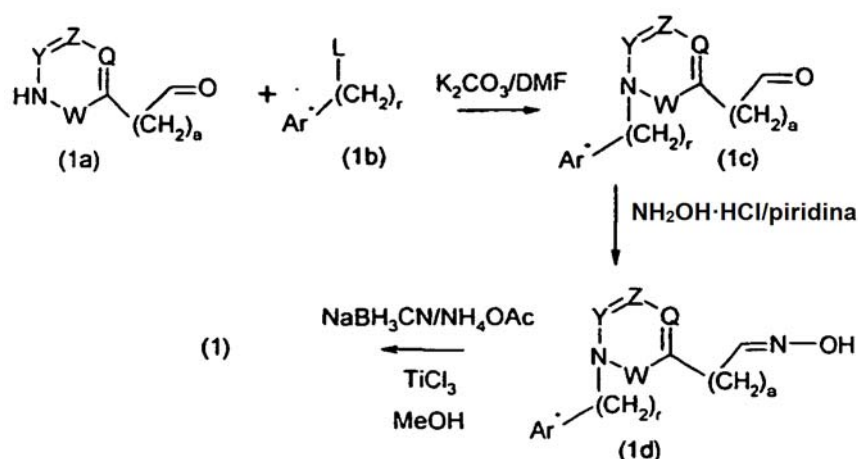
Por otro lado, cuando R^{1*} representa una forma protegida de R¹ y/o R^{5*} representa una forma protegida de R⁵, una etapa de desprotección global o secuencial posterior producirá el compuesto no protegido. De forma análoga, cuando R^{1*} representa un precursor de R¹, una etapa de conversión posterior producirá el compuesto deseado. Los reactivos y condiciones para la desprotección varían con la naturaleza de los grupos protectores en el compuesto. Las condiciones de desprotección típicas cuando R^{5*} representa alquileo C₀₋₃-S-P³, incluyen tratar el compuesto con NaOH en un disolvente alcohólico a 0 °C o a temperatura ambiente para producir el compuesto no protegido. Las condiciones de desprotección típicas cuando R^{1*} representa C(O)O-P², donde P² se refiere a t-butilo incluyen el tratamiento del compuesto con TFA en DCM a temperatura ambiente para producir el compuesto no protegido. Por lo tanto, un método de preparación de compuestos de la invención implica compuestos de acoplamiento (1) y (2), con una etapa de desprotección opcional cuando R^{1*} es una forma protegida de R¹ y/o R^{5*} es una forma protegida de R⁵, formando de este modo un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos del compuesto (1) incluyen: éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; ácido 2-butil-3-(4-metoxicarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico; éster metílico del ácido 4-(5-aminometil-2-butil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico; C-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}metilamina; ácido 4'-(3-aminometil-5-propil[1.2.4]triazol-4-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; ácido 4'-(3-aminometil-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico; éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico; éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico; y éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-4-cloro-2-etoxiimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Los ejemplos del compuesto (2) incluyen: ácido (R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletil)-carbámico; (R)-2-((R)-2-amino-3-fenilpropildisulfanil)-1-benciletilamina; ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico; ácido 2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico y ácido (S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico; y 1-metil éster del ácido (R)-2-(2-benciloxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)succínico.

Compuesto (1)

El compuesto (1) puede prepararse mediante la siguiente reacción:

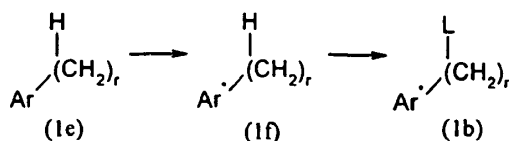


Los compuestos (1a) y (1b) se combinan con K_2CO_3 en un disolvente, tal como DMF para formar el intermedio (1c), que después se somete a formación de oxima por reacción con clorhidrato de hidroxilamina ($NH_2OH \cdot HCl$) en piridina para formar el intermedio (1d). El intermedio (1d) se hace reaccionar con $NaBH_3CN$, NH_4OAc y $TiCl_3$, en un disolvente, tal como MeOH, para formar el Compuesto (1) donde A es $-NH(R^{4a})$. El compuesto (1), donde A es $-COOH$, puede formarse haciendo reaccionar el intermedio (1c) con 2-metil-2-buteno, dihidrogenofosfato sódico y clorito sódico.

Compuesto (1a)

El compuesto (1a) puede prepararse fácilmente mediante técnicas que se conocen bien en la técnica y/o está disponible en el mercado. Los ejemplos del compuesto (1a) incluyen 2-butil-5-cloro-3H-imidazol-4-carbaldehído, 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído, 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído, bromo-2-propoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído y 5-cloro-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído, cada uno de los cuales está disponible en el mercado o se sintetiza fácilmente mediante técnicas que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo: Puede prepararse 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído haciendo reaccionar 2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído con *N*-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como DMF; puede prepararse 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído haciendo reaccionar 2,4,5-tribromo-1H-imidazol con cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo seguido de reacción con *t*-butoxido potásico en etanol, después *n*-butil litio y DMF, con una etapa de desprotección final; y puede prepararse 5-cloro-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído haciendo reaccionar 4,5-dibromo-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol y hexacloroetano y después DMF, ambas etapas realizadas con *n*-butil litio, *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina y disolventes apropiados, con una etapa de desprotección final.

Compuesto (1b)

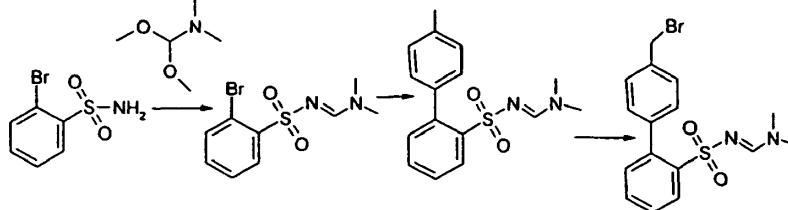


El material de partida (1e) puede prepararse usando métodos sintéticos que se indican en la bibliografía, por ejemplo Duncia y col. (1991) J. Org. Chem. 56: 2395-400, y referencias citadas en ese documento. Como alternativa, el material de partida en una forma protegida (1f) puede estar disponible en el mercado. Usando un material de partida no protegido disponible en el mercado (1e), el grupo R¹ se protege en primer lugar para formar el intermedio protegido (1f), después el grupo saliente (L) se añade para formar el compuesto (1b), por ejemplo, mediante una reacción de halogenación. Por ejemplo, se describe una reacción de bromación de un grupo metilo de *N*-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol en Chao y col. (2005) J. Chinese Chem. Soc. 52: 539-544. Además, cuando Ar* tiene un grupo -CN, puede convertirse posteriormente en el grupo tetrazolilo deseado, que puede protegerse. La conversión del grupo nitrilo se consigue fácilmente por reacción con una azida adecuada, tal como azida sódica, azida de trialestaño (particularmente azida de tributilestaño) o azida de triarilestaño. El compuesto (1b), cuando Ar tiene una de las fórmulas restantes, se sintetiza fácilmente usando técnicas similares u otros métodos que se conocen bien en la técnica.

Los métodos ejemplares de preparación del compuesto (1b) incluyen lo siguiente. Una solución del material de partida (1e) y cloruro de tionilo se agitan a temperatura ambiente. Después de la finalización, la reacción se concentra al vacío para proporcionar un sólido, que se disuelve en un disolvente, tal como THF y se enfría a 0 °C. Después, se añade *t*-butoxido potásico. Tras la finalización, la reacción se reparte entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con NaCl acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para proporcionar el

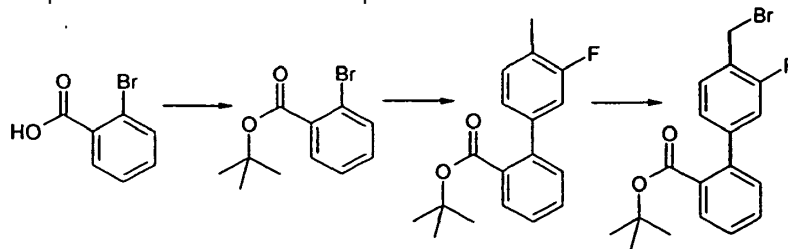
compuesto (1f). Como alternativa, se añade HCl a una solución del material de partida (1e) y un disolvente, tal como metanol. La reacción se calienta a reflujo, se agita hasta la finalización (~48 horas), después se enfría y se concentra. El material recuperado se seca al vacío para obtener el intermedio (1f). El intermedio (1f), peróxido de benzoilo y N-bromosuccinimida se disuelven en CCl₄ o benceno y se calientan a reflujo. La reacción se agita hasta la finalización, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se cristaliza en éter dietílico y hexano o se sometió a cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto (1b). Los ejemplos del compuesto (1e) incluyen: ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico; ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzoico; y ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico. Los ejemplos del compuesto (1f) incluyen N-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol.

El compuesto (1b) en el que R¹ es -SO₂NHR^{1d} puede sintetizarse como se indica a continuación:



El material de partida, 2-bromobenceno-1-sulfonamida, está disponible en el mercado. La reacción de 2-bromobenceno-1-sulfonamida en un disolvente, tal como DMF, con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, seguido de la adición de hidrógenosulfato sódico en agua, produce 2-bromo-N-[1-dimetilaminomet-(E)-ilideno]bencenosulfonamida. Este compuesto se hace reaccionar con ácido 4-metilfenilborónico para producir 1-dimetilaminomet-(E)-ilidenoamida del ácido 4'-metilbifenil-2-sulfónico y después se añade el resto -(CH₂)_n-L¹, por ejemplo, mediante una reacción de halogenación, para formar el compuesto (1b).

El compuesto (1b) en el que el resto Ar está sustituido puede sintetizarse como se indica a continuación:

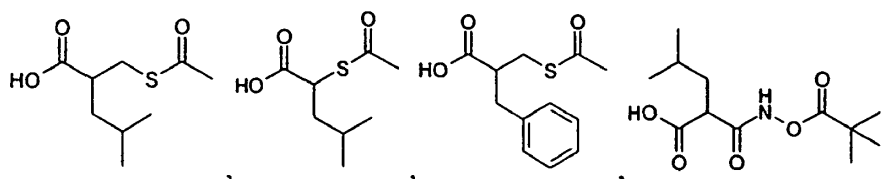


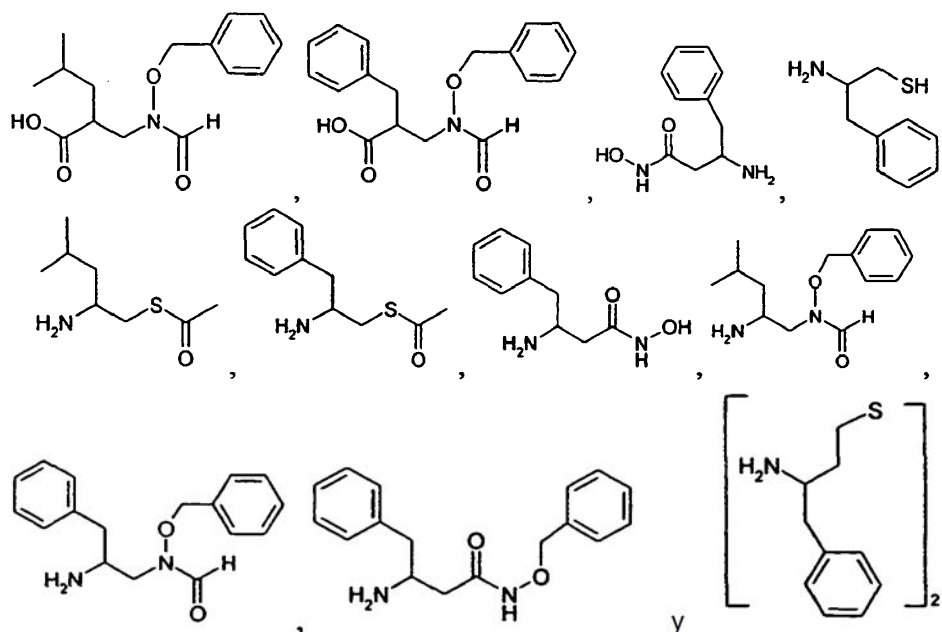
El material de partida, ácido 2-bromobenzoico, está disponible en el mercado. La reacción de ácido 2-bromobenzoico en un disolvente adecuado, con alcohol *t*-butílico, DCC y DMAP, produce éster *t*-butílico del ácido 2-bromo-benzoico. Este compuesto se hace reaccionar con ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico para producir éster *t*-butílico del ácido 3'-fluoro-4'-metil-bifenil-2-carboxílico y después se añade el resto -(CH₂)_n-L¹, por ejemplo, mediante una reacción de halogenación, para formar el compuesto (1b).

Los ejemplos del compuesto (1b) incluyen 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol; éster *t*-butílico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico; éster metílico del ácido 4-bromometilbenzoico; éster metílico del ácido 4-bromometil-2,3-difluorobenzoico; *t*-butilamida del ácido 4'-formil-bifenil-2-sulfónico; éster *t*-butílico del ácido 4'-aminometilbifenil-2-carboxílico; y éster *t*-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

Compuesto (2)

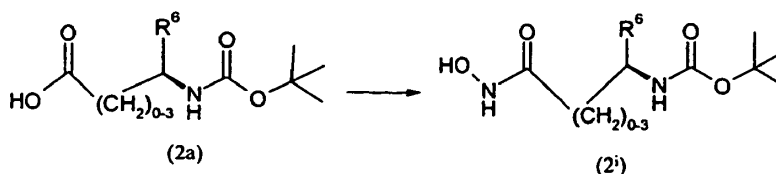
El compuesto (2) se sintetiza fácilmente siguiendo las técnicas descritas en la bibliografía, por ejemplo, Neustadt y col. (1994) J. Med. Chem. 37: 2461-2476 y Moree y col. (1995) J. Org. Chem. 60: 5157-69, así como usando los procedimientos ejemplares descritos a continuación. Los ejemplos del Compuesto (2), representado sin quiralidad, incluyen:





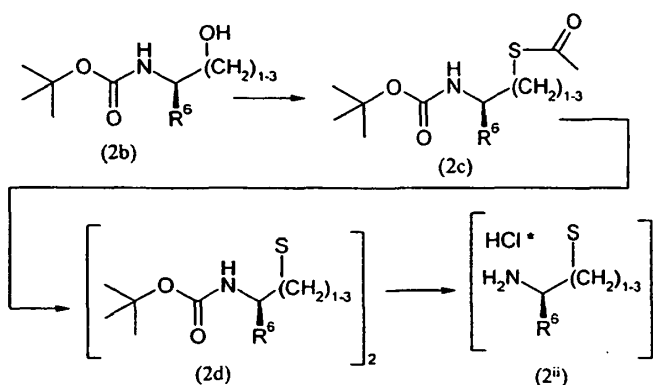
- 5 Puesto que el compuesto (2) tiene un centro quiral, puede ser deseable sintetizar un estereoisómero particular, y se proporcionan ejemplos como se indica a continuación.

Preparación del compuesto hidroxamato amino quiral (2')



- 10 Se añaden una base, tal como DIPEA, y un agente de acoplamiento, tal como EDC, a una solución del compuesto (2a) en DMF que contiene HOBt y clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la finalización (~12 horas) y después se concentra al vacío. El material resultante se distribuye entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1 M. La capa orgánica se recoge y se lava con una base, tal como NaOH 1 M. Después, la capa acuosa alcalina se acidifica, por ejemplo con ácido fosfórico 1 M, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se evapora y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (2'). Los ejemplos del compuesto (2a) incluyen ácido (*R*)-3-t-butoxicarbonilamino-4-fenilbutírico.

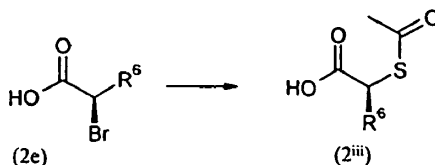
- 20 *Preparación del compuesto de dímero amino sulfhidrido quiral (2'')*



- 25 Se añade azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de trifenilfosfina en un disolvente, tal como THF, enfrida en un baño de hielo. La solución se agita y se añaden el compuesto (2b) y ácido tioacético. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora, después se agita a temperatura ambiente hasta la finalización (~12 horas). La mezcla se extrae, se diluye con EtOAc y se lava con una solución saturada fría de NaHCO₃. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, y

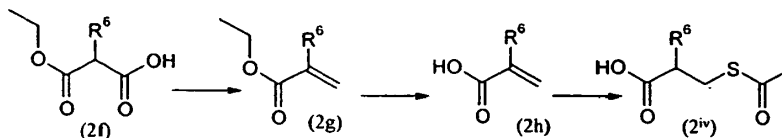
el filtrado se evapora a sequedad. El material resultante se somete a cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto (2c). El compuesto (2c) se disuelve en un disolvente seguido de la adición de una base tal como LiOH 1 M. Se burbujea aire a través de la solución durante 1 hora seguido de la adición de disolvente. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la finalización (~24 horas). Después, la solución se acidifica a pH ~5, por ejemplo con ácido acético. El precipitado se filtra y se aclara con agua desionizada, produciendo el dímero del compuesto (2d). El sólido se suspende en MeCN y después se concentra a presión reducida. El material recuperado se disuelve en HCl 4 M en 1,4-dioxano y se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción (~2 horas). La reacción después se concentra a presión reducida y se tritura con EtOAc. El producto se filtra, se lava con EtOAc y se seca al vacío para proporcionar el compuesto (2ⁱⁱ). Los ejemplos del compuesto (2b) incluyen éster t-butilico del ácido ((R)-1-bencil-2-hidroxietil)carbámico.

Preparación del compuesto ácido sulfanilo quiral (2ⁱⁱⁱ)

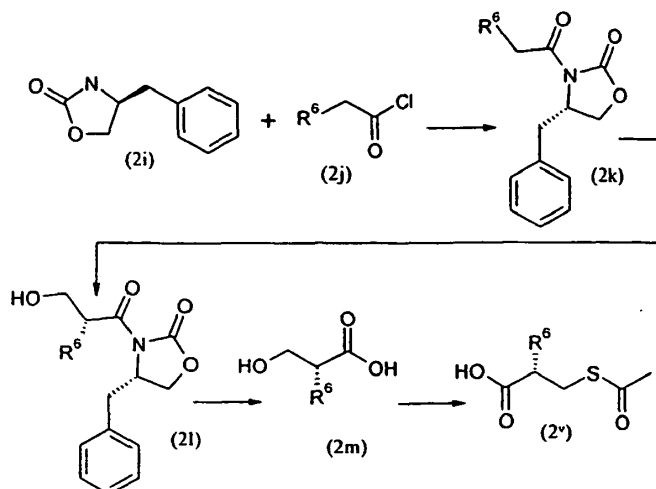


El compuesto (2e) se forma disolviendo un compuesto, tal como D-leucina (para R⁶ = isobutilo, por ejemplo) en HBr 3 M (acuoso) y se enfría a 0 °C. Se añade una solución de NaNO₂ en agua, y la reacción se agita a 0 °C hasta la finalización (~2,5 horas). Después, la reacción se extrae con EtOAc, se lava con NaCl acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto (2e). El compuesto (2e) se combina con tioacetato potásico o tioacetato sódico y DMF, y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización (~1 hora). Se añade agua. Después, la reacción se extrae con EtOAc, se lava con NaCl acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto (2ⁱⁱⁱ). El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Los ejemplos del compuesto (2e) incluyen ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico. Los ejemplos del compuesto (2ⁱⁱⁱ) incluyen ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico.

Preparación del compuesto ácido sulfanilo (2^{iv})



El compuesto (2f) se mezcla con dietilamina y se enfría en un baño de hielo. Después, se añade una solución acuosa de formaldehído (37%), y la mezcla se agita a 0 °C durante aproximadamente 2 horas, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Después, la mezcla se extrae con éter, se lava, se seca y se evapora a sequedad, para proporcionar el compuesto (2g). Después, el compuesto (2g) se disuelve en 1,4-dioxano, y se añade una solución de NaOH 1 M. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la finalización (aproximadamente 2 días). El disolvente orgánico se retira al vacío, y el residuo acuoso se aclara con EtOAc y se acidifica a aproximadamente un pH 1 con HCl concentrado. El producto se extrae con EtOAc, se seca y se evapora a sequedad para producir el compuesto (2h). El compuesto (2h) se combina con ácido tiolacético (10 ml), y la mezcla se agita a 80 °C hasta la finalización (aproximadamente 2 horas), después se concentra a sequedad para producir el compuesto (2^{iv}), que se disuelve en tolueno y se concentra para retirar cualquier traza de ácido tiolacético. Los ejemplos del compuesto (2f) incluyen monoetil éster del ácido 2-bencilmalónico (R⁶ = bencilo) y monoetil éster del ácido 2-isobutilmalónico (R⁶ = isobutilo).

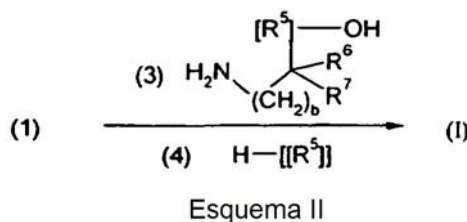
Preparación del compuesto ácido sulfanilo quiral (2^v)

- 5 El compuesto (2i), (S)-4-bencil-2-oxazolidinona, está disponible en el mercado. El compuesto (2j) también está disponible típicamente en el mercado o puede sintetizarse fácilmente. Por ejemplo, R⁶-CH₂-COOH (por ejemplo, ácido isocaproico o ácido 3-fenilpropiónico) se disuelve en cloruro de metileno y se añade cloruro de tionilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción (por ejemplo, durante una noche), y después se concentra para proporcionar (2j). Los ejemplos del compuesto (2j) incluyen cloruro de 4-metilpentanoilo y cloruro de 3-fenilpropionilo.

El compuesto (2i) se disuelve en un disolvente adecuado y se enfría (-78 °C) en una atmósfera de nitrógeno. Se añade gota a gota n-butil litio en hexanos y se agita seguido de la adición gota a gota de (2j). La mezcla se agita a -78 °C y después se calienta a 0 °C. Se añade NaHCO₃ saturado y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se extrae, se lava, se seca, se filtra y se concentra para proporcionar (2k). El compuesto (2k) se disuelve en DCM y se agita a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añade tetracloruro de titanio 1 M seguido de 1,3,5-trioxano, todo en los disolventes apropiados. Se añade un segundo equivalente de tetracloruro de titanio 1 M y la mezcla se agitó a 0 °C hasta que se completa la reacción. Después, la reacción se interrumpe con cloruro de amonio saturado. Se añaden disolventes apropiados, la fase acuosa se extrae, y las capas orgánicas se combinan, se secan, se filtran y se concentran para proporcionar (2l), que después puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice o se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto (2l) se disuelve en un disolvente, al que se añade peróxido de hidrógeno 9 M en agua seguido de la adición gota a gota de hidróxido de litio monohidrato 1,5 M en agua. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita. Opcionalmente, puede añadirse hidróxido potásico, la mezcla se calienta a 60 °C y después se enfría a temperatura ambiente. A ésta se le añade una solución acuosa de sulfito sódico seguido de agua y cloroformo. La capa acuosa se extrae, se acidifica y se extrae de nuevo. La capa orgánica se lava, se seca, se filtra y se evapora de forma rotatoria para proporcionar (2m). Se disuelve trifenilfosfina en un disolvente apropiado y se enfría a 0 °C (baño de hielo). Se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agita. El compuesto (2m) y ácido tioacético, disuelto en un disolvente apropiado, se añaden gota a gota a la mezcla. Después de la adición, la mezcla se retira del baño de hielo, se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción (aproximadamente 3,5 horas), se concentra y después se reparte. La capa orgánica se extrae y los extractos orgánicos acuosos combinados se lavan, se acidifican y se extraen. La capa orgánica se lava de nuevo, se seca, se filtra y se evapora de forma rotatoria para proporcionar el compuesto (2^v). Los ejemplos del compuesto (2^v) incluyen ácido (S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico.

Esquema II: Reacción de Acoplamiento Peptídico

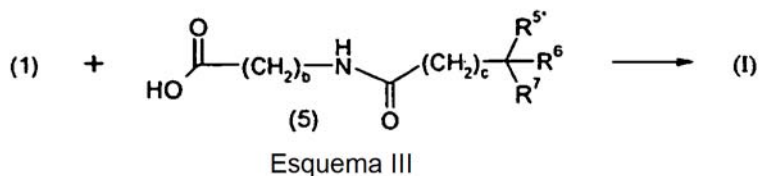
Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse acoplando el compuesto (3) y el compuesto (1) donde A es -COOH seguido de reacción con el compuesto (4). En los compuestos (1) y (3), la suma de a y b está en el intervalo de 0 a 11. En los compuestos (3) y (4), los restos [R⁵] y [[R⁵]] representan porciones del resto R⁵. Por ejemplo, si R⁵ es -CH₂C(O)N(OH)H, entonces [R⁵] será -CH₂C(O)- y [[R⁵]] será -N(OH)H.



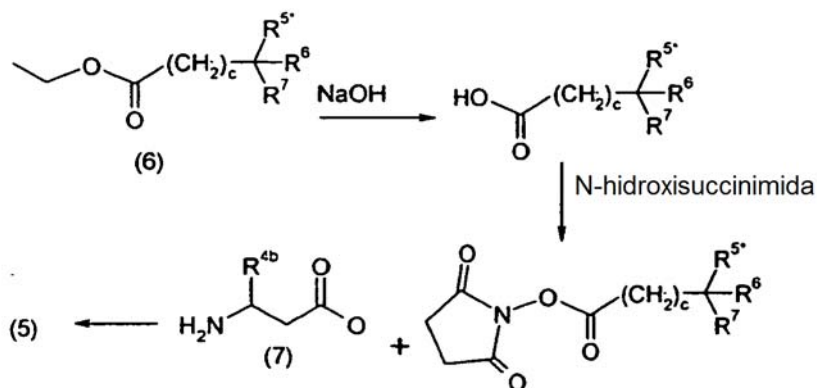
El acoplamiento amida de los compuestos (1) y (3) se realiza típicamente a temperatura ambiente con reactivos de acoplamiento tales como pentafluorofenol combinado con EDC y DIPEA en disolventes tales como DMF. Los compuestos (3) y (4) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas que se conocen bien en la técnica. Los ejemplos del compuesto (3) incluyen ácido 3-amino-4-(3-clorofenil)butírico. Los ejemplos del compuesto (4) incluyen H₂NOH, H₂NO-bencilo y H₂NO-*t*-butilo.

Esquema III: Reacción de Acoplamiento Peptídico

Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse acoplando los compuestos (1) y (5) en condiciones de formación de enlace amida convencionales. Esta síntesis es particularmente útil para preparar compuestos de fórmula I donde más de un resto $-\text{CH}_2-$ en el alquieno se reemplaza por $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$. En los compuestos representados a continuación, b será típicamente al menos 1 y la suma de a, b y c está en el intervalo de 1 a 10.

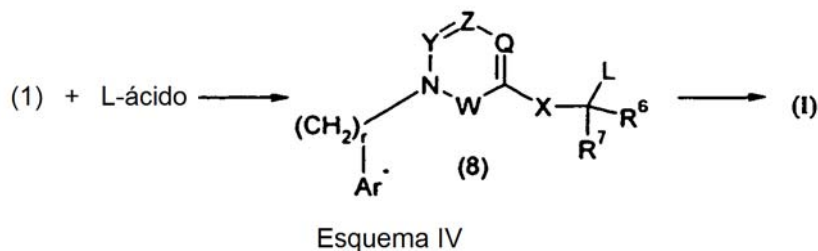


El compuesto (5) se forma convirtiendo el compuesto éster (6) en el ácido con una base, convirtiendo el ácido en el éster dioxipirrolidinilo con N-hidroxisuccinimida, después convirtiendo el éster dioxipirrolidinil con el compuesto (7) para formar el compuesto (5). El compuesto (5) puede tener uno o más sustituyentes R^{4b} en los átomos de carbono en las porciones $-(CH_2)_b-y/o -(CH_2)_c-$.



El compuesto (6) puede sintetizarse fácilmente siguiendo las técnicas descritas en la bibliografía, por ejemplo, Fournie-Zaluski y col. (1985) *J. Med. Chem.* 28(9): 1158-1169). Los ejemplos del compuesto (6) incluyen éster etílico del ácido 2-bencil-N-benciloximalonámico. El compuesto (7) está disponible en el mercado o puede sintetizarse fácilmente mediante técnicas que se conocen bien en la técnica. Esta reactante es particularmente útil cuando un átomo de carbono en el resto alquileo en X está sustituido con un grupo R^{4b} . Por ejemplo, 1-metil éster del ácido 2-aminosuccínico es un ejemplo del compuesto (7) que es útil para preparar los compuestos en los que R^{4b} es -COOH, donde el resto R^{4b} está en una forma protegida, -COOMe.

Esquema IV: Reacción en Dos Etapas

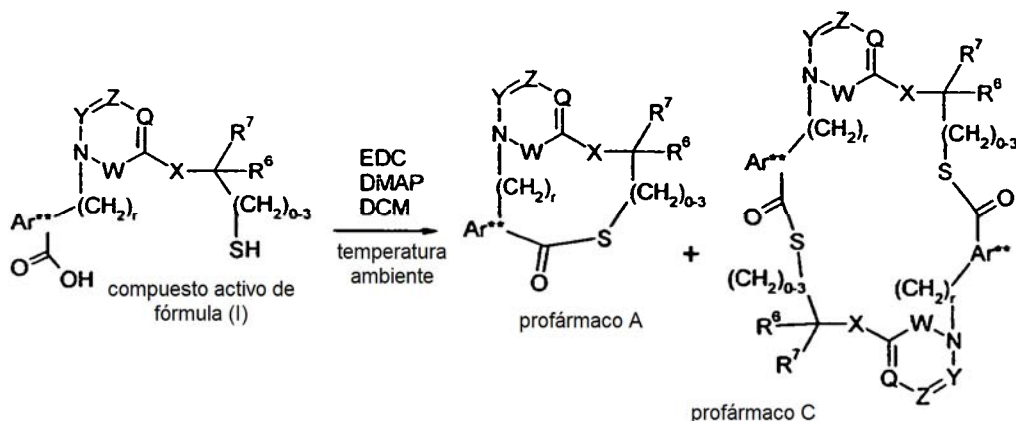


5 Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse mediante un método en dos etapas, donde la primera etapa implica la adición de un ácido alcanoico sustituido con halógeno ("L-ácido"), tal como ácido α -bromoisocaproico al compuesto (1), para proporcionar el Intermedio (8), donde L es un grupo saliente tal como bromo. Después, el Intermedio (8) se hace reaccionar con un tiol o reactante nucleófilo que contiene azufre que contiene el grupo R^5 deseado, por ejemplo, tioacetato potásico o tiourea.

10 Si se desea, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse poniendo en contacto la forma de ácido o base libre de un compuesto de fórmula I con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

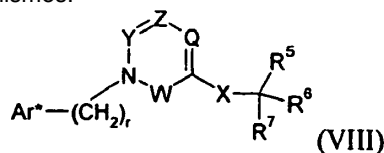
15 Esquema V: Síntesis de Profármaco

Los profármacos pueden sintetizarse fácilmente usando las técnicas que se han descrito anteriormente. Además, los profármacos pueden formarse modificando adicionalmente los compuestos activos de fórmula I, en la que Ar^{**} -COOH representa $Ar-R^1$ y R^5 es -alquileo C_{0-3} -SH, como se muestra a continuación:

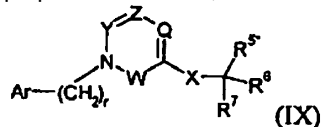


20 Por lo tanto, tanto el profármaco A como el profármaco C pueden sintetizarse fácilmente a partir del profármaco activo correspondiente.

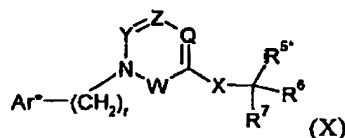
25 Se cree que ciertos intermediarios descritos en el presente documento son novedosos y, por consiguiente, dichos compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención que incluyen, por ejemplo, los compuestos de fórmulas VIII, IX y X, y sales de los mismos:



30 en la que Ar^* es $Ar-R^{1*}$; Ar , r , Y , Z , Q , W , X y R^{5-7} son como se define para la fórmula I; y R^{1*} se selecciona entre -C(O)O- P^2 , -SO₂O- P^5 , -SO₂NH- P^6 , -P(O)(O- P^7)₂, -OCH(CH₃)-C(O)O- P^2 , -OCH(aril)-C(O)O- P^2 y tetrazol-5-il- P^4 ; en la que P^2 es un grupo protector carboxi, P^4 es un grupo protector tetrazol, P^5 es un grupo protector hidroxilo, P^6 es un grupo protector sulfonamida, y P^7 es un grupo protector fosfato;



en la que Ar, r, Y, Z, Q, W, X y R⁶⁻⁷ son como se define para la fórmula I; R^{5*} se selecciona entre -alquileo C₀₋₃-S-P³, -alquileo C₀₋₃-C(O)NH(O-P⁵), -alquileo C₀₋₃-N(O-P⁵)-C(O)R^{5d}, -alquileo C₀₋₁-NHC(O)CH₂S-P³, -NH-alquileo C₀₋₁-P(O)(O-P⁷)₂, -alquileo C₀₋₃-P(O)(O-P⁷)-R^{5e}, -alquileo C₀₋₂-CHR^{5f}-C(O)O-P² y -alquileo C₀₋₃-C(O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(O)O-P²; y R^{5d-h} son como se define para la fórmula I; en la que P² es un grupo protector carboxi, P³ es un grupo protector tiol, P⁵ es un grupo protector hidroxilo, y P⁷ es un grupo protector fosfato; y



en la que Ar* es Ar-R^{1*}; Ar, r, Y, Z, Q, W, X y R⁶⁻⁷ son como se define para la fórmula I; R^{1*} se selecciona entre -C(O)O-P², -SO₂O-P⁵, -SO₂NH-P⁶, -P(O)(O-P⁷)₂, -OCH(CH₃)-C(O)O-P², -OCH(aril)-C(O)O-P² y tetrazol-5-il-P⁴; R^{5*} se selecciona entre -alquileo C₀₋₃-S-P³, -alquileo C₀₋₃-C(O)NH(O-P⁵), -alquileo C₀₋₃-N(O-P⁵)-C(O)R^{5d}, -alquileo C₀₋₁-NHC(O)CH₂S-P³, -NH-alquileo C₀₋₁-P(O)(O-P⁷)₂, -alquileo C₀₋₃-P(O)(O-P⁷)-R^{5e}, -alquileo C₀₋₂-CHR^{5f}-C(O)O-P² y -alquileo C₀₋₃-C(O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(O)O-P²; y R^{5d-h} son como se define para la fórmula I; en la que P² es un grupo protector carboxi, P³ es un grupo protector tiol, P⁴ es un grupo protector tetrazol, P⁵ es un grupo protector hidroxilo, P⁶ es un grupo protector sulfonamida, y P⁷ es un grupo protector fosfato; en todos los casos, los grupos específicos P² a P⁷ son como se definen en la reivindicación 32. Por lo tanto, otro método de preparación de compuestos de la invención implica desproteger un compuesto de fórmula VIII, IX o X.

Se describen detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos de la invención representativos o intermedios de los mismos en los Ejemplos expuestos a continuación.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención poseen una actividad antagonista del receptor angiotensina II Tipo 1 (AT₁). En una realización, los compuestos de la invención son selectivos para la inhibición del receptor AT₁ sobre el receptor AT₂. Los compuestos de la invención también poseen actividad de inhibición de neprilisina (NEP), es decir, los compuestos son capaces de inhibir la actividad enzima-sustrato. En otra realización, los compuestos no muestran una actividad inhibidora significativa de la enzima convertidora de angiotensina. Los compuestos de la fórmula I pueden ser fármacos activos así como profármacos. Por lo tanto, cuando se trata la actividad de los compuestos de la invención, se entiende que cada uno de tales profármacos tiene la actividad esperada una vez que se metabolizan.

Una medida de la afinidad de un compuesto por el receptor AT₁ es la constante de inhibición (K_i) para la unión al receptor AT₁. El valor de pK_i es el logaritmo negativo de base 10 de la K_i. Una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de la NEP es la concentración inhibidora (CI₅₀), que es la concentración de un compuesto que da como resultado la inhibición máxima media de conversión de sustrato por la enzima NEP. El valor de pCI₅₀ es el logaritmo negativo de base 10 de la CI₅₀. Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad antagonista de AT₁ como actividad inhibidora de la enzima NEP son de particular interés, incluyendo los que muestran una pK_i en el receptor AT₁ mayor o igual de aproximadamente 5,0, y muestran una pCI₅₀ para NEP mayor o igual de aproximadamente 5,0.

En una realización, los compuestos de interés tienen una pK_i en el receptor AT₁ ≥ de aproximadamente 6,0, una pK_i en el receptor AT₁ ≥ de aproximadamente 7,0, o una pK_i en el receptor AT₁ ≥ de aproximadamente 8,0. Los compuestos de interés también incluyen los que tienen una pCI₅₀ para NEP ≥ de aproximadamente 6,0 o una pCI₅₀ para NEP ≥ de aproximadamente 7,0. En otra realización los compuestos de interés tienen una pK_i en el receptor AT₁ en el intervalo de aproximadamente 8,0 – 10,0 y una pCI₅₀ para NEP en el intervalo de aproximadamente 7,0 – 10,0.

En otra realización. Los compuestos de particular interés tienen una pK_i de la unión a un receptor AT₁ mayor o igual a aproximadamente 7,5 y una pCI₅₀ de la enzima NEP mayor o igual de aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés tienen una pK_i mayor o igual de aproximadamente 8,0 y una pCI₅₀ mayor o igual de aproximadamente 8,0.

Se señala que en algunos casos, los compuestos de la invención, aun teniendo una actividad doble, pueden poseer o una actividad antagonista del receptor AT₁ débil o una actividad de inhibición de la NEP débil. En tales casos, los expertos en la técnica reconocerán que estos compuestos tienen aún utilidad primaria como inhibidores de la NEP o antagonistas del receptor AT₁, respectivamente, o tienen utilidad como herramienta de investigación.

Ensayos ejemplares para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la unión al receptor AT₁ y/o la actividad de inhibición de la NEP, se describen en los ejemplos y se incluyen a modo de ilustración y sin limitación, ensayos que miden la unión a AT₁ y AT₂ (descritos en el Ensayo 1), e inhibición de NEP

(Ensayo 2). Ensayos secundarios útiles incluyen los ensayos para medir la inhibición de la ECA (también descrito en el Ensayo 2) e inhibición de la aminopeptidasa P (APP) (descrito en Sulpizio et al. (2005) JPET 315:1306-1313). En el Ensayo 3 se describe un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibitoras *in vivo* para la ECA, AT₁, y NEP en ratas anestesiadas (véase también Seymour et al. Hypertension 7(Suppl 1): I-35-I-42, 1985 y Wigle et al. Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528, 1992), en el que se mide la inhibición de AT₁ como el porcentaje de inhibición de una respuesta vasopresora de angiotensina II, la inhibición de la ECA se mide como el porcentaje de la respuesta vasopresora de la angiotensina I, y la inhibición de la NEP se mide como el incremento de excreción urinaria de guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (cGMP). Los ensayos útiles *in vivo* incluyen los del modelo de rata espontáneamente hipertensa (SHR) consciente, que es un modelo de hipertensión dependiente de renina útil para medir el bloqueo del receptor AT₁ (descrito en el Ensayo 4; véase también Intengan et al. (1999) Circulation 100(22):2267-2275 y Badyal et al. (2003) Indian Journal of Pharmacology 35:349-362), y el modelo de rata de sal-acetato de desoxicorticosterona (sal-DOCA), que es un modelo dependiente del volumen útil para medir la actividad de NEP (descrito en el Ensayo 5; véase también Trapani et al. (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, Intengan et al. (1999) Hypertension 34(4):907-913, y Badyal et al. (2003) *supra*). Tanto el modelo SHR como el de sal-DOCA son útiles para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para reducir la presión sanguínea. El modelo Sal-DOCA también es útil para medir la capacidad del compuesto de ensayo para evitar o retrasar un aumento de la presión cardíaca. Se espera que los compuestos de la invención antagonicen el receptor AT₁ y/o inhiban la enzima NEP en cualquiera de los ensayos enumerados anteriormente, o ensayos de naturaleza similar. Por lo tanto, los ensayos anteriores son útiles para determinar la utilidad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensivos. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención se pueden demostrar utilizando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la técnica.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de afecciones médicas que responden al antagonismo del receptor AT₁ y/o la inhibición de NEP. Por lo tanto se espera que los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata antagonizando el receptor AT₁ y/o inhibiendo la enzima NEP se puedan tratar por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, antagonizando el receptor AT₁ y por tanto interfiriendo con la acción de la angiotensina II sobre sus receptores, se espera que estos compuestos tengan utilidad en la prevención del aumento de la presión sanguínea producida por la angiotensina II, un potente vasopresor. Además, inhibiendo la NEP, se espera también que los compuestos potencien los efectos biológicos de los péptidos endógenos que se metabolizan por la NEP, tales como péptidos natriuréticos, bombesina, bradiquininas, calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. Por ejemplo, potenciando los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar el glaucoma. También se espera que estos compuestos tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo sobre los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento y/o prevención de afecciones médicas tales como enfermedades cardiovasculares y renales. Las enfermedades cardiovasculares de particular interés incluyen el fallo cardíaco tal como el fallo cardíaco congestivo, fallo cardíaco agudo, fallo cardíaco crónico, y fallo cardíaco descompensado agudo y crónico. Las enfermedades de particular interés incluyen la nefropatía diabética, y enfermedad renal crónica. Una realización de la invención tiene utilidad en un método para tratar la hipertensión, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que es suficiente para bajar la presión sanguínea del paciente. En una realización, el compuesto se administra como una forma de dosificación intravenosa.

Otra realización de la invención tiene utilidad en un método para tratar el fallo cardíaco, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz que es suficiente para bajar la presión sanguínea y/o mejorar las funciones renales. En una realización, el compuesto se administra en una forma de dosificación intravenosa. Cuando se utiliza para tratar el fallo cardíaco, el compuesto se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como diuréticos, péptidos natriuréticos, y antagonistas del receptor adenosina.

Se espera también que los compuestos de la invención sean útiles en terapia preventiva, por ejemplo en la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio, prevenir la restenosis arterial tras la angioplastia, prevenir el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos tras operaciones vasculares, prevención de la aterosclerosis, y prevenir la angiopatía diabética.

Además, como inhibidores de la NEP, se espera que los compuestos de la invención inhiban la encefalinas, que inhibirá la degradación de encefalinas endógenas y por tanto tales compuestos pueden ser útiles también como analgésicos. Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, se espera que los compuestos de la invención sean útiles como agentes antitúxicos y agentes antidiarreicos (por ejemplo, para el tratamiento de la diarrea acuosa), así como es útil en el tratamiento de trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis, trastornos reproductores (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, fallo de implantación), y disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo disfunción eréctil masculina, y trastorno de excitación sexual.

femenino. Más específicamente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, que se defina a menudo como la dificultad o incapacidad del paciente femenino para encontrar satisfacción en una experiencia sexual. Esto cubre una variedad de trastornos sexuales femeninos que incluyen, a modo de ilustración y no limitación, trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual. Cuando se utilizan para tratar tales trastornos, especialmente la disfunción sexual femenina, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PDE5, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógeno, andrógenos y estrógenos.

La cantidad del compuesto de la invención que se administra por dosis o la cantidad total que se administra por día se puede predeterminar o se puede determinar en base de un paciente individual tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y gravedad de la afección del paciente, la afección que se va a tratar, la edad, peso y salud general del paciente, la tolerancia del paciente al principio activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, características farmacocinéticas y perfiles de toxicología del compuesto y cualquiera de los agentes secundarios que se van a administrar, y similares. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección médica (tal como la hipertensión) puede empezar con una dosificación predeterminada o una dosificación determinada por el médico que lo trata, y continuará durante un periodo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica. Los pacientes que se someten a tal tratamiento ser controlarán típicamente con una base rutinaria para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, se pueden utilizar las mediciones de la presión sanguínea para determinar la efectividad del tratamiento. Los indicadores similares para otras enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, son bien conocidos y fácilmente disponibles para el médico que las trata. El control continuo por el médico asegurará que se administre la cantidad óptima del compuesto de la invención en un tiempo determinado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto tiene un valor particular cuando se van a administrar también agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración de la terapia pueden necesitar también un ajuste. De esta manera, el régimen de tratamiento y programación de la dosificación se puede ajustar durante el curso de la terapia de forma que se administre la cantidad más baja de principio activo que muestre la efectividad deseada y, además, que se continúe con la administración solo tanto como sea necesario para tratar satisfactoriamente la enfermedad o afección médica.

Aunque los compuestos de la invención poseen una actividad antagonista del receptor AT₁ y/o actividad de inhibición de la enzima NEP, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras que tienen receptores AT₁ o una enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades donde el receptor AT₁ o la enzima NEP tiene un papel. Se puede emplear cualquier sistema biológico adecuado o muestra que tiene receptores AT₁ y/o una enzima NEP en tales estudios que pueden realizarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Los sistemas biológicos o muestras representativos adecuados para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, cerdos, seres humanos, y demás), y similares, siendo los mamíferos de particular interés. Por lo tanto, un receptor AT₁ de un mamífero se antagoniza por la administración de una cantidad que antagoniza AT₁ de un compuesto de la invención; o se inhibe la actividad de una enzima NEP de un mamífero administrando una cantidad inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como herramienta de investigación para llevar a cabo ensayos biológicos utilizando tales compuestos.

Cuando se utilizan como una herramienta de investigación, típicamente se pone en contacto un sistema biológico o muestra que comprende un receptor AT₁ y/o una enzima NEP con una cantidad que antagoniza un receptor AT₁ o inhibidora de NEP de un compuesto de la invención. Después de que el sistema biológico o muestra se expone al compuesto, se determinan los efectos de la antagonización del receptor AT₁ y/o inhibición de NEP utilizando instrumental y procedimientos convencionales, tales como midiendo la unión del receptor en un ensayo de unión o midiendo los cambios mediados por ligandos en un ensayo funcional. La exposición engloba poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrando el compuesto a un mamífero, por ejemplo por administración i.p., i.v., o s.c., y demás. Esta etapa de determinación puede implicar la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en el sistema biológico o muestra utilizando instrumental y procedimientos convencionales, tales como ensayos de unión por radioligando y medición de cambios mediados por ligando en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden utilizar para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesario para conseguir el resultado deseado, es decir una cantidad que antagoniza el receptor AT₁ y que inhiba la enzima NEP. Típicamente, la etapa de determinación implicará la determinación de los efectos mediados por ligando del receptor AT₁ y/o la determinación de los efectos de inhibición de la enzima NEP.

Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por lo tanto también son útiles en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen una actividad antagonista del receptor AT₁ y/o actividad inhibidora de NEP. De esta manera, se utiliza un compuesto de la invención como una referencia en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con compuestos de la invención para identificar los compuestos

de ensayo que tiene aproximadamente una actividad igual y superior, si los hay. Por ejemplo, los datos pK_i (determinados, por ejemplo, por un ensayo de unión) para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos K_i de un compuesto de la invención para identificar los compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de ensayo que tienen un valor de K_i aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, si lo hay. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de los datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) y el análisis de los datos de ensayo para identificar los compuestos de ensayo de interés. Por lo tanto, se puede evaluar un compuesto de ensayo en un ensayo biológico por un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de manera concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Ensayos biológicos ejemplares incluyen un ensayo de unión al receptor AT_1 y un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMULACIONES

Los compuestos de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición farmacéutica o formulación. Tales composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente por cualquier vía de administración aceptable que incluye, pero no se limita a, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluyendo el transdérmico), ocular, y parenteral. Además, los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral en múltiples dosis por día (por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día), en una dosis diaria única o una dosis semanal única. Se entenderá que se puede utilizar cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administración particular en las composiciones farmacéuticas tratadas en el presente documento.

En consecuencia, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos o de formulación si se desea. En cuanto a las composiciones tratadas, el "compuesto de la invención" también se puede denominar "principio activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tales como el vehículo. Por lo tanto, se entiende que la expresión "principio activo" incluye compuestos de fórmula I así como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de ese compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más que una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal como en composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales concebidas para la administración múltiple hasta alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente la composición contendrá de aproximadamente del 0,01 – 95% de principio activo, que incluye, desde aproximadamente el 0,01 – 30% pp, tal como desde aproximadamente el 0,01 – 10% pp, dependiendo la cantidad actual de la formulación en sí misma, la vía de administración, la frecuencia de dosificación, y demás. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente del 5 – 70% pp, o desde aproximadamente el 10 – 60% pp de principio activo.

Se puede utilizar cualquier vehículo o excipiente en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente en particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se va a utilizar para tratar un paciente en particular, o el tipo de afección médica o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo particular de administración está bien en el ámbito de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, los vehículos o excipientes que se utilizan en tales composiciones están disponibles comercialmente. Para una mayor ilustración, se describen técnicas convencionales de formulación en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a estos, los siguientes: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipiente, tales como manteca de coco y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de maní, semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; u otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando o combinando total e íntimamente el principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante combinada uniformemente se puede entonces dar forma o cargar en comprimidos, cápsulas, píldoras, bombonas, cartuchos, dispensadores y similares utilizando procedimientos y utensilios convencionales.

En formulaciones en las que el compuesto de la invención contiene un grupo tiol, se puede dar una consideración adicional para minimizar o eliminar la oxidación del tiol para formar disulfuro. En formulaciones sólidas, se puede conseguir reduciendo el tiempo de secado, disminuyendo el contenido en humedad de la formulación, e incluyendo materiales tales como el ácido ascórbico, ascorbato sódico, sulfito sódico y bisulfito sódico, así como materiales tales como una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina. En formulaciones líquidas la estabilidad del tiol se puede conseguir por adición de aminoácidos, antioxidantes, o una combinación de edetato disódico y ácido ascórbico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración vía oral. Las composiciones farmacéuticas para la administración vía oral puede estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, comprimidos para chupar, papelillos, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite; elixires o jarabes; y similares; cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo.

Cuando se pretende una forma de dosificación sólida para administración vía oral (cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), la composición comprenderá típicamente el principio activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender cargas o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina. Polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tal como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y/o carbonato sódico; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como el talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tamponantes.

También pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas los agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Agentes ejemplares de revestimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen lo que se usan para revestimiento entérico, tales como el ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico- éster del ácido metacrílico, trimetilato acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, succinato acetato de hidroxipropil metil celulosa, y similares. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes hidrosolubles, tales como el ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes liposolubles, tales como el palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes metálicos, tales como el ácido cítrico, etilendiamina del ácido tetra acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las composiciones también se puede formular para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo utilizando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en proporciones variables u toras matrices de polímeros, liposomas y/o microsferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y se pueden formular de manera que liberen el principio activo solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones que embeben las composiciones que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma micro-encapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para su administración vía oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas comprenden típicamente el principio activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes, y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilén glicol, 1,3 butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la invención se pretenden para administración vía oral, se pueden envasar en una forma de unidad de dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" se refiere a una unidad separada físicamente adecuada para la dosificación de un paciente, es decir cada una de las unidades que

contienen una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado sea solo o en combinación con una o más de unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de unidad de dosificación pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

5 En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para la administración inhalada, y estará típicamente en forma de aerosol o polvo. Tales composiciones se administran generalmente utilizando dispositivos bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco, o inhalador de dosis ajustada. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que produce que la composición se pulverice como una niebla que se introduce en el tracto respiratorio del paciente. Una formulación de nebulizador ejemplar comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o un micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire del paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo seco ejemplar comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como la lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis fijada descargan una cantidad medida del principio activo utilizando un gas propulsor comprimido. Una formulación de dosis fijada ejemplar comprende una solución o suspensión del principio activo en un propulsor licuado, tal como clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Componentes opcionales de tales formulaciones incluyen co-disolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como el trioleato sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina, y lauril sulfato sódico. Tales composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado en un envase adecuado que contiene el principio activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el principio activo se microniza y luego se combina con el propulsor. De manera alternativa, se puede preparar una formulación en suspensión revistiendo por secado con aerosol partículas micronizadas del principio activo con un revestimiento o tensioactivo. La formulación se carga entonces en una bombona de aerosol, que forma una parte del inhalador.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para tal administración, el principio activo se proporciona en una solución, suspensión, o emulsión estéril. Los disolventes ejemplares para preparar tales formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, 30 gelatina, ésteres de ácido graso tales como el oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más de antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, y agentes dispersantes. Los tensioactivos, agentes estabilizantes adicionales o agentes de ajuste de pH (ácidos, bases o tampones) y los antioxidantes son particularmente útiles para proporcionar estabilidad a la formulación, por ejemplo, para minimizar o evitar la hidrólisis de enlaces éster y amida, o dimerización de tioles que pueden estar presentes en el compuesto. Estas formulaciones pueden presentarse estériles por el uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, radiación, o calor. En una realización particular, la formulación parenteral comprende una solución de ciclodextrina acuosa como vehículo farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas adecuadas incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de α -D-glucopiranosas unidas a las posiciones 1,4 por uniones como en la amilasa, β -ciclodextrina o cicloheptaamilosa. Ciclodextrinas ejemplares incluyen los derivados de la ciclodextrina tales como hidroxipropil y ciclodextrinas sulfobutil éter tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutil éter de β -ciclodextrina. Tampones ejemplares para tales formulaciones incluyen tampones basados en ácido carboxílico tales como soluciones tampón de citrato, lactato y maleato.

45 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica utilizando sistemas de suministro transdérmico y excipientes. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeabilidad, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcano-2-onas y similares, y que se incorporan en un parche o sistema de suministro similares. Se pueden utilizar excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales composiciones transdérmicas si se desea.

50 Si se desea, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Por lo tanto, en una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otros fármacos que se co-administran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominados "agente(s) secundario(s)" que se seleccionan de entre el grupo de diuréticos, bloqueantes del receptor β_1 adrenérgico, bloqueantes del canal del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de la neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes anti-lípidos, agentes antidiabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, antagonistas del receptor vasopresina, y combinaciones de los mismos. Tales agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica, y se describen ejemplos posteriormente. Combinando un compuesto de la invención con un agente secundario se puede conseguir una triple terapia; se puede conseguir una actividad antagonista del receptor AT_1 , actividad de inhibición de la NEP, y actividad asociada con el agente secundario (por ejemplo, bloqueante del receptor β adrenérgico) utilizando solo dos principios activos. Como las composiciones que contienen dos principios activos son típicamente más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres principios activos, tales composiciones de dos 65 componentes proporcionan una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen tres principios activos.

En consecuencia, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo principio activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se pueden incluir en la composición un tercer, cuarto, etc. principio activo. En la terapia de combinación, la cantidad del compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de los agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad administrada típicamente en monoterapia.

Los compuestos de la invención se pueden mezclar físicamente con el segundo principio activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede presentarse en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en tiempos separados. Por ejemplo, se puede combinar una compuesto de la invención con un segundo principio activo utilizando procedimientos e instrumental convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprenden un compuesto de la invención y un segundo principio activo. Adicionalmente, los principios activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan o combinan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física se administra entonces en una cantidad terapéuticamente eficaz utilizando cualquiera de las vías descritas en el presente documento.

De manera alternativa, los principios activos pueden estar separados y distinguirse antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de la administración sino que se administran simultáneamente o en tiempos separados como composiciones separadas. Tales composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntos en un kit. Cuando se administran en tiempos separados, el agente secundario típicamente se administrará en menos de 24 horas tras la administración del compuesto de la invención, variando entre la administración concurrente con el compuesto de la invención y la administración a aproximadamente las 24 horas post-dosis. Esto también se denomina administración secuencial. Por lo tanto, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral simultánea o secuencialmente con otro principio activo utilizando dos comprimidos, un comprimido para cada principio activo, donde secuencial puede significar que se administra inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o a un tiempo posterior predeterminado (por ejemplo, una hora más tarde o tres horas más tarde). De manera alternativa, la combinación se puede administrar por diferentes vías de administración, es decir, una por vía oral y la otra por inhalación.

En una realización, el kit comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la invención y al menos una forma de dosificación adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios como se expone en el presente documento, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación comprenden en conjunto una cantidad terapéuticamente eficaz de principios activos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica en un paciente.

Los principios activos secundarios, cuando existen, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz tal que se administran típicamente en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se co-administra con un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en forma de una sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro y demás, farmacéuticamente aceptables. El agente secundario también puede estar en forma de profármaco, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo de ácido carboxílico que se ha esterificado. Por lo tanto, se pretende que los agentes secundarios enumerados posteriormente incluyan todas tales formas, y están disponibles comercialmente o pueden prepararse utilizando reactivos y procedimientos convencionales.

En una realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un diurético. Los diuréticos representativos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos del asa, que incluyen derivados de sulfonamida tales como la acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torasemida, tripamida, y xipamida, así como los diuréticos no sulfonamida tales como el ácido etacrínico y otros compuestos del ácido fenoxiacético tales como el ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos tales como el manitol; diuréticos que eliminan potasio, que incluyen los antagonistas de aldosterona tales como la espironolactona, e inhibidores del canal del Na^+ tales como amilorida y triamtereno; diuréticos tiazida y tipo tiazida tales como altiazida, bendroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizon, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticran, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida, y triclorometiazida; y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el diurético se selecciona de entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torasemida, triamtereno, y combinaciones de los mismos. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 5 – 50 mg por día, más típicamente 6 – 25 mg por día, con dosificaciones comunes que son de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un bloqueante β_1 adrenérgico. bloqueantes β_1 adrenérgicos representativos incluyen pero no se limitan a estos, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, tal como el succinato de metoprolol y tartrato de metoprolol, moprolool, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y combinaciones de los mismos. En una realización particular el bloqueante β_1 adrenérgico se selecciona de entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y combinaciones de los mismos.

En una realización, se administra un compuesto de la invención en combinación con un bloqueante del canal del calcio. Los bloqueantes del canal del calcio representativos incluyen, pero no se limitan a estos, amlodipina, anipamil, aranipina, bamidipina, benciclano, benidipina, bepridil, clentiazem, cilnidipina, cinnarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nilvadipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamil, verapamil, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el bloqueante del calcio se selecciona de entre amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamil, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los inhibidores de la ECA representativos incluyen, pero no se limitan a estos, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, colazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasina, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de la ECA se selecciona de entre: benazepril, enalapril, lisinopril, ramipril, y combinaciones de los mismos.

En una realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor AT_1 , también conocido como bloqueantes del receptor angiotensina II tipo 1 (ARB). Los ARB representativos incluyen pero no se limitan a estos, abitesartan, benzilosartan, candesartan, candesartan cilexetil, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glucilosartan, irbesartan, isoteolina, losartan, medoxomilo, milfasartan, olmesartan, opomisartan, pratosartan, ripisartan, saprisartan, saralasina, sarmesina, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular, el ARN se selecciona de entre candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, y combinaciones de los mismos. Las sales ejemplares incluyen mesilato de eprosartan, sal potásica de losartan, y medoxomilo olmesartan. Típicamente, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar desde aproximadamente 4 – 600 mg por dosis, con dosificaciones diarias ejemplares que varían entre 20 – 320 mg por día.

En otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un inhibidor de la neprilina (NEP). Los inhibidores de la NEP representativos incluyen, pero no se limitan a, candoxatril; candoxatrilato; dexecadotril ((+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil] glicina benzil éster); CGS-24128 (3-[3-(bifenil-4-yl)-2-(fosfonometilamino) propionamido] ácido propiónico); CGS-24592 ((S)-3-[3-(biphenyl-4-yl)-2-(fosfonometilamino) propionamido] ácido propiónico); CGS-25155 (N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina benzil éster); 3-(1-carbamoilciclohexil) ácido propiónico derivados descritos en el documento WO 2006/027680 de Hepworth et al. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-benzil-3-(N-hidroxycarbamoil) propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidón; retrotiorfán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil) benceno propionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil) propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxy-2-phenylethyl)-L-fenilalanil]- β -alanina) y su profármaco SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metoxi] carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]- β -alanina); sialorfina; SCH-42495 (N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil) propionil]-L-metionina etil éster); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil] leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]- β -alanina); SQ-29072 (7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil] amino] ácido heptanoico); tiorfán y su profármaco racecadotril; UK-69578 (cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi) propil] ciclopentil] carbonil] amino] ciclohexano ácido carboxílico); UK-447,841 (2-{1-[3-(4-clorofenil) propilcarbamoil]-ciclopentilmetil]-4- ácido metoxibutírico); UK-505,749 ((R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il) propilcarbamoil] ciclopentil} ácido propiónico); 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2- ácido metilpentanoico y 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2- ácido metilpentanoico etil éster (documento WO 2007/056546); daglutril [(3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentano-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-ácido acético] descrito en el documento WO 2007/106708 de Khder et al. (Novartis AG); y combinaciones de los mismos. En una realización particular el inhibidor de la NEP se selecciona de entre candoxatril, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidón, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfán, y combinaciones de los mismos. El inhibidor de la NEP se administrará en una cantidad suficiente para proporcionar desde aproximadamente 20 – 800 mg por día, con dosificaciones típicas diarias que varían entre 50 – 700 mg por día, más comúnmente 100 – 600 o 100 – 300 mg por día.

- En otra realización más, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE representativos incluyen, pero no se limitan a: acemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, amoxiprina, anírolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, benzopiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclozónico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, mioprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozin, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxican, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetin, triflumidato, cidometacina, zomepiraco, y combinaciones de los mismos. En una realización en particular el AINE se selecciona de entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozin, piroxicam, y combinaciones de los mismos.
- En otra realización más, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente anti lipídico. Los agentes anti lipídicos representativos incluyen, pero no se limitan a, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; proteínas de transferencia de éster de colesterilos (CETP); y combinaciones de los mismos.
- En otra realización más, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente antidiabético. Agentes antidiabéticos representativos incluyen, pero no están limitados a: fármacos inyectables tales como insulina y derivados de insulina; fármacos eficaces por vía oral que incluyen las biguanidas tales como metformina, antagonistas del glucagón, inhibidores de la α -glucosidasa tales como acarbosa, y miglitol, meglitinidas tal como repaglinida, oxadiazolidindionas tales como pioglitazona y rosiglitazona; y combinaciones de los mismos.
- En una realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un agente anti-trombótico. Los agentes antitrombóticos representativos incluyen, pero no se limitan a, aspirina, agentes anti-plaquetarios, heparina, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la renina, ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, aliskireno, enalquireno, remiquireno, y combinaciones de los mismos. En otra realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor endotelina, ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a bosentan, darusentan, tezosentan, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de la endotelina, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, fosforamidón, CGS 26303, y combinaciones de los mismos. En otra realización más, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista de la aldosterona, ejemplos representativos del cual incluyen, pero no se limitan a, eplerenona, espironolactona, y combinaciones de los mismos.
- Los agentes terapéuticos combinados también pueden ser útiles en más terapias de combinación con compuestos de la invención. Por ejemplo, una combinación del inhibidor de la ECA enalapril (en la forma de sal de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se vende bajo la marca Vaseretic®, o una combinación del bloqueante del canal del calcio amlodipina (en forma de sal besilato) y el ARB olmesartan (en forma de profármaco medoxomil), o una combinación de un bloqueante del canal del calcio y una estatina, se pueden utilizar con los compuestos de la invención. Los agentes de acción doble también pueden ser útiles en una terapia de combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, también se pueden incluir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina (ECA/NEP) tales como AVE-0848 ((4S,7S,12bR)-7-[3-metil-2(S)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido [2,1-a][2] benzazepina-4- ácido carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto parental BMS-182657 (2-[2-oxo-3(S)-[3-fenil-2(S)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il] ácido acético); CGS-26303 ([N-[2-(bifenil-4-il)-1(S)-(1H-tetrazol-5-il) etil] amino] ácido metilfosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(S)-sulfanilpentanamido] ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 ((3R,6S,9aR)- 6-[3(S)-methyl-2(S)-sulfanylpentanamido]-5-oxoperhydrothiazolo[3,2-a]azepine-3- ácido carboxílico); gempatrilato; MDL-101264 ((4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolinoacetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4- ácido carboxílico); MDL-101287 ([4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[2-(carboxymetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4- ácido carboxílico); omapatrilato; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil) tiazolidin-4-il carbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metansulfonil)-L-lisilamino] etil]-L-valil-L-tirosina); y combinaciones de los mismos. En una realización particular el inhibidor ECA/NEP se selecciona de entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato, y combinaciones de los mismos.
- Otros agentes terapéuticos tales como agonistas del receptor α_2 -adrenérgico y antagonistas del receptor vasopresina también pueden ser útiles en la terapia de combinación. Los agonistas del receptor α_2 -adrenérgico ejemplares incluyen clonidina, dexmedetomidina, y ganfacina. Antagonistas del receptor vasopresina ejemplares incluyen el tolvaptan.
- Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Cápsulas de gelatina dura ejemplares para la administración oral

5 Un compuesto de la invención (50 g), 440 g de lactosa secada por aerosol y 10 g de estearato magnésico se mezclaron íntimamente. La composición resultante se carga entonces en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). De manera alternativa, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla íntimamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 mg). La mezcla se pasa entonces a través de un matiz de 45 mesh U.S. y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

10 *Formulación ejemplar de cápsula de gelatina para administración oral*

Un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla íntimamente con polioxietileno sorbitán monooleato (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se carga entonces en una cápsula de gelatina (300 mg de composición por cápsula).

15 De manera alternativa, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla íntimamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 260 mg) y estearato magnésico (0,8 mg). La mezcla se carga entonces en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, Blanca, Opaca) (300 mg de composición por cápsula).

20 *Formulación ejemplar de comprimido para administración oral*

25 Un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un matiz del Nº 20 mesh U.S. y se mezclan íntimamente. Los gránulos producidos de esta manera se secan a 50-60 °C y se pasan por un matiz del Nº 16 mesh U.S. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10% en agua estéril) con almidón carboximetil sódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg), y talco (1 mg), y esta mezcla se pasa entonces a través de un matiz del Nº 16 mesh U.S. El almidón de carboximetil sódico, estearato magnésico y talco se añaden entonces a los gránulos. Tras el mezclado, la mezcla se comprime en una máquina de compresión para conseguir un comprimido que pesa 100 mg.

30 De manera alternativa, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla íntimamente con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime entonces para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

35 De manera alternativa, un compuesto de la invención (400 mg) se mezclan íntimamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato magnésico (5 mg). La mezcla se comprime entonces para formar un comprimido con una sola muesca (600 mg de composición por comprimido).

40 De manera alternativa, un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla íntimamente con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se pulveriza en un polvo fino, la celulosa microcristalina (50 mg) y el estearato magnésico (5 mg) se mezclan con la formulación de gelatina, se granula y la mezcla resultante se comprime para formar comprimidos (100 mg de principio activo por comprimido).

Formulación de suspensión ejemplar para administración oral

45 Se mezclaron los siguientes ingredientes para formar una suspensión que contiene 100 mg de principio activo por cada 10 ml de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum® K (silicato aluminomagnésico)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	q.s. to 100 ml

Formulación líquida ejemplar para administración oral

Una formulación líquida adecuada es una con tampón basado en ácido carboxílico tal como soluciones tampón de citrato, lactato y maleato. Por ejemplo, un compuesto de la invención (que se puede pre-mezclar con DMSO) se mezcla con un tampón de citrato amónico 100 mM y se ajusta el pH a 5, o se mezcla con una solución de ácido cítrico 100 mM y se ajusta el pH a un pH de 2. Tales soluciones pueden incluir también un excipiente solubilizante tal como la ciclodextrina, por ejemplo la solución puede incluir un 10% pp de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de NaHCO₃ al 5%, con o sin ciclodextrina.

Formulación inyectable ejemplar para la administración por inyección

Un compuesto de la invención (0,2 g) se mezcla con una solución tampón de acetato sódico 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a un pH de 4 utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido sódico acuoso 0,5 N, según sea necesario, y luego se añade suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. La mezcla se filtra entonces a través de un filtro estéril (0,22 micras) para proporcionar una solución estéril adecuada para la administración por inyección.

Composiciones ejemplares para la administración por inhalación

Un compuesto de la invención (0,2 mg) se microniza y luego se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada se carga entonces en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran utilizando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

De manera alternativa, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersa en una solución preparada disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca por aerosol y luego se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio menor de aproximadamente 1,5 μ m. La composición micronizada se carga entonces en cartuchos de inhalador de dosificación fija que contenían 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

De manera alternativa, un compuesto de la invención (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica (125 ml) tamponado con citrato (pH 5). La mezcla se agita y se sonica hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución se comprueba y se ajusta, si fuera necesario, a pH 5 añadiendo lentamente hidróxido sódico acuoso 1 N. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador que proporciona aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, estas realizaciones específicas no pretenden limitar el alcance de la invención en ningún modo, a menos que se indique otra cosa.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa, y cualquier otra abreviatura usada en el presente documento y no definida tiene su significado convencional generalmente aceptado:

ACE	enzima convertidora de la angiotensina
APP	aminopeptidasa P
AT ₁	angiotensina II tipo 1 (receptor)
AT ₂	angiotensina II tipo 2 (receptor)
BSA	albúmina sérica bovina
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dnp	2,4-dinitrofenilo
DOCA	acetato de desoxicorticosterona
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
EGTA	etilenglicol bis(β -aminoetil éter)-ácido N,N,N'-tetraacético
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
Mca	(7-metoxicoumarin-4-il)acilo
MeCN	acetonitrilo

MeOH	metanol
NaBH ₃ CN	cianoborohidruro sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NEP	neprilisina (EC 3,4,24,11)
PBS	solución salina tamponada con fosfato
SHR	rata hipertensiva espontáneamente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tris	tris(hidroximetil)aminometano
Tween-20	monolaurato de polietilenglicol sorbitán

A menos que se indique otra cosa, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron en proveedores comerciales (tal como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El progreso de las reacciones se controló por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (HPLC anal.), y espectrometría de masas, cuyos detalles se proporcionan en los ejemplos específicos. Los disolventes usados en el análisis por HPLC analítica fueron como se indica a continuación: el disolvente A fue agua al 98%/MeCN al 2%/1,0 ml/l de TFA; el disolvente B fue MeCN al 90%/agua al 10% /1,0 ml/l de TFA.

Las reacciones se trataron como se describe específicamente en cada preparación o ejemplo; las mezclas de reacción comúnmente se purificaron por extracción y otros métodos de purificación, tales como cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de forma rutinaria por HPLC preparativa, típicamente usando una columna Microsorb C18 y paquetes de columna Microsorb BDS y eluyentes convencionales. La caracterización de los productos de reacción se realizó de forma rutinaria por espectrometría de masas y ¹H RMN. Para la medición por RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-*d*₆), y los espectros de ¹H RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación convencionales. La identificación espectrométrica de masas de los compuestos se realizó típicamente usando un método de ionización por electronebulización (ESMS) con un instrumento Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

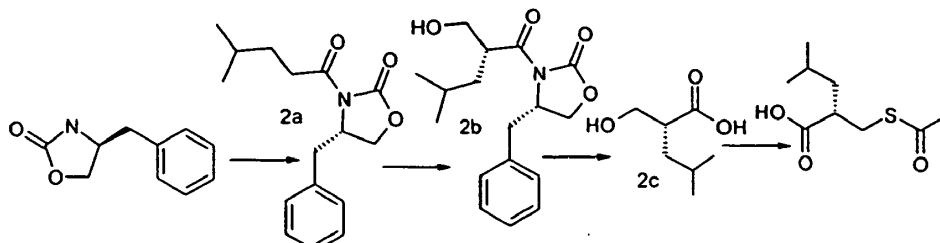
PREPARACIÓN

Cloruro de 4-metilpentanoílo

Se disolvió ácido isocaproico (10,0 g, 86,1 mmol) en cloruro de metileno (30,0 ml, 468,0 mmol) y se añadió cloruro de tionilo (18,8 ml, 258 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se evaporó de forma rotatoria para proporcionar el compuesto del título, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

PREPARACIÓN 2

Ácido (S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico



(S)-4-Bencil-3-(4-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2a): Se disolvió (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (15,1 g, 85,0 mmol) en THF (200 ml, 2,5 mol), se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 1,6 M de *n*-butil litio en hexano (53,1 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota 4-metilpentanoílo (12,6 g, 93,5 mmol), se agitó durante 30 minutos a -78 °C y después se calentó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron 150 ml de NaHCO₃ saturado y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con Na₂CO₃ (5%) y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El exceso de oxazolidinona se retiró usando hexanos para proporcionar el intermedio (2a) (14,5 g).

(S)-4-Bencil-3-((R)-2-hidroximetil-4-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2b): El intermedio (2a) (14,5 g, 46,3 mmol) se disolvió en DCM (151 ml, 2,4 mol) y se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (48,6 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota DIPEA (8,9 ml, 51,0 mmol) a 0 °C y la

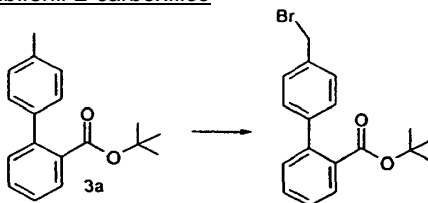
mezcla se agitó durante 75 minutos. Después, se añadió 1,3,5-trioxano (4,6 g, 51,0 mmol) en DCM (30 ml). Después de 10 minutos, se añadió un segundo equivalente de tetracloruro de titanio 1 M en DCM (48,6 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas. Después, la reacción se interrumpió con 250 ml de cloruro de amonio saturado. Se añadieron agua y DCM, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60%:hexanos) para proporcionar el intermedio (2b) (13,9 g).

Ácido (*R*)-2-hidroximetil-4-metilpentanoico (2c): El intermedio (2b) (13,9 g, 40,8 mmol) se disolvió en THF (200 ml, 2 mol) y se agitó a 0 °C. Se añadió peróxido de hidrógeno 9 M en agua (46,3 ml) seguido de la adición gota a gota de hidróxido de litio 1,5 M monohidrato en agua (54,4 ml). Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se añadió hidróxido potásico (4,6 g, 81,6 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. A esta se le añadió una solución de sulfito sódico (10 g en 200 ml de agua) seguido de agua y cloroformo (200 ml de cada uno). La capa acuosa se extrajo dos veces más con CHCl₃ (150 ml), se acidificó y se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó en un evaporador rotatorio para proporcionar el intermedio (2c) (5,4 g).

Se disolvió trifenilfosfina (19,5 g, 74,3 mmol) en THF (200 ml, 2 mol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (14,6 ml, 74,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C. El intermedio (2c) (5,4 g, 37,1 mmol) y ácido tioacético (8,0 ml, 111 mmol) se disolvieron en THF (20 ml) y se añadieron gota a gota a la reacción. Después de la adición, la mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3,5 horas, se concentró a aproximadamente un tercio del volumen y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se extrajo tres veces más con NaHCO₃ saturado y los extractos acuosos combinados se lavaron dos veces con CHCl₃, se acidificaron con HCl 1 N y se extrajeron tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporaron de forma rotatoria para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 33%).

PREPARACIÓN 3

Éster *t*-butilico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico

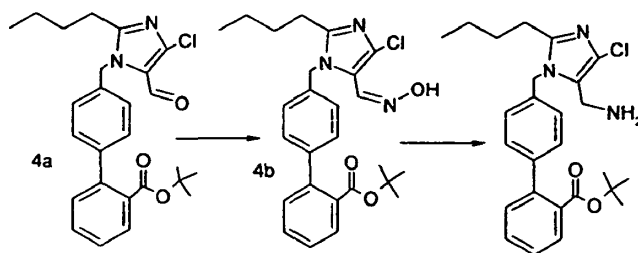


Éster *t*-butilico del ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico (3a): Una solución de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico (48,7 g, 230 mmol) y cloruro de tionilo (150 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 5,5 horas, la mezcla se concentró al vacío. El exceso de cloruro de tionilo se retiró mediante co-distilación con tolueno para proporcionar un sólido de color amarillo (52,6 g). Después, el material se disolvió en THF (500 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones *t*-butoxido potásico (15,0 g, 130 mmol) seguido de la adición de una solución 1 M de *t*-butoxido potásico en THF (250 ml). Se añadió más cantidad de *t*-butoxido potásico sólido (21,4 g, 100 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio (3a) en forma de un aceite de color amarillo (62,3 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se añadió peróxido de benzoílo (3,9 g, 16,0 mmol) a una solución del intermedio (3a) (62 g, 230 mmol) y NBS (41,2 g, 230 mmol) en benceno (800 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo. Después de 4,5 horas, se añadió peróxido de benzoílo (1 g) seguido de NBS (16 g, 66,0 mmol) 30 minutos más tarde. La mezcla se agitó durante un total de 6 horas, se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo resultante se cristalizó en éter dietílico y hexano a 4 °C durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (40,7 g). ¹H RMN (DMSO): δ (ppm) 1,1 (s, 9H), 4,6 (s, 2H), 7,1-7,6 (m, 8H).

PREPARACIÓN 4

Éster *t*-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil) bifenil-2-carboxílico



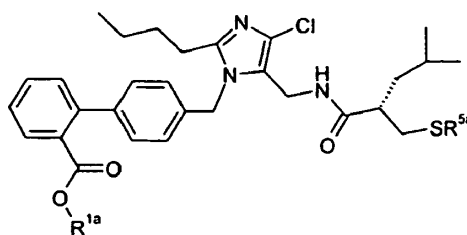
Éster t-butilico del ácido 4'-(2-butil-4-cloro-5-formilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (4a): Se combinaron 2-butil-5-cloro-3H-imidazol-4-carbaldehído (9,9 g, 53,3 mmol), éster t-butilico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (18,5 g, 53,3 mmol) y K_2CO_3 (7,4 g, 53,3 mmol) en DMF (200 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40%:hexanos) para producir 21,5 g del intermedio (4a).

Éster t-butilico del ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (4b): Se combinaron el intermedio (4a) (12,1 g, 26,7 mmol) y $NH_4OH \cdot HCl$ (2,4 g, 34,7 mmol) en 80 ml de agua y 160 ml de piridina y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para producir 11,7 g del intermedio (4b), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El intermedio (4b) (8,8 g, 19 mmol), $NaBH_3CN$ (5,3 g, 84,6 mmol) y NH_4OAc (3,2 g, 41,4 mmol) se disolvieron en MeOH (100 ml) y se enfriaron a 0 °C. Después de 15 minutos, se añadió en tres porciones $TiCl_3$ (8,70 g, 56,4 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente, mientras se agitaba, durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, la reacción se interrumpió con NH_4OH (100 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado de sal de titanio resultante se retiró por filtración y se aclaró con MeOH varias veces. El filtrado se concentró. El residuo resultante se recogió en una mezcla 3:1 de $CHCl_3$ e isopropanol. Se añadieron NaCl acuoso saturado y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El producto se extrajo dos veces con una mezcla 3:1 de $CHCl_3$ e isopropanol, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir 8,2 g del compuesto del título.

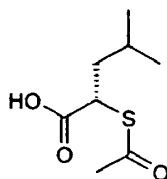
EJEMPLO 1

Éster t-butilico del ácido 4'-5-[(S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino]metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetilbifenil-2-carboxílico (1a; $R^{1a} = t\text{-butilo}$; $R^{5a} = -C(O)CH_3$); Ácido 4'-5-[(S)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino]metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetilbifenil-2-carboxílico (1b; $R^{1a} = H$; $R^{5a} = -C(O)CH_3$); y Ácido 4'-2-Butil-4-cloro-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil]imidazol-1-ilmetilbifenil-2-carboxílico (1c; $R^{1a} = H$; $R^{5a} = H$)



Se disolvió ácido (S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (371 mg, 1,8 mmol) y HATU (691 mg, 1,8 mmol) en DMF (5 ml, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió DIPEA (0,3 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (750 mg, 1,7 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 2 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc:hexanos) para obtener el intermedio de acetilsulfanil éster (1a). Este intermedio se disolvió en DCM:TFA (1:1) (3 ml cada uno), se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y después se concentró para obtener el intermedio ácido acetilsulfanilo (1b). Este intermedio se disolvió de nuevo en 1:1 de MeOH:NaOH (1 N) (2 ml cada uno) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, la reacción se interrumpió con ácido acético, y la mezcla se concentró. El material resultante se purificó por HPLC preparativa (30-70%) para producir 360 mg del producto final (1c). MS m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{29}H_{36}ClN_3O_3S$, 542,22; observado, 542,4. 1H RMN (DMSO): 8,4 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,3 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,01 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,18 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,05 (1H, t), 1,45 (2H, m), 1,38 (2H, m), 1,2 (3 H, m), 0,77 (9H, m).

PREPARACIÓN 5

Ácido (S)-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoico

Ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico (5a): Se disolvió D-leucina (9,9 g, 75,2 mmol) en 3,0 M de HBr en agua (120 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de NaNO₂ (8,3 g, 120 mmol) en agua (20 ml, 100 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 horas y después se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 12,6 g del intermedio (5a) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO): 4,31 (1H, t), 1,75 (2H, m), 1,65 (1H, m), 0,82 (6H, dd).

El intermedio (5a) (12,5 g, 64,1 mmol), tioacetato potásico (11,0 g, 96,1 mmol) y DMF (100 ml, 1,0 mol) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó dos veces con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40%:hexanos con ácido acético al 5%) para producir 6,8 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO): 3,96 (1H, t), 2,45 (3H, s), 1,70 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,42 (1H, m), 0,84 (6H, dd).

Síntesis Alternativa del Compuesto del Título

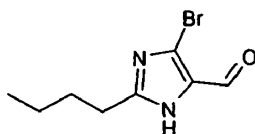
Ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico (5a): Mientras estaba en agitación, se disolvió D-leucina (76,6 g, 584 mmol, 1,0 equiv.) en 920 ml de HBr ac. 3,0 M (2,8 mol, 4,7 equiv.) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (64,5 g, 934 mmol, 1,6 equiv.) en 200 ml de agua durante 20 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se extrajo dos veces con 500 ml de EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico en forma de un aceite de color amarillo (103 g). ¹H RMN (DMSO) δ (ppm): 0,9 (m, 6H), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 4,3 (t, 1H).

El intermedio (5a) (103 g, 528 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 800 ml de DMF y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente tioacetato potásico (90,5 g, 792 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la reacción se interrumpió con 600 ml de agua, se extrajo tres veces con 500 ml de EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre MgSO₄. El producto orgánico se filtró y se concentró a presión reducida produciendo el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto (85 g) se disolvió en 350 ml de éter diisopropílico y se enfrió a 0 °C en hielo. Se añadió lentamente 1,0 equiv. de diisopropil amina y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La solución se filtró y el sólido se lavó con 250 ml de éter diisopropílico frío. Después, el sólido se suspendió en 500 ml de EtOAc y se lavó con 900 ml de KHSO₄ al 5% (ac.). El producto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (39,6 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,9 (m, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 4,2 (t, 1H).

Como alternativa, se combinaron ácido tioacético (13,7 g, 180 mmol) y DMF (300 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió carbonato sódico (19,0 g, 180 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota el Intermedio (5a) (33,4 g, 171 mmol) en 20 ml de DMF y la mezcla se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se diluyó con 200 ml de EtOAc y se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada 1 N 1:1 de NaCl:HCl. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 200 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite recuperado se disolvió en éter diisopropílico (150 ml, 1,1 mol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota dicitohexilamina (33,4 ml, 168 mmol) y el sólido se dejó formarse de la solución. Después de agitar durante 30 minutos más, el material se filtró y se lavó con 150 ml de éter diisopropílico frío. El sólido recuperado (41 g) se suspendió en 300 ml de EtOAc. Se añadieron 500 ml de KHSO₄ al 5% y las capas se separaron. El producto orgánico se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (20,7 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,9 (m, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3 H), 4,2 (t, 1H).

PREPARACIÓN 6

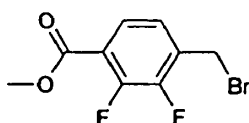
5-Bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído



Se disolvió 2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído (30,0 g, 197 mmol) en DMF (220 ml, 2,8 mol). Se añadió NBS (36,8 g, 207 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró y se recogió en EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%:hexanos) para obtener 7,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color gris. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₈H₁₁BrN₂O, 232,09; observado 233,0. ¹H RMN (DMSO): 13,3 (1H, a), 9,48 (1H, s), 2,66 (2H, t), 1,59 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,85 (3H, t).

PREPARACIÓN 7

Éster Metílico del Ácido 4-Bromometil-2,3-difluorobenzoico

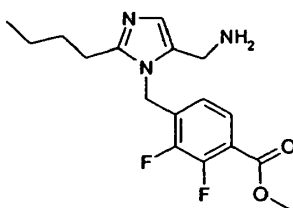


Éster metílico del ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzoico (7a): Se disolvió ácido 2,3-difluoro-4-metilbenzoico (10,0 g, 58,1 mmol) en MeOH (200 ml, 6,0 mol) y ácido sulfúrico (1,00 ml, 19,0 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se enfrió y concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc y se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 9,0 g del intermedio (7a) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): 7,61 (1H, t), 7,00 (1H, t), 3,93 (3H, s), 2,35 (3H, s).

El Intermedio (7a) (9,0 g, 48,4 mmol), NBS (8,6 g, 48,4 mmol) y peróxido de benzoílo (100 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en benceno (200 ml, 2,0 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc y se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La reacción bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10%:hexanos) para obtener 4,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₉H₇BrF₂O₂, 266,05; observado 267,1. ¹H RMN (CDCl₃): 7,70 (1H, t), 7,28 (1H, t), 4,48 (2H, s), 3,95 (3H, s).

PREPARACIÓN 8

Sal Diclorhidrato del Éster Metílico del Ácido 4-(5-Aminometil-2-butil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico

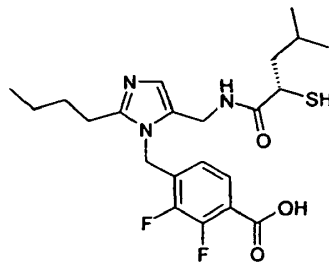


Éster metílico del ácido 4-(4-Bromo-2-butil-5-formil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico (8a): Se combinaron éster metílico del ácido 4-bromometil-2,3-difluorobenzoico (3,5 g, 13,2 mmol), 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído (3,1 g, 13,2 mmol) y carbonato potásico (1,8 g, 13,2 mmol) y se disolvieron en DMF (20 ml, 300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La reacción bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%:hexanos) para obtener 4,16 g del intermedio (8a) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₇H₁₇BrF₂N₂O₃, 416,23; observado 417,1. ¹H RMN (CDCl₃): 9,68 (1H, s), 7,64 (1H, t), 6,55 (1H, t), 5,64 (2H, s), 3,95 (3H, s), 2,63 (2H, t), 1,69 (2H, m), 1,36 (2H, m), 0,90 (3H, t).

Éster metílico del ácido 4-[4-bromo-2-butil-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]-2,3-difluorobenzoico (8b): El Intermedio (8a) (4,1 g, 10 mmol) se disolvió en piridina (20 ml, 200 mmol) y agua (10 ml, 600 mmol). Se añadió NH₂OH·HCl (898 mg, 12,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El sólido resultante se filtró y se secó para producir 3,6 g del intermedio (8b) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₇H₁₈BrF₂N₃O₃, 431,24; observado 432,2.

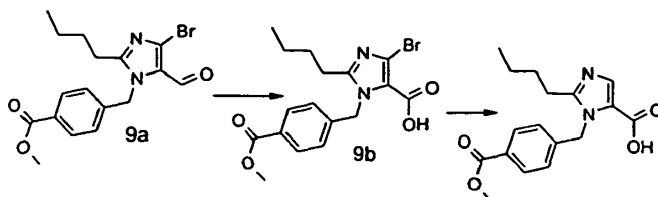
Se combinaron el Intermedio (8b) (3,6 g, 8,2 mmol), hidróxido de paladio (0,58 g, 4,1 mmol), 1 M de HCl en agua (16,5 ml) y MeOH (190 ml, 4,7 mol). La mezcla se desgasificó y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El paladio se filtró y después el soluto se concentró para producir 3,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-naranja. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₇H₂₁F₂N₃O₂, 338,16; observado 338,2. ¹H RMN (DMSO): 9,69 (2H, a), 7,84 (1H, s), 7,67 (1H, m), 6,94 (1H, m), 5,80 (2H, s), 4,10 (2H, d), 3,88 (3H, s), 2,98 (2H, t), 1,56 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,84 (3H, t).

EJEMPLO 2

Ácido 4-{2-Butil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico

Se disolvió ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (205 mg, 1,1 mmol) en DMF (8,1 ml, 104 mmol). Se añadieron HATU (409 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (170 µl, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se disolvió sal diclorhidrato de éster metílico del ácido 4-(5-aminometil-2-butil-imidazol-1-ilmetil)-2,3-difluorobenzoico (401 mg, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) con DIPEA (170 µl, 1,0 mmol) y se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después, el residuo en bruto se disolvió de nuevo en 1:1 de MeOH:NaOH (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se interrumpió con ácido acético y la mezcla se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa (2-90%) para producir 108 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₂₉F₂N₃O₃S, 454,19; observado 454,2. ¹H RMN (DMSO): 8,44 (1H, t), 7,59 (1H, t), 7,25 (1H, s), 6,62 (1H, t), 5,56 (2H, s), 4,24 (2H, m), 3,14 (2H, c), 2,79 (2H, t), 2,72 (1H, d), 1,2-1,6 (7H, m), 0,78 (6H, d), 0,71 (3H, d).

PREPARACIÓN 9

Ácido 2-Butil-3-(4-metoxycarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico (Sal TFA)

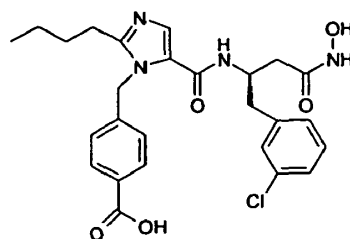
Éster metílico del ácido 4-(4-bromo-2-butil-5-formil-imidazol-1-ilmetil)benzoico (9a): Se disolvió 5-bromo-2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído (38 g, 160 mmol) en DMF (400 ml, 5 mol). Se añadió carbonato potásico (27 g, 200 mmol) seguido de 4-bromometilbenzoato de metilo (38 g, 160 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%:hexanos) para producir el intermedio (9a) (32,2 g, 62,2 mmol). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₇H₁₉N₂O₃Br, 379,3; observado 379,1. ¹H RMN (400 Mz, CD₃OD) δ (ppm): 0,82 (t, 3H, J = 5 Hz), 1,28 (m, 2H), 1,54 (c, 2H, J = 5 Hz), 2,70 (t, 2H, J = 5 Hz), 5,69 (s, 2H), 7,15 (d, 2H, J = 5 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 5 Hz), 9,66 (s, 1H).

Ácido 5-bromo-2-butil-3-(4-metoxycarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico (9b): El Intermedio (9a) (20 g, 50 mmol) se disolvió en 1-butanol (580 ml, 6,3 mol). A éste se le añadió 2-metil-2-buten-2-ol 2,0 M en THF (295 ml), dihidrogenofosfato sódico (50,6 g, 422 mmol) y clorito sódico (50,6 g, 559 mmol) en agua (780 ml, 43 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se extrajo con 500 ml de EtOAc y se lavó dos veces con 250 ml de una solución saturada de sulfito sódico. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%:hexanos) para producir el intermedio (9b) (20 g, 50 mmol). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₇H₁₉N₂O₄Br, 395,3; observado 397,2. ¹H RMN (400 Mz, CD₃OD): δ (ppm) 0,82 (t, 3H, J = 5 Hz), 1,27 (m, 2H), 1,53 (c, 2H, J = 5 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 5 Hz), 5,71 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, J = 5 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 5 Hz).

El Intermedio (9b) (20 g, 50 mmol) se disolvió en MeOH (390 ml, 9,6 mol). Se añadió TFA (4,33 ml, 56,2 mmol) para solubilizar el material. La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y se añadió paladio 10% sobre carbono (húmedo) (0,54 g, 5 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró. El residuo resultante se trituró con EtOAc y se filtró para recuperar el compuesto del título en forma de una sal TFA (15,9 g, 36,9 mmol). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₇H₂₀N₂O₄, 316,4; observado 317,3. ¹H RMN (400 Mz, CD₃OD): δ (ppm) 0,85 (t, 3H, J = 5 Hz), 1,32 (m, 2H), 1,55 (c, 2H, J = 5 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 5 Hz), 5,92 (s, 2H), 7,26 (d, 2H, J = 5 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 5 Hz), 8,2 (s, 1H).

EJEMPLO 3

Ácido 4-{2-Butil-5-[(*R*)-1-(3-clorobencil)-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoyl]imidazol-1-ilmetil}benzoico (Sal TFA)



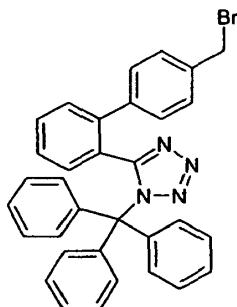
Se disolvió sal TFA del ácido 2-butil-3-(4-metoxycarbonilbencil)-3H-imidazol-4-carboxílico (2,7 g, 6,3 mmol) en DMF (30 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente y se añadieron pentafluorofenol (1,2 g, 6,3 mmol), EDC (1,2 g, 6,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. A ésta se le añadieron sal HCl del ácido (*R*)-3-amino-4-(3-clorofenil)butírico (0,8 g, 6,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol), y la solución se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción en bruto se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y después se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con ácido fosfórico 1 M, una solución saturada de NaCl y después se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, la solución orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido en bruto.

Después, el ácido en bruto se disolvió en DMF (30 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente y se añadieron pentafluorofenol (1,2 g, 6,3 mmol), EDC (1,2 g, 6,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. A ésta se le añadió sal HCl hidroxilamina (450 mg, 6,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol), y la solución se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción en bruto se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con ácido fosfórico 1 M, una solución saturada de NaCl y después se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el hidroxamato en bruto.

El hidroxamato en bruto se disolvió en THF (10 ml) seguido de la adición de NaOH 1 M (31,6 ml, 31,6 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas y después se acidificó a pH 4 con HCl 1 M. La solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el material en bruto que se purificó por cromatografía de fase inversa (1:1 de agua:MeCN con TFA al 0,1%) para obtener el compuesto del título en forma de una sal TFA (279 mg, 0,23 mmol). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClN₄O₅, 513,18; observado 513,5. ¹H RMN (400 Mz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) 0,74 (t, 3H, J = 5 Hz), 1,18 (c, 2H, J = 5 Hz), 1,41 (m, 2H), 2,20 (d, 2H, J = 5 Hz), 2,68 (m, 3H), 4,36 (m, 2H), 5,71 (m, 2H), 7,11 (m, 5H, J = 5 Hz), 7,86 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

PREPARACIÓN 10

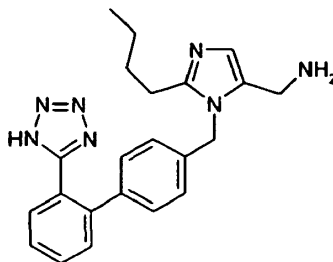
5-(4'-Bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol



A una suspensión saturada en nitrógeno de *N*-trifenilmetil-5-[4'-metilbifenil-2-il]tetrazol (10 g, 20,9 mmol) en DCM se le añadieron NBS (3,7 g, 20,9 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo (60 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y la solución orgánica se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 4,61 (s, 2H), 6,80 (d, 6H), 7,01 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 9H), 7,43-7,45 (dd, 1H), 7,50-7,56 (td, 1H), 7,58-7,60 (td, 1H), 7,77-7,79 (dd, 1H).

PREPARACIÓN 11

C-[2-Butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il]metilamina·2[C₂HF₃O₂]



2-Butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbaldehído (11a): A una solución en DMF (150 ml) de 5-(4'-bromometil-bifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazol (30 g, 53,8 mmol) se le añadieron 2-butil-5-cloro-3H-imidazol-4-carbaldehído (10 g, 53,8 mmol) y K₂CO₃ (7,4 g, 53,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió EtOAc (500 ml) y el producto orgánico se lavó tres veces con una solución de NaHCO₃ (200 ml) seguido de NaCl acuoso saturado (200 ml). El disolvente se retiró y la purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (50:50 de EtOAc:hexanos) usando un gradiente isocrático para proporcionar el intermedio (11a) un sólido de color blanco (41 g). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₁H₃₅ClN₆O, 663,26; observado 663,4. ¹H RMN (d₄-MeOH): 0,83 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,87-6,96 (m, 8H), 7,05 (m, 2H), 7,25-7,43 (m, 10H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 9,73 (s, 1H).

{2-Butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}-metanol (11b): A una solución en EtOH (500 ml) del intermedio (11a) (41,0 g, 61,8 mmol) se le añadió NaBH₄ sólido (2,8 g, 74,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución 50/50 de ácido acético/agua hasta que no se observó efervescencia. Se añadió EtOAc (500 ml) y el producto orgánico se lavó tres veces con NaCl acuoso saturado (100 ml). El disolvente se retiró y la purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (50:50 de EtOAc:hexanos) usando un gradiente isocrático para proporcionar el intermedio (11b) en forma de un sólido de color blanco (37 g). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₁H₃₇ClN₆O, 665,28; observado 665,3. ¹H RMN (d₄-MeOH): 0,79 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,83-6,90 (m, 8H), 7,05 (d, 2H), 7,23-7,33 (m, 10H), 7,53 (m, 2H), 7,81 (d, 1H).

2-Butil-5-cloro-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (11c): A una solución en DCM (200 ml) del intermedio (11b) (13,6 g, 20,4 mmol), enfriada a -78 °C, se le añadió cloruro metano sulfonilo (6,3 ml, 81,6 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. A la mezcla enfriada se le añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y EtOAc (500 ml), que después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. El producto orgánico se lavó tres veces más con NaCl acuoso saturado (100 ml). Después del secado sobre sulfato sódico y la filtración, la retirada del disolvente proporcionó el intermedio (11c) en forma de un aceite de color amarillo (15 g) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₂H₃₉ClN₆O₃S, 743,26; debido a la naturaleza reactiva del intermedio (11c), únicamente se observó el producto sustituido con metanol tras la realización de un espectro de masas de la muestra al disolverse en metanol; producto sustituido con metanol [M + H⁺] = 679,6.

5-[4'-(5-Azidometil-2-butil-4-cloro-imidazol-1-ilmetil)-bifenil-2-il]-1-tritil-1H-tetrazol (11d): A una solución en dimetilsulfóxido (100 ml) del intermedio (11c) (15 g, 20 mmol) se le añadió azida sódica (3,9 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron EtOAc (500 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml) y las capas se separaron, reteniendo la capa orgánica. El producto orgánico se lavó tres veces más con NaCl acuoso saturado (100 ml). Después del secado sobre sulfato sódico y la filtración, la retirada del disolvente proporcionó el intermedio (11d) en forma de un sólido de color amarillo (12 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₁H₃₆ClN₉, 690,29; observado 690,5.

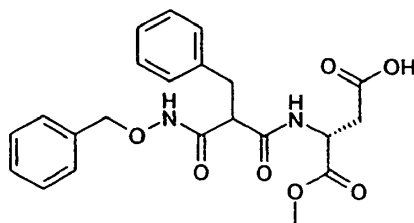
C-[2-Butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il]metilamina·2[C₂HF₃O₂] (11e): A una solución en MeOH (150 ml) del intermedio (11d) (12 g, 17 mmol) se le añadió paladio sobre carbono (6,0 g; Pd al 10% p/p). La solución se desgasificó en primer lugar y se cargó de nuevo con gas nitrógeno (1 atm) seguido de más desgasificación y recarga con gas hidrógeno (1 atm). Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante

2-3 horas en las que la reducción de azida se completó al 50%. Se añadió más cantidad de paladio sobre carbono (1,0 g; Pd al 10% p/p) y la solución se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 1,5 horas, la reacción estaba completa, la mezcla se desgasificó y se recargó con nitrógeno antes de la filtración a través de Celite. El filtrado se redujo hasta un volumen de 50 ml. Al filtrado se le añadió lentamente HCl 6 N (150 ml) y la solución se agitó durante 4 horas y después se evaporó a sequedad. La purificación se realizó por HPLC preparativa (fase inversa) para proporcionar el intermedio (11e) en forma de una sal bis-TFA sólida de color blanco (4,0 g). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₂₄ClN₇, 422,19; observado. 422,0. ¹H RMN (d₄-MeOH): 0,89 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,52-7,67 (m, 4H).

A una solución en MeOH (195 ml) del intermedio (11e) (2,34 g, 5,5 mmol) se le añadieron NaOH 1 N (58 ml) y paladio sobre carbono (1,9 g; Pd al 10% p/p). La solución se desgasificó en primer lugar y se recargó con gas nitrógeno (1 atm) seguido de más desgasificación y recarga con gas hidrógeno (1 atm). Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas. La solución se desgasificó y se recargó con nitrógeno antes de la filtración a través de Celite. Al filtrado se le añadió lentamente HCl 1 N (58 ml) y la solución neutralizada se evaporó a sequedad. La purificación se realizó por HPLC preparativa (fase inversa) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal bis-TFA sólida de color blanco (1,90 g). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₂₅N₇, 388,22; observado 388,2. ¹H RMN (d₄-MeOH): 0,91 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,52-7,67 (m, 4H), 7,74 (s, 1H).

PREPARACIÓN 12

1-Metil Éster del Ácido (R)-2-(2-Benciloxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)succínico



Se preparó éster etílico del ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico como se describe en Fournie-Zaluski y col. (1985) J Med Chem. 28(9): 1158-1169).

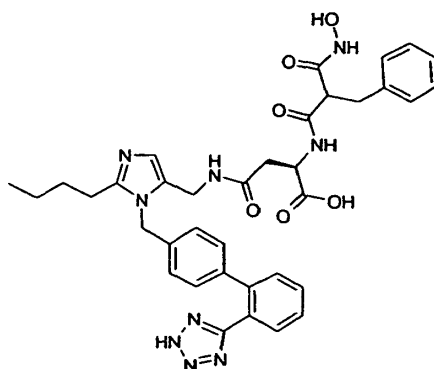
Ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico (12a): A una solución del éster etílico del ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico (19 g, 58,1 mmol) disuelto en una mezcla de THF (70 ml) y MeOH (200 ml) se le añadió una solución de NaOH (5,4 g, 135 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se evaporó para retirar los disolventes orgánicos volátiles. El residuo acuoso se diluyó con agua (200 ml) y se lavó con DCM (200 ml). La capa acuosa se guardó y se acidificó a pH ~4 añadiendo HCl concentrado. El producto deseado se precipitó, se lavó con agua, se disolvió en acetona (200 ml) y se evaporó a sequedad, proporcionando el intermedio (12a) en forma de un sólido de color blanco (14,2 g). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 7,20-7,06 (m, 5H), 4,60-4,56 (d, 1H), 4,42-4,38 (d, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H).

2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido 2-bencil-N-benciloxi-malonámico (12b): Se añadió el Intermedio (12a) (0,5 g, 1,7 mmol) a N-hidroxisuccinimida (290 mg, 2,6 mmol) y EDC (320 mg, 1,7 mmol) y se disolvió en MeCN (6 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio (12b) en forma de una espuma (0,8 g, 2 mmol).

El Intermedio (12b) (170 mg, 420 μmol) se disolvió en MeCN (4 ml) y se añadió H-D-Asp-OMe (0,09 g, 0,63 mmol) seguido de NaHCO₃ sólido (110 mg, 1,3 mmol) y agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió con EtOAc y HCl acuoso (0,01 N). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 190 μmol).

EJEMPLO 4

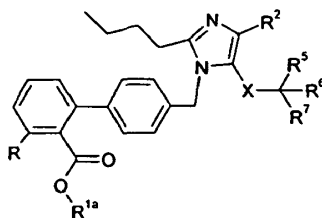
Ácido (R)-N-{2-Butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-2-(2-hidroxycarbamoil-3-fenil-propionilamino)succínico



Se mezcló 1-metil éster del ácido (*R*)-2-(2-Benciloxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)succínico (70 mg, 160 μ mol) con DMF (1 ml). A esta solución se le añadió HATU (60 mg, 160 μ mol) y la solución se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió {2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-il}metilamina (60 mg, 160 μ mol) seguido de trietilamina (70 μ l, 480 μ mol). Después de aproximadamente 5 horas, la reacción se repartió entre EtOAc y HCl 0,01 N. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir 140 mg de un aceite transparente. El aceite resultante se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió NaOH 1 N (0,5 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó brevemente a 45 °C durante 90 minutos. Después, la mezcla se enfrió y se añadió ácido acético (20 gotas) seguido de paladio al 10% sobre carbono (25 mg) en una atmósfera inerte. Después, la reacción se cargó con hidrógeno (1 atm) y se agitó durante 29 horas. Después, la solución se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (fase inversa) para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (18 mg, 20 μ mol). MS *m/z*: $[\text{M} + \text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}_6$, 694,30; observado 694,4.

EJEMPLO 5

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 5-1 a 5-42, que tienen la siguiente fórmula en la que R es un sustituyente opcional:



Ej.	R ^{1a}	R ²	-X	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R
5-1	H	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₆ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH-[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	H	-
5-2	H	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH-[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	H	-
5-3	H	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH-[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	H	-
5-4	H	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-SH	benzilo	H	-
5-5	H	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	benzilo	H	-
5-6	H	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	benzilo	H	-
5-6	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	benzilo	H	-
5-8	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-SH	benzilo	H	-
5-9	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH-[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	H	-
5-10	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH-[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	H	-
5-11	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₆ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH-[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	H	-
5-12	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	benzilo	H	-
5-13	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SC(O)CH ₃	-CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	-
5-14	H	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	-
5-15	H	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-16	H	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-17	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH(CH ₃) CH ₂ CH ₃	H	-
5-18	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)NOC(O) CH ₃ H	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-19	H	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)-N(OH)H	benzilo	H	-
5-20	H	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)-N(OH)H	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-21	H	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-22	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-23	H	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-NHC(O)-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-24	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	ciclopentilo	H	-
5-25	H	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	ciclopentilo	H	-
5-26	H	-CH ₂ OH	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)-N(OH)H	benzilo	H	-
5-27	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclopropilo	H	-
5-28	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-29	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	benzilo	H	F
5-30	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	F
5-31	-CH ₃	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-32	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	-
5-33	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	-
5-34	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃	H	-
5-35	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclopentilo	H	-
5-36	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclohexilo	H	-

Ej.	R ^{1a}	R ²	-X	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R
5-37	H	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -naftilo	H	-
5-38	H	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-39	H	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-40	H	ciclopropilo	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-
5-41	H	ciclopropilo	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ -ciclopropilo	H	-
5-42	H	-O-CH ₃	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	-

- (5-1) ácido 4'-[2-butil-5-(6-[[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentanocarboxil]amino)ciclohexanocarboxil]amino}hexilcarbamoil)-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₈H₆₆ClN₅O₉, 892,46; observado 892,2.
- 5 (5-2) ácido 4'-[2-butil-5-(4-[[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentanocarboxil]amino)ciclohexanocarboxil]amino}butilcarbamoil)-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₆H₆₂ClN₅O₉, 864,42; observado 864,4.
- (5-3) ácido 4'-[2-butil-5-(2-[[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentanocarboxil]amino)ciclohexanocarboxil]-amino}-etilcarbamoil)-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₄H₅₈ClN₅O₉, 836,39; observado 836,4.
- 10 (5-4) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[4-((S)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)butilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₅H₃₉ClN₄O₄S, 647,24; observado 648,2.
- (5-5) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[2-[2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)acetilamino]etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₆H₃₉ClN₆O₇, 703,26; observado 704,2.
- 15 (5-6) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)acetilamino]butilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₈H₄₃ClN₆O₇, 731,29; observado 732,2.
- (5-7) ácido 4'-[5-({3-(2-bencil-3-mercapto-propionilamino)propionilamino}metil)-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₅H₃₉ClN₄O₄S, 647,24; observado 647,2.
- 20 (5-8) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-S-[3-((s)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)propionilamino]metil]-imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₄H₃₇ClN₄O₄S, 633,22; observado 633,2.
- (5-9) ácido 4'-[2-butil-5-({3-[[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentanocarboxil]amino)-ciclohexanocarboxil]amino}propionilamino)metil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₅H₆₀ClN₅O₉, 850,41; observado 850,4.
- 25 (5-10) ácido 4'-[2-butil-S-[(5-[[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentanocarboxil]amino)ciclohexanocarboxil]amino}pentanoilamino)metil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₇H₆₄ClN₅O₉, 878,44; observado 878,4.
- (5-11) ácido 4'-[2-butil-S-[(7-[[4-({1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentanocarboxil]amino)ciclohexanocarboxil]amino}heptanoilamino)metil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₉H₆₈ClN₅O₉, 906,47; observado 906,4.
- 30 (5-12) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[(s)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino]metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₁H₃₂ClN₃O₃S, 562,19; observado 562,3.
- (5-13) ácido 4'-[5-[(2-acetilsulfanil-3-metilpentanoilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₆ClN₃O₄S, 570,21; observado 570,3.
- 35 (5-14) ácido 4'-[2-butil-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₅N₃O₃S, 494,24; observado 494,2.
- (5-15) ácido 4'-[2-butil-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆N₄O₅, 521,27; observado 521,2, ¹H RMN(DMSO) 10,6 (1H, s), 8,28 (1H, t), 7,71 (1H, d), 7,56 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,31 (3H, t), 7,15 (2H, d), 5,49 (2H, s), 4,24 (2H, d), 2,98 (1H, t), 2,89 (2H, t), 1,45 (5H, m), 1,2 (2H, c), 0,77 (9H, m).
- 40 (5-16) ácido 4'-[5-[(2-acetilsulfanil-3-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₇N₃O₄S, 536,25; observado 536,5.
- (5-17) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₅ClN₄O₅, 555,23; observado 555,4.
- 45 (5-18) ácido 4'-[5-[(2-acetoxycarbamoil-4-metil-pentanoilamino)-metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₁H₃₇ClN₄O₆, 597,24; observado 597,2.
- (5-19) ácido 4'-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₃₄N₄O₅, 555,25; observado 556,4.
- 50 (5-20) ácido 4'-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆N₄O₅, 521,27; observado 522,4.
- (5-21) ácido 4'-[2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₇N₃O₃S, 508,26; observado 508,2.
- 55 (5-22) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆ClN₃O₃S, 542,22; observado 542,4. ¹H RMN (DMSO) 8,4 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,01 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,18 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,05 (1H, t), 1,45 (2H, m), 1,38 (2H, m), 1,2 (3H, m), 0,77 (9H, m).
- (5-23) ácido 4'-[2-butil-5-[(2-mercapto-acetilamino)-4-metilpentanoilamino]metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₈N₄O₄S, 551,26; observado 551,3.
- 60 (5-24) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[(2-ciclopentil-2-hidroxicarbamoilacetilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₅ClN₄O₅, 567,23; observado 567,3.
- (5-25) ácido 4'-[2-butil-5-[(2-ciclopentil-2-hidroxicarbamoilacetilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₆N₄O₅, 533,27; observado 533,3.
- 65 (5-26) ácido 4'-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-fenil-etilcarbamoil)-4-hidroximetilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₃H₃₆N₄O₆, 585,26; observado 585,2.
- (5-27) ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5-[(2-ciclopropilmetil-3-mercaptopropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₄ClN₃O₃S, 540,20; observado 540,0.

(5-28) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(*r*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆ClN₃O₃S, 542,22; observado 542,4. ¹H RMN (DMSO) 8,4 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,01 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,18 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,05 (1H, t), 1,45 (2H, m), 1,38 (2H, m), 1,2 (3H, m), 0,77 (9H, m).

(5-29) ácido 4'-{5-[(2-bencil-3-mercapto-propionilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}-3-fluorobifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₃₃ClFN₃O₃S, 594,19; observado 594,4.

(5-30) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}-3-fluorobifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₄ClFN₄O₃, 573,22; observado 574.

(5-31) éster metílico del ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₈ClN₃O₃S, 556,23; observado 556,2.

(5-32) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometilhexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆ClN₃O₃S, 542,22; observado 542,2.

(5-33) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-5-metilhexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₈ClN₃O₃S, 556,23; observado 556,2.

(5-34) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆ClN₃O₃S, 542,22; observado 542,2.

(5-35) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(3-ciclopentil-2-mercaptometilpropionilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₁H₃₈ClN₃O₃S, 568,23; observado 568,2.

(5-36) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(3-ciclohexil-2-mercaptometilpropionilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₄₀ClN₃O₃S, 582,25; observado 582,2.

(5-37) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-naftalen-1-ilpropionilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₆H₃₆ClN₃O₃S, 626,22; observado 626,2.

(5-38) ácido 4'-{2-butil-4-etil-5-[(*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₉N₃O₃S, 522,27; observado 522,4.

(5-39) ácido 4'-{2-butil-4-etil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M+H⁺] calc. para C₃₁H₄₁N₃O₃S, 536,29; observado 536,4.

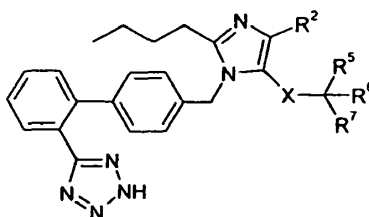
(5-40) ácido 4'-{2-butil-4-ciclopropil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M+H⁺] calc. para C₃₂H₄₁N₃O₃S, 548,29; observado 548,4.

(5-41) ácido 4'-{2-butil-4-ciclopropil-5-[(*S*)-3-ciclopropil-2-mercaptopropionilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M+H⁺] calc. para C₃₁H₃₇N₃O₃S, 532,26; observado 532,2.

(5-42) ácido 4'-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-metoxi-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₉N₃O₄S, 538,27; observado 538,6.

EJEMPLO 6

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 6-1 a 6-44, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R ²	-X	R ⁵	R ⁶	R ⁷
6-1	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC H ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-2	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC H ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-3	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC H ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-4	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₆ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC H ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-5	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo	H
6-6	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-	-SH	bencilo	H
6-7	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo	H
6-8	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo	H
6-9	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₆ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo	H
6-10	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -C(O)N(OH)-CH ₂ -	-C(O)NH-(CH ₂ COOH)	bencilo	H
6-11	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-12	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -CH(COOH)-NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo	H
6-13	Cl	-CH ₂ -C(O)NH-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC H ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-14	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₄ -NHC(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC H ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-15	Cl	-CH ₂ -N(OH)C(O)-ciclohexileno-NHC(O)-	-CH ₂ -CH[CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC H ₃]-COOH	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-16	Cl	-C(O)NH-CH ₂ -CH(COOH)-CH ₂ -	-C(O)NH-(CH ₂ COOH)	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-17	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-18	H	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-19	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-(CH ₂) ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-20	Cl	-C(O)NH-CH ₂ -CH(COOH)-CH ₂ -	-C(O)NH-CH(CH ₂ -fenil-OH)(COOH)	R ⁶ y R ⁷ tomados juntos para formar ciclopentilo	
6-21	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₃ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-22	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-23	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -CH(COOH)-NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -bifenilo	H
6-24	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ -bifenilo	H
6-25	H	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-26	H	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-NH-CH ₂ -P(O)(OH) ₂	-CH ₂ -bifenilo	H
6-27	H	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-28	H	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)NH ₂	bencilo	H
6-29	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SC(O)CH ₃	bencilo	H
6-30	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H
6-31	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-32	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-33	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-34	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-35	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo	H
6-36	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-37	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-38	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-39	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-40	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-trifluorometilbencilo	H
6-41	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-42	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H

Ej.	R ²	-X	R ⁵	R ⁶	R ⁷
6-43	H	-C(O)NH-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
6-44	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H

- (6-1) ácido 3-{1-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)ciclohexilcarbamoil]ciclopentil}-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₂H₅₅ClN₈O₆, 803,39; observado 803,0.
- 5 (6-2) ácido 3-(1-{4-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}-amino)-etilcarbamoil]-ciclohexilcarbamoil}-ciclopentil)-2-(2-metoxi-etoximetil)-propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₄H₅₈ClN₉O₇, 860,42; observado 860,2.
- (6-3) ácido 3-(1-{4-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)butilcarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₆H₆₂ClN₉O₇, 888,45; observado 888,4.
- 10 (6-4) ácido 3-(1-{4-[6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)hexilcarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₈H₆₆ClN₉O₇, 916,48; observado 916,4.
- (6-5) [4-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)butil]amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₆H₄₁ClN₈O₂S, 685,28; observado 685,2.
- 15 (6-6) [4-((R)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino)butil]amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₅H₃₉ClN₈O₂S, 671,26; observado 671,2.
- (6-7) N-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)etil]-2-mercaptometil-3-fenilpropionamida. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₅H₃₉ClN₈O₂S, 671,26; observado 671,2.
- 20 (6-8) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 5-(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)pentanoico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₇H₄₃ClN₈O₂S, 699,29; observado 699,2.
- (6-9) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 7-(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)heptanoico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₉H₄₇ClN₈O₂S, 727,32; observado 727,2.
- 25 (6-10) ácido 2-({[3-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)propionil]hidroxiamino}metil)-3-fenilpropionilamino]acético. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₇H₄₀ClN₉O₆, 742,28; observado 742,2.
- (6-11) ácido (S)-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)hexanoico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₈H₄₂ClN₉O₆, 756,30; observado 756,2.
- 30 (6-12) ácido (S)-2-(2-bencil-3-mercapto-propionilamino)-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)hexanoico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₈H₄₃ClN₈O₄S, 743,28; observado 743,2.
- (6-13) ácido 3-(1-{4-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)etilcarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxi-etoximetil)propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₅H₆₀ClN₉O₇, 874,43; observado 874,6.
- 35 (6-14) ácido 3-(1-{4-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)butilcarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₇H₆₄ClN₉O₇, 902,46; observado 902,5.
- (6-15) ácido 3-{1-[4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil]hidroxicarbamoil]ciclohexilcarbamoil}ciclopentil)-2-(2-metoxietoximetil)propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₂H₅₅ClN₈O₇, 819,39; observado 819,5.
- 40 (6-16) ácido 2-({[2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)metil]-3-[1-(carboximetilcarbamoil)ciclopentil]propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₄H₃₉ClN₈O₆, 691,27; observado 692,2.
- 45 (6-17) ácido (R)-N-[2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil]-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)succinámico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₆H₃₈ClN₉O₆, 728,26; observado 728,5.
- (6-18) ácido (S)-N-[2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil]-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)succinámico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₆H₃₉N₉O₆, 694,30; observado 694,5.
- 50 (6-19) ácido (R)-4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)butírico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₇H₄₀ClN₉O₆, 742,28; observado 742,5.
- (6-20) ácido 2-({[2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)metil]-3-[1-[(S)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilcarbamoil]ciclopentil]propiónico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₁H₄₅ClN₈O₇, 797,31; observado 797,2.
- 55 (6-21) ácido (S)-5-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)pentanoico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₇H₄₀OCIN₉O₆, 742,28; observado 742,5.
- (6-22) ácido (S)-4-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)butírico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₃₆H₃₈ClN₉O₆, 728,26; observado 728,5.
- 60 (6-23) ácido (S)-2-(2-bifenil-4-ilmetil-3-mercaptopropionilamino)-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)hexanoico. MS m/z : [M + H⁺] calc. para C₄₄H₄₇ClN₈O₄S, 819,31; observado 819,7.

(6-24) ácido (S)-2-(3-bifenil-4-il-2-hidroxycarbamoilpropionilamino)-6-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino) hexanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{44}H_{46}ClN_9O_6$, 832,33; observado 832,7.

(6-25) ácido (S)-4-({2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)butírico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{36}H_{39}N_9O_6$, 694,30; observado 694,5.

(6-26) ácido (S)-2-[(S)-3-bifenil-4-il-2-(fosfonometilamino)propionilamino]-N-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}succinámico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{42}H_{46}N_9O_7P$, 820,33; observado 820,3.

(6-27) ácido (S)-6-({2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carbonil}amino)-2-(2-hidroxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)hexanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{38}H_{43}N_9O_6$, 722,33; observado 722,3.

(6-28) ácido (R)-N-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-2-(2-carbamoil-3-fenilpropionilamino)succinámico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{36}H_{39}N_9O_5$, 678,31; observado 679,4.

(6-29) S-[1-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-2-feniletil] éster del ácido tioacético. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{33}H_{34}ClN_7O_2S$, 628,22; observado 628,5.

(6-30) S-[2-({2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-3-metilbutil]éster del ácido tioacético. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{30}H_{36}ClN_7O_2S$, 594,23; observado 594,5.

(6-31) N-{2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-N'-hidroxi-2-isobutilmalonamida. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{35}ClN_8O_3$, 579,25; observado 579,4.

(6-32) (1-hidroxycarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{32}H_{33}ClN_8O_3$, 613,24; observado 614,4.

(6-33) (1-hidroxycarbamoilmetil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{36}N_8O_3$, 545,29; observado 545,4.

(6-34) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{36}ClN_7OS$, 566,24; observado 566,4.

(6-35) ((R)-1-hidroxycarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{32}H_{34}N_8O_3$, 579,28; observado 580,0.

(6-36) {2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido 2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{37}N_7OS$, 532,28; observado 532,2.

(6-37) N-{2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}-N'-hidroxi-2-isobutilmalonamida. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{36}N_8O_3$, 545,29; observado 545,5.

(6-38) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (R)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{36}ClN_7OS$, 566,24; observado 567.

(6-39) {2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (R)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{37}N_7OS$, 532,28; observado 532.

(6-40) [(R)-1-hidroxycarbamoilmetil-2-(2-trifluorometilfenil)etil]amida del ácido 2-butil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{33}H_{33}F_3N_8O_3$, 647,26; observado 647,4.

(6-41) {2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{37}N_7OS$, 532,28; observado 533.

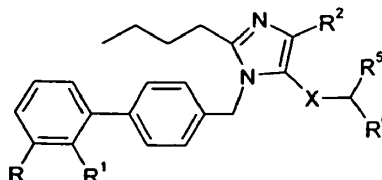
(6-42) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{36}ClN_7OS$, 566,24; observado 567.

(6-43) ((R)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[2'-(2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{28}H_{35}N_7O_3$, 518,26; observado 518,4.

(6-44) {2-butil-5-cloro-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (S)-2-mercapto-4-metil-pentanoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{28}H_{34}ClN_7OS$, 552,22; observado 552,4.

EJEMPLO 7

Siguendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 7-1 a 7-8, que tienen la siguiente fórmula en la que R es un sustituyente opcional:



Ej.	R ¹	R ²	-X	R ⁵	R ⁶	R
7-1	-COOH	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃	-
7-2	-C(O)OC(CH ₃) ₃	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SC(O)CH ₃	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃	-
7-3	-SO ₂ NH-C(O)NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo	-
7-4	-NHSO ₂ -CF ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo	-
7-5	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencil	-
7-6	-SO ₂ NH-C(O)NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencil	-

7-7	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencil	-
7-8	-COOH	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	F

(7-1) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₄ClN₃O₃S, 528,20; observado 528,3.

(7-2) éster t-butilico del ácido 4'[5-[(2-acetilsulfanil-3-metil-pentanoilamino)metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₄H₄₄ClN₃O₄S, 626,27; observado 626,5.

(7-3) 2-butil-N-(4-(hidroxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-((2'-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bifenil-4-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₅H₄₂N₆O₆S, 675,29; observado 675,2.

(7-4) ((R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 2-butil-3-(2'-trifluorometanosulfonilaminobifenil-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₃₄F₃N₅O₅S, 658,22; observado 658,2.

(7-5) ((R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 3-(2'-acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-2-butil-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₃H₃₇N₅O₆S, 632,25; observado 632,4.

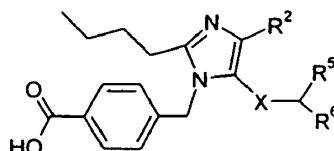
(7-6) (R)-2-butil-N-(4-(hidroxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-((2'-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bifenil-4-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₅H₄₂N₆O₆S, 675,29; observado 675,4.

(7-7) ((S)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 3-(2'-Acetilsulfamoilbifenil-4-ilmetil)-2-butil-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₃H₃₇N₅O₆S, 632,25; observado 632,4.

(7-8) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-fluorobifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₅ClF₃N₃O₃S, 560,21; observado 561.

EJEMPLO 8

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 8-1 a 8-77, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R ²	-X	R ⁵	R ⁶
8-1	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₄ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-2	Cl	-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -CH(COOH)-NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-3	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
8-4	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-5	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
8-6	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-7	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
8-8	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
8-9	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
8-10	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
8-11	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-12	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-NHC(O)CH ₂ SH	bencilo
8-13	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
8-14	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₃
8-15	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
8-16	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₃
8-17	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-metilbencilo
8-18	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	3,4-difluorobencilo
8-19	H	-C(O)NH-CH ₂ -	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-20	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ -piridin-4-ilo
8-21	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ -naftalen-2-ilo
8-22	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-metilbencilo
8-23	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-clorobencilo
8-24	H	-C(O)NH-	-CH ₂ -C(O)NH[OC(O)O CH ₂ -fenil]	bencilo
8-25	H	-C(O)NH-	-CH ₂ -C(O)N[OC(O)CH ₂ O-fenil]H	bencilo
8-26	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-27	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-(CH ₂) ₂ -fenilo
8-28	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ -tiofen-3-ilo
8-29	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ -furan-2-ilo
8-30	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-31	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-32	H	-C(O)NH-	-CH ₂ -C(O)N[OC(S)N(CH ₃) ₂]H	bencil

Ej.	R ²	-X	R ⁵	R ⁶
8-33	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-trifluorometil-bencilo
8-34	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ -naftalen-2-ilo
8-35	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-fluorobencilo
8-36	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	3-fluorobencilo
8-37	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-bromobencilo
8-38	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-bromobencilo
8-39	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-nitrobencilo
8-40	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-metilbencilo
8-41	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	3-metilbencilo
8-42	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	pentafluorobencilo
8-43	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2,4-diclorobencilo
8-44	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2,4-diclorobencilo
8-45	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	3,4-diclorobencilo
8-46	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-yodobencilo
8-47	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-yodobencilo
8-48	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-trifluoro-metilbencilo
8-49	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	3-trifluoro-metilbencilo
8-50	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-cianobencilo
8-51	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	3,4-difluorobencilo
8-52	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-clorobencilo
8-53	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-fluorobencilo
8-54	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
8-55	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
8-56	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-57	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
8-58	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-59	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-60	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH ₂ -C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
8-61	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-62	H	-C(O)NH-CH(bencil)-CH ₂ -C(O)NH-	-CH ₂ SH	bencilo
8-63	H	-C(O)NH-	-CH ₂ SH	bencilo
8-64	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-65	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH ₃
8-66	H	-C(O)NH-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-67	H	-C(O)NH-NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8-68	H	-C(O)NH-NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
8-69	Cl	-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
8-70	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₃ CH ₃
8-71	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
8-72	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
8-73	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclopentilo
8-74	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -ciclohexilo
8-75	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ -naftalen-3-ilo
8-76	H	-CH=C(-CH ₂ -2-tiofeno)-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
8-77	H	-CH=C(-CH ₂ -2-tiofeno)-C(O)NH-	-CH ₂ SC(O)CH ₃	bencilo

(8-1) ácido 4-{2-butil-5-[(S)-5-carboxi-5-(2-hidroxycarbamoil-3-fenilpropionilamino) pentalcarbamoil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₃₈ClN₅O₈, 656,24; observado 656,2.

5 (8-2) ácido 4-{2-butil-5-[(S)-3-carboxi-3-(2-hidroxycarbamoil-3-fenilpropionilamino) propilcarbamoil]-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₄ClN₅O₈, 628,21; observado 629,2.

(8-3) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercapto-3-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀ClN₃O₃S, 452,17; observado 452,2.

10 (8-4) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxycarbamoil-4-metil-pentanoilamino) metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₁ClN₄O₅, 479,20; observado 479,2.

(8-5) ácido 4-{5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₅, 479,22; observado 479,3.

(8-6) ácido 4-{2-butil-5-(1-hidroxycarbamoiletilmetil-3-metil-butilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂N₄O₅, 445,24; observado 445,2.

15 (8-7) ácido 4-{5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClN₄O₅, 513,18; observado 513,3.

(8-8) ácido 4-{5-[(R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₅, 479,22; observado 479,4.

- (8-9) ácido 4-[5-((S)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₅, 479,22; observado 479,3. Para la sal TFA: ¹H RMN (400 Mz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) 0,74 (t, 3H, J = 5 Hz), 1,20 (c, 2H, J = 5 Hz), 1,41 (m, 2H), 2,19 (d, 2H, J = 5 Hz), 2,73 (m, 3H), 5,69 (m, 4H), 7,11 (m, 7H, J = 5 Hz), 7,85 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).
- 5 (8-10) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀ClN₃O₃S, 500,17; observado 501.
- (8-11) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 467.
- 10 (8-12) ácido 4-(2-butil-4-cloro-5-[[2-(2-mercapto-acetilamino)-3-fenilpropionilamino]-metil]imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₁ClN₄O₄S, 543,18; observado 544.
- (8-13) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metil-butirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀ClN₃O₃S, 452,17; observado 453.
- (8-14) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-(((S)-3-mercapto-2-metilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₀H₂₆ClN₃O₃S, 424,14; observado 425.
- 15 (8-15) ácido 4-(5-[[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₃ClN₄O₄S, 557,19; observado 558.
- (8-16) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxycarbamoilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₃₃ClN₄O₅, 493,21; observado 494.
- 20 (8-17) ácido 4-[2-butil-5-[(S)-2-hidroxycarbamoil-1-(4-metilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂N₄O₅, 493,24; observado 493,4.
- (8-18) ácido 4-[2-butil-5-[(S)-1-(3,4-difluorobencil)-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₈F₂N₄O₅, 515,20; observado 515,2.
- (8-19) ácido 4-[2-butil-5-(2-hidroxycarbamoil-3-fenil-propilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₅, 479,22; observado 480,2.
- 25 (8-20) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-((R)-2-hidroxycarbamoil-1-piridin-4-ilmetiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₂₈ClN₅O₅, 514,18; observado 515,2.
- (8-21) ácido 4-[2-butil-5-((R)-2-hidroxycarbamoil-1-naftalen-2-ilmetiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₂N₄O₅, 529,24; observado 529,4.
- 30 (8-22) ácido 4-[2-butil-5-[(R)-2-hidroxycarbamoil-1-(4-metilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂N₄O₅, 493,24; observado 493,4.
- (8-23) ácido 4-[2-butil-5-[(R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClN₄O₅, 513,18; observado 514,2.
- (8-24) ácido (S)-4-[(5-(4-(benciloxicarboniloxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamoil)-2-butil-1H-imidazol-1-il)metil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₄H₃₆N₄O₇, 613,26; observado 613,2.
- 35 (8-25) ácido 4-(2-butil-5-[(S)-1-[(2-fenoxiacetoxicarbamoil)metil]-2-feniletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₄H₃₆N₄O₇, 613,26; observado 613,4.
- (8-26) ácido 4-[2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₃N₃O₃S, 432,22; observado 433. ¹H RMN (DMSO) 8,07 (2H, d), 7,6 (1H, s), 7,2 (2H, d), 5,6 (2H, s), 4,45 (1H, d), 4,32 (1H, d), 2,9 (2H, t), 2,55 (2H, m), 2,4 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,35 (5H, m), 0,83 (9H, m).
- 40 (8-27) ácido 4-[2-butil-5-((R)-1-hidroxycarbamoilmetil-3-fenilpropilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂N₄O₅, 493,24; observado 493,5.
- (8-28) ácido 4-[2-butil-5-((R)-2-hidroxycarbamoil-1-tiofen-3-ilmetil-etilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₂₈N₄O₅S, 485,18; observado 485,5.
- 45 (8-29) ácido 4-[2-butil-5-((R)-1-furan-2-ilmetil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₂₈N₄O₆, 469,20; observado 469,5.
- (8-30) ácido 4-[2-butil-5-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂N₄O₅, 445,24; observado 445,2. ¹H RMN (DMSO) 10,6 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,15 (1H, t), 7,91 (2H, d), 7,41 (1H, s), 7,15 (2H, d), 5,53 (2H, s), 4,19 (2H, d), 2,89 (1H, t), 2,81 (2H, t), 1,48 (3H, m), 1,21, 4H, m), 0,74 (9H, m).
- 50 (8-31) ácido 4-[2-butil-5-[(2-hidroxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₅, 479,22; observado 479,0.
- (8-32) ácido (S)-4-[(2-butil-5-(4-(dimetilcarbamoil)oxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamoil)-1H-imidazol-1-il)metil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₅N₅O₅S, 566,24; observado 566,2.
- 55 (8-33) ácido 4-[2-butil-5-[(R)-2-hidroxycarbamoil-1-(4-trifluorometilbencil)etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₂₉F₃N₄O₅, 547,21; observado 547,7.
- (8-34) ácido 4-[2-butil-5-((R)-2-hidroxycarbamoil-1-naftalen-2-ilmetiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₂N₄O₅, 529,24; observado 529,7.
- 60 (8-35) ácido 4-[2-butil-5-((R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅, 497,21; observado 497,6.
- (8-36) ácido 4-[2-butil-5-[(R)-1-(3-fluorobencil)-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅, 497,21; observado 497,7.
- (8-37) ácido 4-[5-[(R)-1-(4-bromobencil)-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉BrN₄O₅, 557,13; observado 558,5.
- 65 (8-38) ácido 4-[5-[(R)-1-(2-bromobencil)-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉BrN₄O, 557,13; observado 558,4.

- (8-39) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(4-nitrobencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉N₅O₇, 524,212; observado 524,7.
- (8-40) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(2-metilbencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂N₄O₅, 493,24; observado 493,8.
- 5 (8-41) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(3-metilbencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂N₄O₅, 493,24; observado 493,7.
- (8-42) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-pentafluorofenilmetiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₅F₅N₄O₅, 569,17; observado 569,7.
- 10 (8-43) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-1-(2,4-diclorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₅, 547,14 ; observado 548,4.
- (8-44) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-1-(2,4-diclorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₅, 547,14; observado 548,5.
- (8-45) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-1-(3,4-diclorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₅, 547,14; observado 548,6.
- 15 (8-46) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-hidroxicarbamoil-1-(4-yodobencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉IN₄O₅, 605,12; observado 605,5.
- (8-47) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(4-yodobencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉IN₄O₅, 605,12; observado 605,5.
- 20 (8-48) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(2-trifluorometilbencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₂₉F₃N₄O₅, 547,21; observado 547,6.
- (8-49) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(3-trifluorometilbencil)etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₂₉F₃N₄O₅, 547,21; observado 547,6.
- (8-50) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-1-(2-cianobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₂₉N₅O₅, 504,22; observado 504,7.
- 25 (8-51) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-1-(3,4-difluorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₈F₂N₄O₅, 515,20; observado 515,8.
- (8-52) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-1-(2-clorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClN₄O₅, 513,18; observado 514,3.
- 30 (8-53) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉FN₄O₅, 497,21; observado 497,5.
- (8-54) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-1-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₅H₃₉N₅O₆, 626,29; observado 626,4.
- (8-55) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-1-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₅H₄₀N₄O₄S, 613,28; observado 613,4.
- 35 (8-56) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-1-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₄₂N₄O₄S, 579,29; observado 579,4.
- (8-57) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-1-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]-2-feniletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₁H₄₀N₄O₄S, 565,28; observado 565,2.
- (8-58) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 466,3.
- 40 (8-59) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₃N₃O₃S, 432,22; observado 432,3. ¹H RMN (DMSO) 8,52 (1H, t), 7,92 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,18 (2H, d), 5,55 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,84 (2H, t), 2,16 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,22 (5 H, m), 0,76 (9H, m).
- (8-60) ácido 4-{5-[(*S*)-1-bencil-2-[(*R*)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil] etilcarbamoil]-2-butylimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₆H₄₁N₅O₆, 640,31; observado 640,3.
- 45 (8-61) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metil-pentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₃N₃O₃S, 432,22; observado 432.
- (8-62) ácido 4-{[*S*]-1-bencil-2-[(*R*)-1-mercaptometil-2-feniletilcarbamoil] etilcarbamoil]-2-butylimidazol-1-ilmetil-1-benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₅H₄₀N₄O₄S, 613,28; observado 613,4.
- 50 (8-63) ácido 4-{5-[(*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil]-2-butylimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₂₉N₃O₃S, 452,19; observado 452,2.
- (8-64) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino) metil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 467,2.
- (8-65) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptobutirilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₀H₂₇N₃O₃S, 390,18; observado 390,2.
- 55 (8-66) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₁N₃O₃S, 418,21; observado 418,2.
- (8-67) ácido 4-{2-butil-5-[N'-(2-mercaptometil-4-metilpentanoil)hidrazinocarbonil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂N₄O₄S, 461,21; observado 461,4.
- 60 (8-68) ácido 4-{5-[N'-(2-bencil-3-mercapto-propionil)hidrazinocarbonil]-2-butylimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₄S, 495,20; observado 495,4.
- (8-69) ácido 4-{[*S*]-2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)etil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂ClN₃O₃S, 514,19; observado 514,2.
- (8-70) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometilhexanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₃N₃O₃S, 432,22; observado 432,2.
- 65

(8-71) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-5-metilhexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{24}H_{35}N_3O_3S$, 446,24; observado 446,2.

(8-72) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-3-metil-pentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{33}N_3O_3S$, 432,22; observado 432,2.

(8-73) ácido 4-{2-butil-5-[(3-ciclopentil-2-mercaptometilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{25}H_{35}N_3O_3S$, 458,24; observado 458,2.

(8-74) ácido 4-{2-butil-5-[(3-ciclohexil-2-mercaptometilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{26}H_{37}N_3O_3S$, 472,26; observado 472,2.

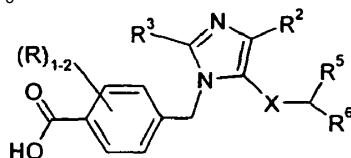
(8-75) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-3-naftalen-1-ilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{30}H_{33}N_3O_3S$, 516,22; observado 517,2.

(8-76) ácido 4-{5-[(E)-2-((R)-1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-3-tiofen-2-ilpropenil]-2-butimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M+H^+]$ calc. para $C_{33}H_{36}N_4O_5S$, 601,24; observado 602,5.

(8-77) ácido 4-{S-[(E)-2-((R)-2-acetilsulfanil-1-benciletilcarbamoil)-3-tiofen-2-ilpropenil]-2-butimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M+H^+]$ calc. para $C_{34}H_{37}N_3O_4S_2$, 616,22; observado 616,4.

EJEMPLO 9

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 9-1 a 9-63, que tienen la siguiente fórmula en la que están presentes opcionalmente uno o dos grupos R. Para los Compuestos 9-1 a 9-60, R^3 es $-(CH_2)_3CH_3$. Para Compuesto, 9-61 a 9-63, R^3 es $-(CH_2)_2CH_3$.



Ej.	R	R^2	-X	R^5	R^6
9-1	3-metoxi	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-2	3-metoxi	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	bencilo
9-3	3-metoxi	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH(CH_3)_2$
9-4	3-metoxi	Cl	$-CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	bencilo
9-5	3-metoxi	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-C(O)N(OH)H$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-6	3-metoxi	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-C(O)N(OH)H$	bencilo
9-7	2-bromo	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-C(O)N(OH)H$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-8	2-bromo	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-C(O)N(OH)H$	bencilo
9-9	2-bromo	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-10	2-fenilo	Cl	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-11	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-12	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-13	2-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-14	2-bromo	H	$-C(O)NH-$	$-(CH_2-C(O)N(OH)H)$	2-bromobencilo
9-15	2-bromo	H	$-C(O)NH-$	$-CH_2-C(O)N(OH)H$	2-metilbencilo
9-16	3-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-17	2,6-difluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-18	3-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-19	2,6-difluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-20	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SC(O)-$ fenil-OCH ₃	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-21	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SC(O)-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-22	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SC(O)-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-23	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SC(O)-C(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-24	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SC(O)CH_2-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-25	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SC(O)-$ ciclohexilo	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-26	2-bromo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SC(O)-$ fenilo	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-27	2-bromo	H	$-C(O)NH-$	$-CH_2SH$	bencilo
9-28	2-bromo	H	$-C(O)NH-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-29	2-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-SH$	$-CH_3$
9-30	2-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-SH$	$-CH_2CH_3$
9-31	2-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-SH$	$-(CH_2)_2CH_3$
9-32	2-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-SH$	$-(CH_2)_3CH_3$
9-33	2-fluoro	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-34	2-metilo	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
9-35	2-metoxi	H	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

Ej.	R	R ²	-X	R ⁵	R ⁶
9-36	2-cloro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-37	3-bromo	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-38	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
9-39	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-40	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-(CH ₂) ₄ CH ₃
9-41	3-cloro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-42	2-cloro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-43	2,5-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-44	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	fenilo
9-45	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	4-fluorofenilo
9-46	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
9-47	2,5-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-48	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-49	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-50	2-fluoro	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-51	2-fluoro	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-52	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-53	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	bencilo
9-54	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
9-55	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-56	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-57	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
9-58	2-fluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CF ₃
9-59	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
9-60	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
9-61	2,3-difluoro	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-62	2,3-difluoro	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9-63	2,3-difluoro	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

(9-1) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₃₄ClN₃O₄S, 496,20; observado 497,2.

5 (9-2) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂ClN₃O₄S, 530,18; observado 531,2.

(9-3) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₄S, 482,18; observado 483,2.

(9-4) ácido 4-(5-{[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)-acetilamino]metil}-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₅ClN₄O₅S, 587,20; observado 588,2.

10 (9-5) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₃₃ClN₄O₆, 509,21; observado 509,6.

(9-6) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₁ClN₄O₆, 543,19; observado 543,6.

15 (9-7) ácido 2-bromo-4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₀BrClN₄O₅, 557,11; observado 558,2.

(9-8) ácido 2-bromo-4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₈BrClN₄O₅, 591,09; observado 593,2.

(9-9) ácido 2-bromo-4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₁BrClN₃O₃S, 544,10; observado 546,2.

20 (9-10) ácido 5-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆ClN₃O₃S, 542,22; observado 543,2.

(9-11) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂BrN₃O₃S, 510,13; observado 510,4. ¹H RMN (DMSO) 8,53 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,48 (2H, d), 7,07 (1H, d), 5,51 (2H, s), 4,23 (2H, m), 2,86 (2H, t), 2,34 (1H, m), 2,17 (1H, t), 1,44, (2H, m), 1,25 (5H, m), 0,76 (9H, m).

25 (9-12) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(R)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂BrN₃O₃S, 510,13; observado 510,4. ¹H RMN(DMSO) 8,53 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,48 (2H, d), 7,07 (1H, d), 5,51 (2H, s), 4,23 (2H, m), 2,86 (2H, t), 2,34 (1H, m), 2,17 (1H, t), 1,44, (2H, m), 1,25 (5H, m), 0,76 (9H, m).

30 (9-13) ácido 4-{2-butil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂FN₃O₃S, 450,22; observado 451,2. ¹H RMN (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,83 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,95 (2H, d), 5,48 (2H, s), 4,19 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,14 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,76 (9H, m).

35 (9-14) ácido 2-bromo-4-{5-[(R)-1-(2-bromobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]2-butimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₈Br₂N₄O₅, 635,04; observado 636,0.

- (9-15) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxicarbamoil-1-(2-metilbencil) etilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₁BrN₄O₅, 571,15; observado 572,2.
- (9-16) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-3-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂FN₃O₃S, 450,22; observado 451,2. ¹H RMN (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,73 (2H, m), 7,46 (1H, s), 5,59 (2H, s), 4,22 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,3 (1H, t), 2,16 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,22 (5H, m), 0,75 (9H, m).
- (9-17) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-2,6-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₁F₂N₃O₃S, 468,21; observado 469,2. ¹H RMN (DMSO) 8,49 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,93 (2H, d), 5,46 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,31 (1H, m), 2,18 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,78 (9H, m).
- (9-18) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-3-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂FN₃O₃S, 450,22; observado 451,2. ¹H RMN (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,73 (2H, m), 7,46 (1H, s), 5,59 (2H, s), 4,22 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,3 (1H, t), 2,16 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,22 (5H, m), 0,75 (9H, m).
- (9-19) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-2,6-difluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₁F₂N₃O₃S, 468,21; observado 469. ¹H RMN (DMSO) 8,49 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,93 (2H, d), 5,46 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,31 (1H, m), 2,18 (1H, t), 1,47 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,78 (9H, m).
- (9-20) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[2-(4-metoxibenzoilsulfanilmetil)-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₁H₃₈BrN₃O₅S, 644,17; observado 645,2.
- (9-21) ácido 4-{5-[2-(acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₄BrN₃O₄S, 552,15; observado 553,2.
- (9-22) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[2-(isobutirilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₈BrN₃O₄S, 580,18; observado 581,2.
- (9-23) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[2-(2,2-dimetilpropionilsulfanilmetil)-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₄₀BrN₃O₄S, 594,19; observado 595,2.
- (9-24) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[4-metil-2-(3-metilbutirilsulfanilmetil)pentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₄₀BrN₃O₄S, 594,19; observado 595,2.
- (9-25) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[2-(ciclohexanocarbonilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₄₂BrN₃O₄S, 620,21; observado 621,2.
- (9-26) ácido 4-{5-[2-(benzoilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₆BrN₃O₄S, 614,16; observado 615,2.
- (9-27) ácido 4-{5-[(*R*)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₂₈BrN₃O₃S, 530,10; observado 530,2.
- (9-28) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀BrN₃O₃S, 496,12; observado 496,4.
- (9-29) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptopropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₉H₂₄FN₃O₃S, 394,15; observado 394,2.
- (9-30) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptobutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₀H₂₆FN₃O₃S, 408,17; observado 408,2.
- (9-31) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptopentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₁H₂₈FN₃O₃S, 422,18; observado 422,2.
- (9-32) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptohexanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀FN₃O₃S, 436,20; observado 436,2.
- (9-33) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂FN₃O₃S, 450,22; observado 450,2. ¹H RMN (DMSO) 8,48 (1H, t), 7,83 (1H, t), 7,38 (1H, s), 6,95 (2H, d), 5,48 (2H, s), 4,19 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,14 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,76 (9H, m).
- (9-34) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-2-metilbenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₃₅N₃O₃S, 446,24; observado 446,6.
- (9-35) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-2-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₃₅N₃O₄S, 462,24; observado 462,6.
- (9-36) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 466,2.
- (9-37) ácido 3-bromo-4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂BrN₃O₃S, 510,13; observado 510,4.
- (9-38) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀FN₃O₃S, 436,20; observado 436,2.
- (9-39) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀FN₃O₃S, 436,20; observado 436,2.
- (9-40) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptoheptanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂FN₃O₃S, 450,22; observado 450,2.
- (9-41) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-3-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 466,4.
- (9-42) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 466,4.

(9-43) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2,5-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,3, 1H RMN(DMSO) 8,50 (1H, t), 7,70 (1H, m), 7,46 (1H, s), 6,86 (1H, m), 5,55 (2H, s), 4,24 (2H, m), 2,83 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,16 (1H, m), 1,52 (2H, m), 1,23 (5H, m), 0,76 (9H, m).

(9-44) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-2-fenilacetilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{24}H_{26}FN_3O_3S$, 456,17; observado 456,2.

(9-45) ácido 4-{2-butil-5-[[2-(4-fluorofenil)-2-mercaptoacetilamino]metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{24}H_{25}F_2N_3O_3S$, 474,16; observado 474,2.

(9-46) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{32}FN_3O_3S$, 450,22; observado 450,2.

(9-47) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2,5-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,4.

(9-48) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,4.

(9-49) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,4, 1H RMN(DMSO) 8,45 (1H, m), 7,62 (1H, t), 7,42 (1H, s), 6,71 (1H, t), 5,59 (2H, s), 4,21 (2H, m), 2,83 (2H, t), 2,28 (1H, m), 2,16 (1H, t), 2,51 (2H, m), 1,24 (5H, m), 0,75 (9H, m).

(9-50) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}ClFN_3O_3S$, 484,18; observado 484,4.

(9-51) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}ClFN_3O_3S$, 484,18; observado 484,4.

(9-52) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{22}H_{30}FN_3O_3S$, 436,20; observado 436,2. 1H RMN (DMSO) 8,50 (1H, t), 7,83 (1H, t), 7,42 (1H, s), 6,96 (2H, t), 5,45 (2H, s), 4,23 (2H, m), 3,18 (2H, m), 2,75 (1H, m), 1,18-1,50 (7H, m), 0,74 (9H, m).

(9-53) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{25}H_{28}FN_3O_3S$, 470,18; observado 470,4.

(9-54) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,3.

(9-55) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{22}H_{30}FN_3O_3S$, 436,20; observado 436,4.

(9-56) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{22}H_{29}F_2N_3O_3S$, 454,19; observado 454,2.

(9-57) ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-3-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,2.

(9-58) ácido 4-{2-butil-5-[(4,4,4-trifluoro-2-mercaptobutirilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{20}H_{23}F_4N_3O_3S$, 462,14; observado 462,4.

(9-59) ácido 4-{2-butil-5-[(*S*)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,5.

(9-60) ácido 4-{2-butil-5-[(*R*)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,5.

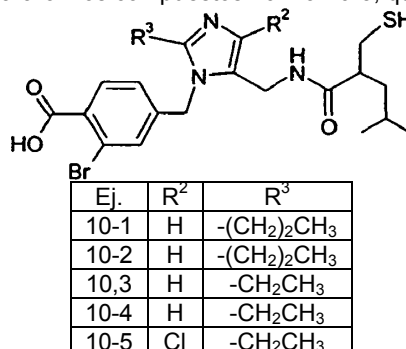
(9-61) ácido 4-{4-etil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propilimidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{24}H_{33}F_2N_3O_3S$, 482,22; observado 482,3.

(9-62) ácido 4-{4-etil-5-[(*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propilimidazol-1-ilmetil}-2,3-difluorobenzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{31}F_2N_3O_3S$, 468,21; observado 468,4.

(9-63) ácido 2,3-difluoro-4-{5-[(*S*)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propil-imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{21}H_{27}F_2N_3O_3S$, 440,17; observado 440,2.

EJEMPLO 10

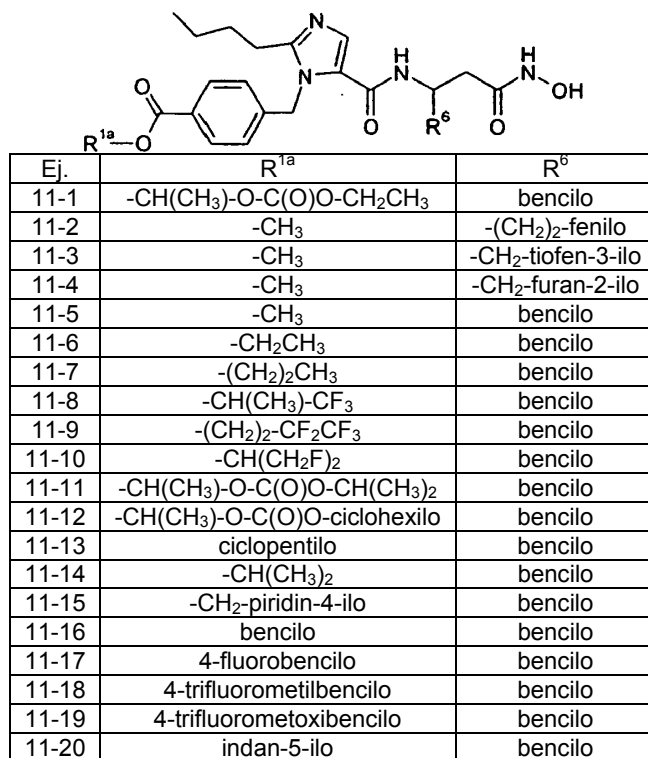
Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 10-1 a 10-5, que tienen la siguiente fórmula:



(10-1) ácido 2-bromo-4-{5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀BrN₃O₃S, 496,12; observado 497,2.
 (10-2) ácido 2-bromo-4-{5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀BrN₃O₃S, 496,12; observado 497,2.
 5 (10-3) ácido 2-bromo-4-{2-etil-5-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₁H₂₈BrN₃O₃S, 482,10; observado 483,2.
 (10-4) ácido 2-bromo-4-{2-etil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₁H₂₈BrN₃O₃S, 482,10; observado 483,2. ¹H RMN (MeOH) 8,67 (1H, t), 7,83 (1H, d), 7,51 (2H, d), 7,10 (1H, d), 5,57 (2H, d), 4,47 (1H, dd), 4,61 (1H, dd), 2,93 (2H, c), 2,56 (2H, m), 2,38 (1H, m), 1,36 (7H, m), 0,83 (6H, dd).
 10 (10-5) ácido 2-bromo-4-{4-cloro-2-etil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₁H₂₇BrClN₃O₃S, 516,06; observado 518,0.

EJEMPLO 11

15 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 11-1 a 11-20, que tienen la siguiente fórmula:

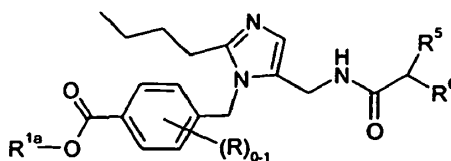


20 (11-1) 1-etoxicarboniloxietil éster del ácido 4-[S-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butil-imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₁H₃₈N₄O₈, 595,27; observado 595,5.
 (11-2) éster metílico del ácido 4-[2-butil-5-[(*R*)-1-hidroxycarbamoiletil-3-fenilpropilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₄N₄O₅, 507,25; observado 508,1.
 25 (11-3) éster metílico del ácido 4-[2-butil-5-[(*R*)-2-hidroxycarbamoil-1-tiofen-3-ilmetiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₀N₄O₅S, 499,19; observado 500,1.
 (11-4) éster metílico del ácido 4-[2-butil-5-[(*R*)-1-furan-2-ilmetil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₀N₄O₆, 483,22; observado 483,9.
 (11-5) éster metílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butylimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₂N₄O₅, 493,24; observado 493,2.
 30 (11-6) éster etílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butylimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₄N₄O₅, 507,25; observado 507,2.
 (11-7) éster propílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butylimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₆N₄O₅, 521,27; observado 521,2.
 35 (11-8) 2,2,2-trifluoro-1-metiletil éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butylimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₃F₃N₄O₅, 575,24; observado 575.
 (11-9) 3,3,4,4,4-pentafluorobutil éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butylimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₃F₅N₄O₅, 625,24; observado 625.

- (11-10) 2-fluoro-1-fluorometiletil éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{34}F_2N_4O_5$, 557,25; observado 557.
- (11-11) 1-isopropoxycarboniloxietil éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{32}H_{40}N_4O_8$, 609,28; observado 609,4.
- (11-12) 1-ciclohexiloxycarboniloxietil éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{35}H_{44}N_4O_8$, 649,32; observado 649,4.
- (11-13) ciclopentil éster del ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxycarbamoiletil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{31}H_{38}N_4O_5$, 547,28; observado 547.
- (11-14) éster isopropílico del ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxycarbamoiletil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{29}H_{36}N_4O_5$, 521,27; observado 521.
- (11-15) piridin-4-ilmetil éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{32}H_{35}N_5O_5$, 570,26; observado 570,6.
- (11-16) éster bencílico del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{33}H_{36}N_4O_5$, 569,27; observado 569,4.
- (11-17) 4-fluorobencilo éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{33}H_{35}FN_4O_5$, 587,26; observado 587,0.
- (11-18) 4-trifluorometilbencilo éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{34}H_{35}F_3N_4O_5$, 637,26; observado 638,0.
- (11-19) 4-trifluorometoxibencilo éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxycarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{34}H_{35}F_3N_4O_6$, 653,25; observado 653,2.
- (11-20) indan-5-il éster del ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxycarbamoiletil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{35}H_{38}N_4O_5$, 595,28; observado 595,2.

EJEMPLO 12

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 12-1 a 12-20, que tienen la siguiente fórmula en la que R es un sustituyente opcional:



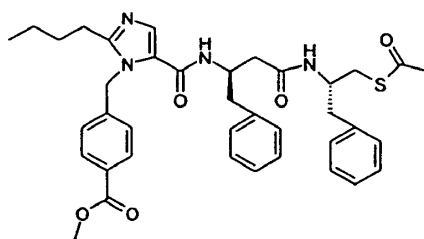
Ej.	R ^{1a}	R	R ⁵	R ⁶
12-1	-CH ₃	-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-2	H	2-bromo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-3	-CH ₃	2-bromo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-4	-CH ₃	2-bromo	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-5	-CH ₂ CH ₃	2-bromo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-6	-CH(CH ₃) ₂	2-bromo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-7	-(CH ₂) ₃ CH ₃	2-bromo	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-8	-CH ₃	2-fluoro	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-9	-CH ₃	2-metil	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-10	-CH ₃	2-metoxi	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-11	-CH ₃	2-cloro	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-12	-CH ₃	3-cloro	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-13	-CH ₃	2-cloro	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-14	-CH ₃	2-fluoro	-SC(O)CH ₃	fenilo
12-15	-CH ₃	2-fluoro	-SC(O)CH ₃	2-clorofenilo
12-16	-CH ₃	2-fluoro	-SC(O)CH ₃	4-fluorofenilo
12-17	-CH ₃	2-fluoro	-SC(O)CH ₃	4-clorofenilo
12-18	-CH ₃	2-fluoro	-SC(O)CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
12-19	-CH ₃	2-fluoro	-SC(O)CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
12-20	-CH ₃	2-fluoro	-SC(O)CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃

- (12-1) éster metílico del ácido 4-{2-butil-5-[(2-mercaptopetil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{24}H_{35}N_3O_3S$, 446,24; observado 446,3.
- (12-2) ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptopetil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{23}H_{32}BrN_3O_3S$, 510,13; observado 511.
- (12-3) éster metílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptopetil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{24}H_{34}BrN_3O_3S$, 524,15; observado 524,4.

(12-4) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-bromobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₆BrN₃O₄S, 566,16; observado 566,1.
 (12-5) éster etílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₆BrN₃O₃S, 538,17; observado 539,2.
 5 (12-6) éster isopropílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₈BrN₃O₃S, 552,18; observado 553,2.
 (12-7) éster butílico del ácido 2-bromo-4-{2-butil-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₄₀BrN₃O₃S, 566,20; observado 567,2.
 10 (12-8) éster metílico del ácido 4-{5-[(*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₆FN₃O₄S, 506,24; observado 506,2.
 (12-9) éster metílico del ácido 4-{5-[(*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-metilbenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₉N₃O₄S, 502,27; observado 502,2.
 (12-10) éster metílico del ácido 4-{5-[(*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-metoxibenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₉N₃O₅S, 518,26; observado 518,2.
 15 (12-11) éster metílico del ácido 4-{5-[(*R*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₆ClN₃O₄S, 522,21; observado 522,1.
 (12-12) éster metílico del ácido 4-{5-[(*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-3-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₆ClN₃O₄S, 522,21; observado 523,2.
 20 (12-13) éster metílico del ácido 4-{5-[(*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-clorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₆ClN₃O₄S, 522,21; observado 523,2.
 (12-14) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-2-fenilacetilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₀FN₃O₄S, 512,19; observado 512,2.
 (12-15) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-2-(4-clorofenil)-acetilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₂₉ClFN₃O₄S, 546,16; observado 546,2.
 25 (12-16) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-2-(4-fluorofenil)-acetilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₂₉F₂N₃O₄S, 530,18; observado 530,2.
 (12-17) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-2-(4-clorofenil)-acetilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₂₉ClFN₃O₄S, 546,16; observado 546,2.
 30 (12-18) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₄FN₃O₄S, 492,23; observado 492,2.
 (12-19) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-3-metilbutirilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₃₂FN₃O₄S, 478,21; observado 478,2.
 (12-20) éster metílico del ácido 4-{5-[(2-acetilsulfanil-4,4-dimetilpentanoilamino)metil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₆FN₃O₄S, 506,24; observado 506,2.

EJEMPLO 13

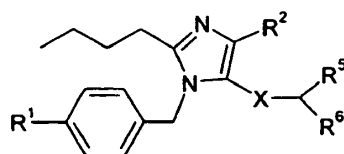
Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se preparó el siguiente compuesto:



Éster metílico del ácido 4-{5-[(*R*)-2-(*S*)-2-acetilsulfanil-1-benciletilcarbamoil]-1-benciletil-carbamoil]-2-butilimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₈H₄₄N₄O₅S, 669,30; observado 669,5.

EJEMPLO 14

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 14-1 a 14-24, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R ¹	R ²	X	R ³	R ⁶
14-1	-O-CH(CH ₃)-COOH	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

Ej.	R ¹	R ²	X	R ³	R ⁶
14-2	-NH ₂ SO ₂ -CF ₃	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-3	-NH ₂ SO ₂ -CF ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-4	-SO ₂ -NHC(O)CH ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-5	-SO ₂ -NH-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-6	-SO ₂ -NH-C(O)NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-clorobencilo
14-7	-NH ₂ SO ₂ -CF ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14-8	-NH ₂ SO ₂ -CF ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-9	-O-CH(CH ₃)-COOH	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-10	-O-CH(CH ₃)-COOH	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14-11	-C(O)O-(CH ₂) ₂ -CF ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-12	-SO ₂ OH	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-13	-SO ₂ OH	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-14	-SO ₂ OH	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14-15	-SO ₂ OH	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	4-clorobencilo
14-16	-SO ₂ OH	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-17	-NH ₂ SO ₂ -CF ₃	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-18	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-bromobencilo
14-19	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
14-20	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	-CH ₂ COOH	bencilo
14-21	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14-22	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	-CH ₂ SH	bencilo
14-23	tetrazolilo	H	-C(O)NH-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14-24	-SO ₂ NHC(O)-fenilo	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

(14-1) ácido 2-{4-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutil-carbamoil)imidazol-1-ilmetil]fenoxi}propiónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₅ClN₄O₆, 523,22; observado 523,4.

(14-2) (1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-5-cloro-3-(4-trifluorometanosulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClF₃N₅O₅S, 616,15; observado 616,4.

(14-3) (1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometanosulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀F₃N₅O₅S, 582,19; observado 582,4.

(14-4) (1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 3-(4-acetilsulfamoilbencil)-2-butil-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₃N₅O₆S, 556,22; observado 556,3.

(14-5) 2-butil-N-(4-(hidroxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bencil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₈N₆O₆S, 599,26; observado 599,4.

(14-6) (S)-2-butil-N-(1-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-oxobutan-2-il)-1-(4-(N-(propilcarbamoil)sulfamoil)bencil)-1H-imidazol-5-carboxamida. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₇ClN₆O₆S, 633,22; observado 634,2.

(14-7) ((S)-1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometanosulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂F₃N₅O₅S, 548,21; observado 548,3.

(14-8) ((S)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometanosulfonilamino-bencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀F₃N₅O₅S, 582,19; observado 582,3.

(14-9) ácido 2-{4-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil-carbamoil)imidazol-1-ilmetil]fenoxi}propiónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₃ClN₄O₆, 557,21; observado 557,0.

(14-10) ácido 2-{4-[2-butil-5-((S)-1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]fenoxi}propiónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₆N₄O₆, 489,26; observado 489,4.

(14-11) 3,3,3-trifluoropropil éster del ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]bencenosulfónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₃₃F₃N₄O₅, 575,24; observado 575,4.

(14-12) ácido 4-[5-(1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]bencenosulfónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₀N₄O₆S, 515,19; observado 515,5.

(14-13) ácido 4-[5-((S)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]bencenosulfónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₀N₄O₆S, 515,19; observado 515,5.

(14-14) ácido 4-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]bencenosulfónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₂N₄O₆S, 481,20; observado 481,2.

(14-15) ácido 4-[2-butil-5-[(S)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxicarbamoiletilcarbamoil]imidazol-1-ilmetil]bencenosulfónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₂₉ClN₄O₆S, 549,15; observado 550,2.

(14-16) ácido 4-[5-((R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoil-etilcarbamoil)-2-butilimidazol-1-ilmetil]bencenosulfónico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₃₀N₄O₆S, 515,19; observado 515,2.

(14-17) ((R)-1-bencil-2-hidroxicarbamoiletil)amida del ácido 2-butil-3-(4-trifluorometanosulfonilaminobencil)-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀F₃N₅O₅S, 582,19; observado 582,2.

(14-18) [(R)-2-(2-bromofenil)-1-hidroxicarbamoiletil]amida del ácido 2-butil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉BrN₆O₃, 581,15; observado 583,3.

(14-19) ((R)-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₆O₃, 503,24; observado 503,5.

(14-20) ácido (R)-3-[(2-butil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carbonil] amino)-4-fenilbutírico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉N₇O₃, 488,23; observado 488,3.

(14-21) ((*R*)-1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂N₈O₃, 469,26; observado 469,2.

(14-22) ((*R*)-1-mercaptometil-2-feniletil)amida del ácido 2-butil-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₂₉N₇OS, 476,22; observado 476,4.

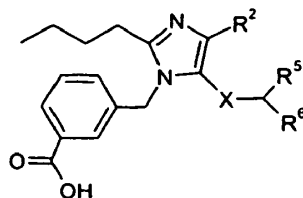
5 (14-23) ((*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutil)amida del ácido 2-butil-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₁N₇OS, 442,23; observado 442,4.

(14-24) [3-(4-benzoilsulfamoilbencil)-2-butil-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido 2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS *m/z*: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₈N₄O₄S₂, 571,23; observado 571,2.

10

EJEMPLO 15

Seguendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 15-1 a 15-12, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R ²	X	R ⁵	R ⁶
15-1	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
15-2	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
15-3	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
15-4	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
15-5	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
15-6	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
15-7	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
15-8	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	bencilo
15-9	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
15-10	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
15-11	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
15-12	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo

(15-1) ácido 3-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂N₄O₅, 445,24; observado 445,2.

(15-2) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 466,2.

(15-3) ácido 3-[2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀ClN₃O₃S, 500,17; observado 500,2.

(15-4) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀ClN₃O₃S, 452,17; observado 452,2.

(15-5) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercapto-3-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀ClN₃O₃S, 452,17; observado 452,2.

(15-6) ácido 3-(5-{[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil}-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil)benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₃ClN₄O₄S, 557,19; observado 557,2.

(15-7) ácido 3-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₁ClN₄O₅, 479,20; observado 479,2.

(15-8) ácido 3-[2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClN₄O₅, 513,18; observado 513,2.

(15-9) ácido 3-[2-butil-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₅, 479,22; observado 479,4.

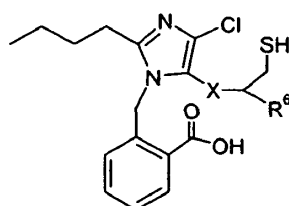
(15-10) ácido 3-[2-butil-5-((R)-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀N₄O₅, 479,22; observado 479,4.

(15-11) ácido 3-[2-butil-4-cloro-5-((R)-1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClN₄O₅, 513,18; observado 514,2.

(15-12) ácido 3-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxicarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClN₄O₅, 513,18; observado 514,2.

EJEMPLO 16

Seguendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 16-1 a 16-4, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	-X	R ⁶
16-1	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
16-2	-CH ₂ -NHC(O)-	bencilo
16-3	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH(CH ₃) ₂
16-4	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -NHC(O)-	bencilo

(16-1) ácido 2-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₃H₃₂ClN₃O₃S, 466,19; observado 467.

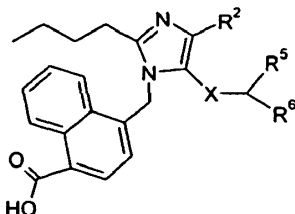
5 (16-2) ácido 2-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₀ClN₃O₃S, 500,17; observado 501.

(16-3) ácido 2-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀ClN₃O₃S, 452,17; observado 453.

10 (16-4) ácido 2-{5-[[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}benzoico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₈H₃₃ClN₄O₄S, 557,19; observado 558.

EJEMPLO 17

15 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 17-1 a 17-14, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R ²	-X	R ⁵	R ⁶
17-1	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
17-2	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
17-3	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	-CH(CH ₃) ₂
17-4	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-CH ₂ -NHC(O)-	-CH ₂ SH	bencilo
17-5	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
17-6	Cl	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH(CH ₃) ₂
17-7	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
17-8	Cl	-C(O)NH-	-C(O)N(OH)H	bencilo
17-9	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
17-10	Cl	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
17-11	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	bencilo
17-12	H	-C(O)NH-	-CH ₂ C(O)N(OH)H	2-bromobencilo
17-13	H	-C(O)NH-	-CH ₂ COOH	bencilo
17-14	H	-CH ₂ -NHC(O)-	-C(O)N(OH)H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

20 (17-1) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₄ClN₃O₃S, 516,20; observado 517,2.

(17-2) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₂ClN₃O₃S, 550,19; observado 551,2.

(17-3) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-mercaptometil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₂ClN₃O₃S, 502,19; observado 502,2.

25 (17-4) ácido 4-{5-[[2-(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)acetilamino]metil]-2-butil-4-cloroimidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₃₅ClN₄O₄S, 607,21; observado 607,2.

(17-5) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₃ClN₄O₅, 529,21; observado 529,2.

30 (17-6) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxycarbamoil-3-metilbutirilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₆H₃₁ClN₄O₅, 515,20; observado 515,2.

(17-7) ácido 4-{2-butil-5-(1-hidroxycarbamoilmetil-3-metilbutilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₃₄N₄O₅, 495,25; observado 495,4.

(17-8) ácido 4-{2-butil-4-cloro-5-((S)-1-hidroxycarbamoil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₉H₂₉ClN₄O₅, 549,18; observado 549,2.

35 (17-9) ácido 4-{2-butil-5-(1-hidroxycarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₀H₃₂N₄O₅, 529,24; observado 529,4.

(17-10) ácido 4-[2-butil-4-cloro-5-(1-hidroxycarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftaleno-1-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{30}H_{31}ClN_4O_5$, 563,20; observado 563,4.

(17-11) ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-1-hidroxycarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftaleno-1-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{30}H_{32}N_4O_5$, 529,24; observado 529,5.

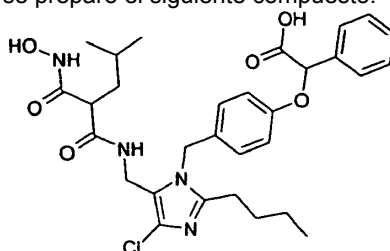
(17-12) ácido 4-{5-((*R*)-2-(2-bromofenil)-1-hidroxycarbamoilmetil-2-feniletilcarbamoil)-2-butylimidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{30}H_{31}BrN_4O_5$, 607,15; observado 608,2.

(17-13) ácido 4-[2-butil-5-((*R*)-1-carboximetil-2-feniletilcarbamoil)imidazol-1-ilmetil]naftaleno-1-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{30}H_{31}N_3O_5$, 514,23; observado 514,2.

(17-14) ácido 4-{2-butil-5-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}naftaleno-1-carboxílico. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{27}H_{34}N_4O_5$, 495,25; observado 495,2.

EJEMPLO 18

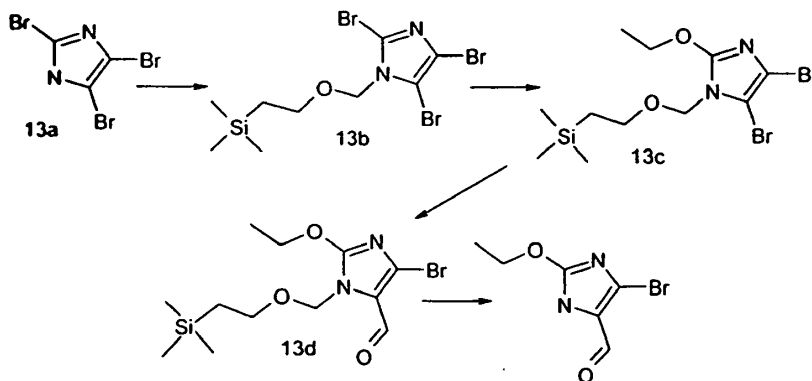
Seguendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se preparó el siguiente compuesto:



Ácido (4-{2-butil-4-cloro-5-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}fenoxi)fenilacético. MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{30}H_{37}ClN_4O_6$, 585,24; observado 585,4.

PREPARACIÓN 13

5-Bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído



Se disolvió 2,4,5-tribromo-1H-imidazol (13a) (98,7 g, 324 mmol, 1,0 equiv.) en 1,20 l de cloruro de metileno y se enfrió a 0 °C. A éste se le añadió DIPEA (62 ml, 360 mmol, 1,1 equiv.) seguido de la adición lenta de cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (60,2 ml, 340 mmol, 1,05 equiv.). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se lavó dos veces con 600 ml de H_3PO_4 1 M/NaCl acuoso saturado (1/10 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad, produciendo el intermedio (13b) en forma de un líquido de color amarillo tenue que solidificó después de un periodo de reposo (137 g).

El Intermedio (13b) (130 g, 290 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 650 ml de etanol anhidro. A éste se le añadió lentamente terc-butoxido potásico (98,6 g, 879 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El aceite resultante se disolvió en 800 ml de EtOAc y se lavó con 400 ml de $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron y el producto orgánico se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, produciendo el intermedio (13c) en forma de un aceite de color pardo (115,3 g). MS m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{11}H_{20}BrN_2O_2Si$, 401,9 observado 401,2.

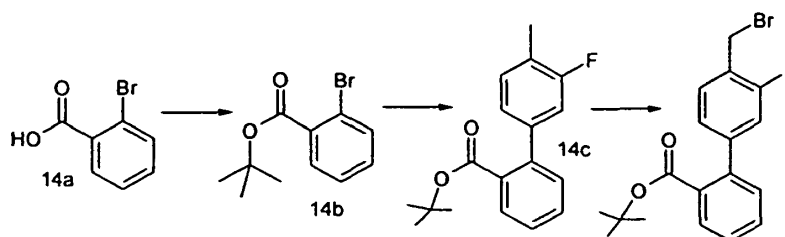
El Intermedio (13c) (69,5 g, 174 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 600 ml de THF anhidro y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil litio en hexanos (72,9 ml, 180 mmol, 1,05 equiv.) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Después, se añadió DMF (40 ml, 520 mmol, 3,0 equiv.), la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 10 ml de agua, se diluyó con 600 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de agua, NaCl acuoso saturado,

se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El material recuperado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15-30%:hexanos) para producir el intermedio (13d) en forma de un aceite de color amarillo pálido (45 g).

El Intermedio (13d) (105,8 g, 303 mmol, 1,0 equiv.) se enfrió a 0 °C en hielo. Se añadió TFA (300 ml), la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió de nuevo en 700 ml de EtOAc. El producto orgánico se lavó dos veces con 600 ml de bicarbonato saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para producir un sólido de color amarillo. El material se suspendió en 300 ml de hexano y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El material se filtró y el sólido se lavó con 150 ml de hexano frío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco pálido (61,2 g). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,4 (m, 3H), 4,5 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 9,2 (d, 1H).

PREPARACIÓN 14

Éster t-butilico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



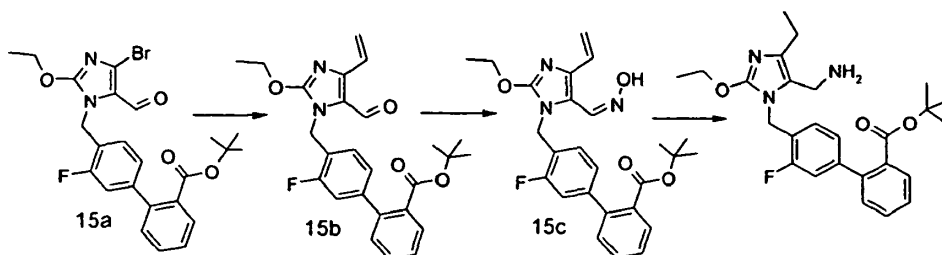
A una solución de DCC 1,0 M en cloruro de metileno (505 ml, 505 mmol, 1,0 equiv.) enfriada a 0 °C se le añadió ácido 2-bromobenzoico (14a) (101,6 g, 505 mmol, 1,0 equiv.) seguido de DMAP (5,7 g, 470 mmol, 0,09 equiv.) y alcohol *t*-butilico (53,2 ml, 560 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se filtró. El producto orgánico se lavó con 400 ml de NaHCO_3 saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir el intermedio en bruto (14b) en forma de un aceite (141,8 g).

El intermedio en bruto (14b) (111,2 g, 433 mmol 1,0 equiv.) y ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico (73,2 g, 476 mmol, 1,1 equiv.) se suspendieron en alcohol isopropílico (370 ml). Se añadió una solución 2,0 M de carbonato sódico en agua (370 ml) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió *tetra*quis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 g, 4,3 mmol, 0,01 equiv.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 46 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 800 ml de EtOAc y las capas se separaron. El producto orgánico se lavó con NaCl acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El aceite recuperado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 4-6%:hexanos) para producir el intermedio (14c) en forma de un aceite (97,4 g).

El Intermedio (14c) (89,8 g, 314 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CCl_4 (620 ml) y se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió NBS (55,8 g, 314 mmol, 1,0 equiv.) seguido de peróxido de benzoilo (1,5 g, 6,3 mmol, 0,02 equiv.) y la mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite recuperado se trituró con 150 ml de EtOAc al 3%:hexanos. La solución se enfrió a -20 °C durante 2 horas, después se filtró y se lavó con 200 ml de una solución fría al 3% de EtOAc:hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (88,9 g). ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,3 (m, 9H), 4,6 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H).

PREPARACIÓN 15

Éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



Éster t-butilico del ácido 4'-(4-bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (15a): Se disolvieron 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído (15,0 g, 68,5 mmol), éster t-butilico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (25,0 g, 68,5 mmol) y carbonato potásico (9,5 g, 68,5 mmol) en DMF (958 ml, 12,4 mol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%:hexanos) para producir el intermedio (15a) (25 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₄H₂₄BrFN₂O₄, 503,3; observado 503,2. ¹H RMN (CDCl₃): 9,57 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,01 (2H, d), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, c), 1,41 (3H, t), 1,24 (9H, s).

Éster t-butilico del ácido 4'-(2-etoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (15b): El Intermedio (15a) (11,0 g, 21,8 mmol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (100 ml, 1 mol). Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (252 mg, 218 μmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Después, se añadieron agua (48 ml, 2,6 mol), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano y piridina (2,1 g, 8,7 mmol) y carbonato potásico (3,0 g, 21,8 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%:hexanos) para producir el intermedio (15b) (9,8 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₂₇FN₂O₄, 451,2; observado 451,0. ¹H RMN (CDCl₃): 8,17 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,28 (1H, s), 7,01 (2H, m), 6,86 (1H, t), 6,67 (1H, m), 5,95 (1H, d), 5,41 (2H, s), 5,27 (1H, d), 4,48 (2H, c), 1,38 (3H, t), 1,25 (9H, s).

Éster t-butilico del ácido 4'-[2-etoxi-5-(hidroxiiminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (15c): El Intermedio (15b) (19,5 g, 43,4 mmol) se disolvió en piridina (100 ml, 1 mol). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (9,0 g, 130 mmol) seguido de agua (50 ml, 3 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se secó para producir el intermedio (15c) (13,5 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₂₈FN₃O₄, 466,2; observado 466,4. ¹H RMN (CDCl₃): 9,78 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,0 (4H, m), 6,20 (1H, d), 5,53 (1H, d), 5,50 (2H, s), 4,55 (2H, c), 1,43 (3H, t), 1,25 (9H, s).

El Intermedio (15c) (4,0 g, 8,6 mmol) se disolvió en etanol (250 ml, 4,3 mol) y ácido sulfúrico (0,50 ml, 9,4 mmol) y se sometió a sonicación. Una vez disuelto por completo, la mezcla se añadió a Pd al 10%/C, tipo Degussa, humedad del 50% (0,05:0,45:0,5, paladio:negro de humo:agua, 3,0 g, 1,4 mmol) en 20 ml de etanol. La solución se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. El paladio se retiró por filtración y la mezcla se concentró para producir el compuesto del título (3,3 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₃₂FN₃O₃, 454,3; observado 454,2. ¹H RMN (CDCl₃): 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, a), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, c), 4,12 (2H, c), 2,70 (1H, a), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

Síntesis Alternativa del Intermedio (15a)

Se disolvieron 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído (19,8 g, 90,6 mmol) y éster t-butilico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (33,1 g, 90,6 mmol) en DMF (400 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió carbonato potásico (12,5 g, 90,6 mmol) durante 5 minutos. La temperatura se calentó lentamente durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%:hexanos) para obtener intermedio (15a) en forma de un sólido de color blanco (34,2 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₄H₂₄BrFN₂O₄, 503,3; observado 503,2. ¹H RMN (CDCl₃): 9,57 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,01 (2H, d), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, c), 1,41 (3H, t), 1,24 (9H, s).

Síntesis Alternativa del Compuesto del Título

El Intermedio (15c) (4,5 g, 9,7 mmol) se disolvió en ácido acético (100 ml, 2000 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió polvo de cinc (5,9 g, 90,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El cinc se retiró por filtración y el ácido acético se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico y NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se añadió a Pd al 10%/C, tipo Degussa, húmedo al 50% (0,05:0,45:0,5, paladio:negro de humo:agua, 400 mg, 0,2 mmol) en etanol (200 ml, 3 mol). La mezcla se desgasificó y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. El paladio se retiró por filtración y el disolvente se concentró para obtener el compuesto del título (4,6 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₃₂FN₃O₃, 454,3; observado 454,2. ¹H RMN (CDCl₃): 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, a), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, c), 4,12 (2H, c), 2,70 (1H, a), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

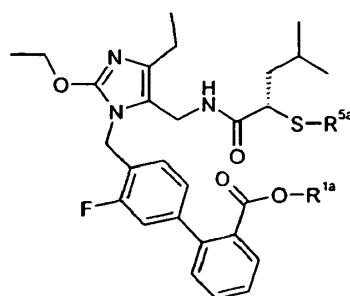
Síntesis Alternativa del Compuesto del Título

El Intermedio (15c) (5,1 g, 11 mmol) se disolvió en ácido acético (100 ml) y ácido sulfúrico (640 μl, 12 mmol). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y se añadió Pd al 10%/C, tipo Degussa, húmedo al 50%

(0,05:0,45:0,5, paladio:negro de humo:agua, 1,5 g, 723 μ mol). Después, la mezcla se desgasificó en una atmósfera de hidrógeno a 50 psi (344,74 kPa) en un agitador Parr y se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El material recuperado se disolvió en 50 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de bicarbonato saturado, NaCl acuoso saturado y se evaporó. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10%:DCM) para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (4,6 g). MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{26}H_{32}FN_3O_3$, 454,3; observado 454,2. 1H RMN ($CDCl_3$) 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, a), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, c), 4,12 (2H, c), 2,70 (1H, a), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

EJEMPLO 19

Éster t-butilico del ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19a; $R^{1a} = t$ -butilo, $R^{5a} = -C(O)CH_3$); Ácido 4'-{5-[(S)-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19b; $R^{1a} = H$; $R^{5a} = -C(O)CH_3$); y Ácido 4'-{2-Etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19c; $R^{1a} = H$; $R^{5a} = H$)



Se disolvió ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (877 mg, 4,6 mmol) en DMF (20 ml, 300 mmol). Se añadieron HATU (1,8 g, 4,6 mmol) y DIPEA (0,8 ml, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,9 g, 4,2 mmol) en DMF (20 ml, 300 mmol) con DIPEA (0,8 ml, 4,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%:hexanos) para obtener para obtener el intermedio acetilsulfanil éster (19a) (2,4 g). MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{34}H_{44}FN_3O_5S$, 626,3; observado 626,2. 1H RMN ($CDCl_3$): 7,80 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,06 (2H, d), 6,88 (1H, t), 6,08 (1H, t), 4,96 (2H, s), 4,38 (2H, c), 4,22 (2H, m), 3,86 (1H, t), 2,50 (2H, c), 2,32 (3H, s), 1,82 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,34 (3H, t), 1,26 (9H, s), 1,18 (3H, t), 0,87 (6H, dd).

El Intermedio (19a) se disolvió en DCM:TFA (1:1) (5 ml cada uno) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró y se llevó a la siguiente etapa para proporcionar el intermedio ácido acetilsulfanilo (19b). MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{36}FN_3O_5S$, 570,2; observado 570,4. 1H RMN (DMSO): 8,64 (1H, a), 7,72 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,44 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,95 (1H, a), 5,05 (2H, s), 4,35 (2H, d), 4,12 (2H, t), 40,5 (2H, t), 2,26 (3H, s), 1,64 (1H, m), 1,40 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,10 (3H, t), 0,80 (6H, dd).

El Intermedio (19b) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió NaOH 10 N (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos en una atmósfera de nitrógeno antes de la interrupción de la reacción con ácido acético, y la mezcla se concentró. El material resultante se purificó por HPLC preparativa (10-70%) para obtener el producto final (19c) en forma de una sal TFA (1,6 g; puro al 98%). MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,2; observado 528,2. 1H RMN (DMSO): 8,40 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,57 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,02 (2H, a), 5,11 (2H, s), 4,40 (2H, d), 4,18 (2H, d), 3,28 (1H, c), 2,68 (1H, d), 2,48 (1H, d), 1,58 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,26 (3H, t), 1,14 (3H, t), 0,79 (6H, dd).

Síntesis Alternativa del Compuesto del Título (19c)

Como alternativa, el intermedio (19a) se obtuvo mediante el siguiente procedimiento: A una solución fría de éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,2 g, 2,7 mmol) disuelto en DCM (45 ml) enfriada con un baño de hielo-sal (-5 $^{\circ}C$) se le añadió ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (pureza quiral del 97,3% S: 531 mg, 2,8 mmol) en 5 ml de DCM y EDC (535 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a -5 $^{\circ}C$ durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió añadiendo una mezcla de H_3PO_4 1 M y NaCl acuoso saturado (1:3; 50 ml), y se diluyó con DCM (200 ml). Después de agitar en un embudo de decantación, la capa orgánica se recogió y se lavó con $NaHCO_3$ sat. Después del secado sobre $MgSO_4$, la capa orgánica se evaporó a sequedad, produciendo el intermedio (19a) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto (2,1 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESMS $[M+H]^+$ calc. para $C_{34}H_{44}FN_3O_5S$, 626,31; observado 626,4. Tiempo de retención de HPLC Anál. = 3,62 min; condiciones de gradiente

= MeCN al 25-95%/H₂O durante 5 min. La desprotección completa de tanto el grupo éster *t*-butilico como mercaptoacetilo mediante tratamiento con TFA/DCM (2:1), durante 1 hora a temperatura ambiente y NaOH 1 M en MeOH, durante 5 minutos a temperatura ambiente en dos etapas separadas proporcionó el producto final (19c) en forma de una sal TFA. Se determinó que su pureza quiral era del 97,1% del isómero individual S mediante HPLC anál. en fase quiral estacionaria.

Síntesis Alternativa del Compuesto del Título (19c)

Se combinaron éster *t*-butilico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (4,0 g, 8,8 mmol), ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (1,7 g, 8,8 mmol), 4-metilmorfolina (970 µl, 8,82 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,2 g, 8,8 mmol) en un matraz, se disolvieron en DMF (100 ml, 1,300 mol) y se enfriaron a 0 °C durante 10 minutos. Después, se añadió EDC (1,6 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora y 15 minutos. La reacción se interrumpió con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml) y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-50%:hexanos) para obtener 4,2 g del intermedio (19a). El Intermedio (19a) se disolvió en DCM:TFA (10 ml cada uno), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir 3,7 g del intermedio (19b). El Intermedio (19b) se disolvió en 30 ml de MeOH. La solución se desgasificó, se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 25 ml de metóxido sódico 0,5 M en MeOH (2 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Después, la mezcla se acidificó con HCl 1 N (15 ml). La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa en MeCN al 10-70%:agua con TFA al 0,5% (método de 70 minutos). El producto se disolvió en ~4 ml de MeCN, 3 ml de agua y 0,5 ml de TFA para inyectarse en la columna. Se aislaron 2 g del producto final (19c) como puro al 98%, 93,6% de e.e.

Síntesis del Compuesto del Título (19c) en forma de una Sal HCl

El compuesto del título (19c) también se obtuvo en forma de una sal HCl como se indica a continuación. Preparación de columna de intercambio iónico: Se suspendieron cuarenta gramos de resina amberlite IRA-900 (Aldrich) en 400 ml de HCl 1 M. La mezcla se agitó durante 60 minutos y la masa entera del sobrenadante se decantó para proporcionar resinas húmedas, que después se transfirieron a una columna de plástico de 100 ml. A la capa superior de la resina se le añadió una pequeña cantidad de arena. La columna se lavó mediante elución con agua (200 ml) y MeCN ac. al 50% (200 ml) hasta que el pH del eluyente pasado fue de ~5. La sal TFA del ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoil-amino]metil)imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (945 mg) se disolvió en MeCN ac. al 50% (5 ml) y se cargó sobre la columna preparada. El compuesto se eluyó con MeCN ac. al 50% en gravedad. Las fracciones se recogieron en 5 ml de volumen y se analizaron por HPLC y LCMS. Las fracciones que tenían la masa deseada se combinaron y se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (19c) en forma de una sal HCl (700 mg). El análisis del contenido iónico de la sal usando la cromatografía iónica dio Cl al 7,1% (p/p).

Preparación del Enantiómero (R) del Compuesto del Título (19c)

El enantiómero (R) del compuesto del título (19c) se obtuvo mediante el siguiente procedimiento.

Éster *t*-butilico del ácido 4'-{5-[(R)-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19a'): éster *t*-butilico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (128 mg, 282 µmol), ácido (R)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (53,7 mg, 282 µmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (38,4 mg, 282 µmol) y 4-metilmorfolina (31,0 µl, 282 µmol), se disolvieron en DMF (2,5 ml, 32,3 mmol) y se enfriaron a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió EDC (50,0 µl, 282 µmol). Después de 20 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La reacción se completó después de 90 minutos, según se determinó por HPLC y LCMS, y se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con HCl 1 N (10 ml), agua, y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite de color amarillo (164 mg). Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-100%:hexanos) para producir un primer lote del intermedio acetilsulfanil éster (19a') en forma de un aceite incoloro (46 mg).

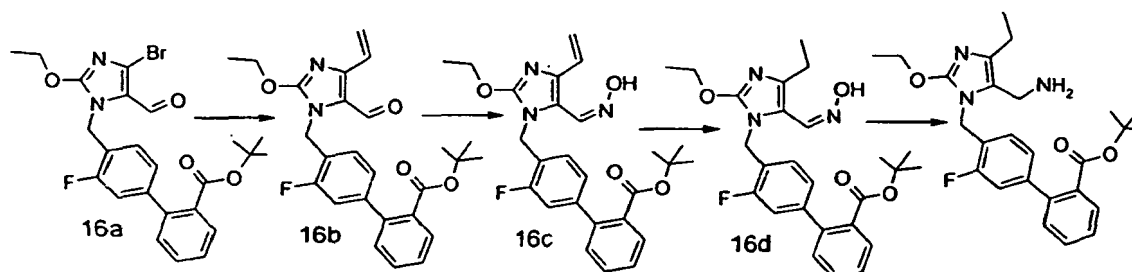
Se disolvieron éster *t*-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (120,0 mg, 265 µmol) y ácido (R)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (50,3 mg, 264 µmol) en cloruro de metileno (2,0 ml, 31,2 mmol) y se enfriaron a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió EDC (46,8 µl, 264 µmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (46,1 µl, 264 µmol). Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo dos veces con DCM, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite de color amarillo (164 mg). Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-100%:hexanos) para proporcionar un segundo lote del intermedio acetilsulfanil éster (19a') en forma de un aceite incoloro (68 mg).

Ácido 4'-[5-[[*(R)*-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (19b'): Los lotes combinados del Intermedio (19a') (114 mg, 182 μ mol) se disolvieron en cloruro de metileno (2,0 ml, 31 mmol). Se añadió TFA (2,0 ml, 26 mmol). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró. Se añadió bicarbonato sat. (5 ml), la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 90 mg del intermedio en bruto de ácido acetilsulfanilo (19b').

El Intermedio (19b') se recogió en MeOH (2,0 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 0,50 M de metóxido sódico en MeOH (729 μ l, 364 μ mol). Después de 30 minutos, la mezcla se acidificó con HCl 6 N (90 μ l) y se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[[*(R)*-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil]-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma de una sal TFA sólida de color blanco (59,4 mg; pureza del 96,0%). El producto se analizó para comprobar la pureza quiral y se descubrió que tenía un 99% de e.e. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₄FN₃O₄S, 528,23; observado 528,2,

PREPARACIÓN 16

Éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



Éster t-butilico del ácido 4'-(4-bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16a): Se disolvieron 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído (6,0 g, 27,4 mmol), éster t-butilico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (10,0 g, 27,4 mmol) y carbonato potásico (3,8 g, 27,4 mmol) en DMF (383 ml, 4950 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%:hexanos) para producir el intermedio (16a) (9,5 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₄H₂₄BrFN₂O₄, 503,3; observado 503,2. ¹H RMN (CDCl₃): 9,57 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,01 (2H, d), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, c), 1,41 (3H, t), 1,24 (9H, s).

Éster t-butilico del ácido 4'-(2-etoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16b): El Intermedio (16a) (9,5 g, 18,9 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O) (1,0 g, 0,9 mmol), (2-etil)tri-n-butilestano (11,0 ml, 37,8 mmol) se disolvieron en DMF (70 ml, 900 mmol) y se calentaron a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 300 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó usando una solución al 20% de fluoruro potásico (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60%:hexanos) para producir el intermedio (16b) (7,7 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₂₇FN₂O₄, 451,2; observado 451,0. ¹H RMN (CDCl₃): 8,17 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,28 (1H, s), 7,01 (2H, m), 6,86 (1H, t), 6,67 (1H, m), 5,95 (1H, d), 5,41 (2H, s), 5,27 (1H, d), 4,48 (2H, c), 1,38 (3H, t), 1,25 (9H, s).

Éster t-butilico del ácido 4'-[2-etoxi-5-(hidroxiiminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16c): El Intermedio (16b) (7,7 g, 17,2 mmol) se disolvió en piridina (40 ml, 500 mmol). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,6 g, 51,5 mmol) seguido de la adición de agua (20 ml, 1 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se secó para producir el intermedio (16c) (7,8 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₂₈FN₃O₄, 466,2; observado 466,4. ¹H RMN (CDCl₃): 9,78 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,0 (4H, m), 6,20 (1H, d), 5,53 (1H, d), 5,50 (2H, s), 4,55 (2H, c), 1,43 (3H, t), 1,25 (9H, s).

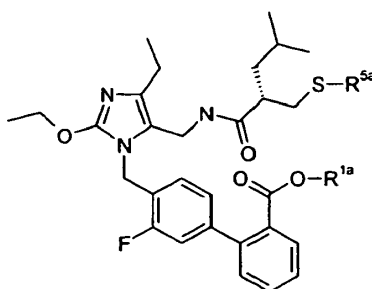
Éster t-butilico del ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (16d): El Intermedio (16c) (7,8 g, 16,6 mmol) se disolvió en etanol (420 ml, 7,2 mol). Se añadió catalizador de Pearlman, húmedo (0,1:0,4:0,5, hidróxido de paladio:negro de humo:agua, 6 g, 4 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El paladio se retiró por filtración y el disolvente se concentró para producir el intermedio (16d) (7,7 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₃₀FN₃O₄, 468,2; observado 468,4.

El Intermedio (16d) (7,9 g, 16,8 mmol), NaBH₃CN (4,8 g, 75,7 mmol) y acetato amónico (2,9 g, 37,0 mmol) se disolvieron en MeOH. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 15 minutos antes de añadir cloruro de titanio (III) (7,8 g, 50,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió hidróxido de amonio (75 ml) para interrumpir la reacción y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron 75 ml de bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo 4 veces con DCM, se secó sobre MSO_4 , se filtró y se concentró. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10% en DCM) para obtener el compuesto del título (4,7 g). MS m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$, 454,3; observado 454,4. ^1H RMN (CDCl_3): 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,34 (1H, a), 4,65 (2H, s), 4,40 (2H, c), 4,12 (2H, c), 2,70 (1H, a), 1,50 (3H, t), 1,28 (9H, s), 1,17 (3H, t).

EJEMPLO 20

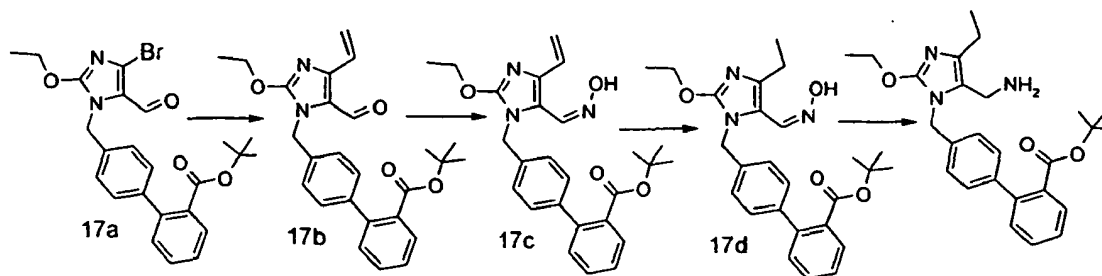
Éster t-butilico del ácido 4'-{5-[(S)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (20a; $\text{R}^{1a} = t\text{-butilo}$; $\text{R}^{5a} = -\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); Ácido 4'-{5-[(S)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (20b; $\text{R}^{1a} = \text{H}$; $\text{R}^{5a} = -\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); Ácido 4'-Etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (20c; $\text{R}^{1a} = \text{H}$; $\text{R}^{5a} = \text{H}$)



Se disolvió ácido (S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (2 g, 9,7 mmol) en DMF (100 ml, 1000 mmol). Se añadieron HATU (3,7 g, 9,7 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (4,0 g, 8,8 mmol) en DMF (20 ml, 200 mmol) con DIPEA (1,5 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir el intermedio acetilsulfanil éster (20a). Este intermedio se recogió en DCM:TFA (4 ml cada uno), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se concentró para producir el intermedio ácido acetilsulfanilo (20b). Este intermedio se disolvió en 1:1 de MeOH:NaOH 1 N (4 ml cada uno) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora antes de la interrupción de la reacción con ácido acético y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-70% en agua con TFA al 0,05%) para obtener el producto final (20c) (2,8 g; puro al 98%). MS m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$, 542,2; observado 542,4. ^1H RMN (DMSO): 8,39 (1H, s), 7,75 (1 H, d), 7,58 (1H, t), 7,45 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,10 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,43 (2H, m), 4,18 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,32 (2H, m), 2,10 (1H, t), 1,24 (8H, m), 0,78 (6H, dd).

PREPARACIÓN 17

Éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-bifenil-2-carboxílico



Éster t-butilico del ácido 4'-(4-bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (17a): Se disolvieron 5-bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído (3,0 g, 13,7 mmol), éster t-butilico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (4,8 g, 13,7 mmol) y carbonato potásico (1,9 g, 13,7 mmol) en DMF (60 ml, 780 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MSO_4 , se filtró y se concentró. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%:hexanos) para producir el intermedio (17a) (5,6 g). MS m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$, 485,1; observado 485,3. ^1H RMN (CDCl_3): 9,58 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,40 (1H, t), 7,30 (5H, m), 5,42 (2H, s), 4,57 (2H, c), 1,46 (3H, t), 1,18 (9H, s).

Éster *t*-butilico del ácido 4'-[2-etoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (17b): El Intermedio (17a) (5,6 g, 11,5 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,1 g, 1,8 mmol) y (2-etenil)tri-*n*-butilestaño (13,5 ml, 46,2 mmol) se disolvieron en DMF (70 ml, 900 mmol) y se calentaron a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 300 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó usando una solución al 20% de fluoruro potásico (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60%:hexanos) para producir el intermedio (17b) (4,3 g). MS *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₈N₂O₄, 433,2; observado 433,4.

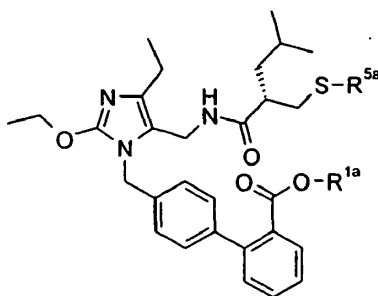
Éster *t*-butilico del ácido 4'-[2-etoxi-5-(hidroxiiminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (17c): El Intermedio (17b) (4,3 g, 10 mmol) se disolvió en piridina (40 ml, 500 mmol). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,7 g, 25 mmol) seguido de la adición de agua (20 ml, 1000 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se secó para producir el intermedio (17c) (3,5 g). MS *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₂₉N₃O₄, 448,2; observado 448,3.

Éster *t*-butilico del ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-(hidroxiiminometil)imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (17d): El Intermedio (17c) (3,5 g, 7,7 mmol) se disolvió en etanol (100 ml, 2 mol). Se añadió catalizador de Pearlman, húmedo (0,1:0,4:0,5, hidróxido de paladio:negro de humo:agua, 660 mg). La mezcla se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El paladio se retiró por filtración y el soluto se concentró para producir el intermedio (17d) (3,3 g). MS *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₁N₃O₄, 450,2; observado 450,3.

Se disolvieron el intermedio (17d) (3,5 g, 7,7 mmol), NaBH₃CN (1,9 g, 30,5 mmol) y acetato amónico (1150 mg, 14,9 mmol) en MeOH (30 ml, 700 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 15 minutos antes de añadir cloruro de titanio (III) (3,1 g, 20,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió hidróxido de amonio (75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron 75 ml de bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (2,5 g). MS *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃N₃O₃, 436,3; observado 436,6.

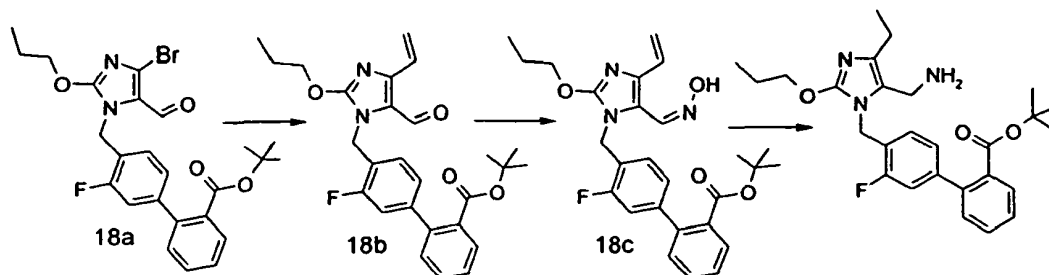
EJEMPLO 21

Éster *t*-Butilico del Ácido 4'-[5-[(*S*)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil-1-ilmetil]-2-carboxílico (21a; R^{1a} = *t*-butilo; R^{5a} = -C(O)CH₃); Ácido 4'-[5-[(*S*)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (21b; R^{1a} = H; R^{5a} = -C(O)CH₃); Ácido 4'-[2-Etoxi-4-etil-5-[(*S*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (21c; R^{1a} = H; R^{5a} = H)



Se disolvió ácido (*S*)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (1,0 g, 5,1 mmol) en DMF (50 ml, 600 mmol). Se añadieron HATU (1,8 g, 4,8 mmol) y DIPEA (800 µl, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió éster *t*-butilico del ácido 4'-[5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (2,0 g, 4,6 mmol) en DMF (25 ml, 300 mmol) con DIPEA (800 µl, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el intermedio acetilsulfanil éster (21 a). Este intermedio se recogió en DCM:TFA (4 ml cada uno), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró para producir el intermedio ácido acetilsulfanilo (21b). Este intermedio se disolvió en 1:1 de MeOH:NaOH 1 N (5 ml cada uno) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora antes de interrumpir la reacción con ácido acético, y la mezcla concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-70% en agua con TFA al 0,05%) para obtener el producto final (20c) (822 mg). MS *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₉H₃₇N₃O₄S, 524,6; observado 524,4. ¹H RMN (DMSO): 8,33 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,49 (H, t), 7,38 (1H, t), 7,24 (3H, m), 7,16 (2H, d), 5,05 (2H, s), 4,41 (2H, d), 4,10 (2H, m), 2,41 (3H, m), 2,29 (1H, m), 2,06 (1H, t), 1,20 (8H, m), 0,74 (6H, dd).

PREPARACIÓN 18

Éster t-butílico del Ácido 4'-(5-aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Éster t-butílico del ácido 4'-(4-bromo-2-propoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (18a): Se disolvieron bromo-2-propoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído (4,5 g, 19,3 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (7,1 g, 19,5 mmol) y carbonato potásico (8,0 g, 57,9 mmol) en DMF (100 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con 200 ml de EtOAc, se lavó con 4 x 100 ml NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para producir el intermedio (18a) en forma de un aceite incoloro (10 g), que se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de Anal. HPLC = 5,0 minutos. Condiciones de Gradiente: 25% de disolvente B/75% de disolvente A a 95% de disolvente B/5% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrFN}_2\text{O}_4$, 517,11; observado 555,2. ^1H RMN (CDCl_3) 9,55 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,12 (1H, t), 6,99 (2H, d), 5,45 (2H, s), 1,78 (2H, m), 1,28 (2H, m), 1,24 (9H, s), 0,98 (3H, s).

Éster t-butílico del ácido 4'-(2-propoxi-5-formil-4-vinilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (18b): El Intermedio (18a) (10,0 g, 19,3 mmol) se disolvió en DMF (100 ml). Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (400 mg, 0,4 mmol) seguido de (2-etil)tri-n-butilestano (8,5 ml, 29,0 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 110 °C con agitación durante 1 hora, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió y se añadieron 200 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución al 20% de fluoruro potásico (2 x 50 ml) seguido de NaCl acuoso saturado (100 ml), después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80%:hexanos) para producir el intermedio (18b) en forma de un aceite incoloro (7,2 g). Tiempo de retención de Anal. HPLC = 4,9 minutos. Condiciones de Gradiente: 25% de disolvente B/75% de disolvente A a 95% de disolvente B/5% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$, 465,22; observado 465,6.

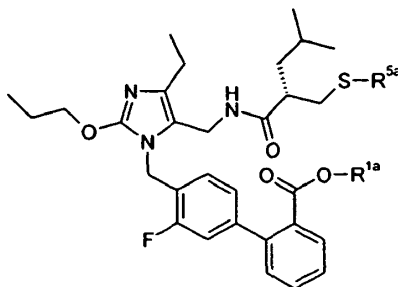
Éster t-butílico del ácido 4'-[2-propoxi-5-(hidroxilaminometil)-4-vinilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (18c): El Intermedio (18b) (7,2 g, 15,5 mmol) se disolvió en piridina (30 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (4,0 g, 57,9 mmol) seguido de agua (20 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con 200 ml de EtOAc, se lavó con 3 x 100 ml de ácido fosfórico 1 M, 1 x 100 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 2 x 100 ml de NaCl acuoso saturado, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80%:hexanos) para producir el intermedio (18c) en forma de un sólido de color blanco (7,4 g). Tiempo de retención de Anal. HPLC = 4,9 minutos. Condiciones de Gradiente: 25% de disolvente B/75% de disolvente A a 95% de disolvente B/5% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$, 480,23; observado 480,4. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 10,99 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,54 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,34 (1H, m), 7,11 (2H, m), 6,81 (2H, m), 5,73 (1H, d), 5,36 (2H, s), 5,10 (1H, d), 1,66 (2H, m), 1,13 (9H, s), 0,85 (4H, m).

El Intermedio (18c) (7,4 g, 15,0 mmol) se disolvió en EtOAc (200 ml) seguido de la adición de ácido sulfúrico (1,50 ml). Después, se añadió Pd al 10%/C, tipo Degussa, húmedo al 50% (0,05:0,45:0,5, paladio:negro de humo:agua, 16,0 g) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno y después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Después, la mezcla se desgasificó con nitrógeno, el paladio se retiró por filtración en una atmósfera de nitrógeno y el material resultante se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (6,5 g). Tiempo de retención de Anal. HPLC = 3,2 minutos. Condiciones de Gradiente: 10% de disolvente B/90% de disolvente A a 90% de disolvente B/10% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$, 468,27; observado 468,4. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 7,67 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,33 (1H, t), 7,10 (1H, d), 7,03 (2H, d), 6,87 (1H, s), 5,08 (1H, s), 4,12 (2H, m), 4,00 (2H, s), 3,99 (2H, s), 3,48 (2H, s), 2,32 (2H, m), 1,62 (3H, m), 1,14 (9H, s), 0,85 (3H, t).

EJEMPLO 22

Éster t-butílico del ácido 4'-[5-(((S)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil)-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (22a, $\text{R}^{1a} = t\text{-butilo}$; $\text{R}^{5a} = -\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$). Ácido 4'-[5-(((S)-2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil)-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (22b; $\text{R}^{1a} = \text{H}$; $\text{R}^{5a} = -$

$C(O)CH_3$; Ácido 4'-{4-Etil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico · $C_2HF_3O_2$ (22c; $R^{1a} = H$; $R^{5a} = H$)



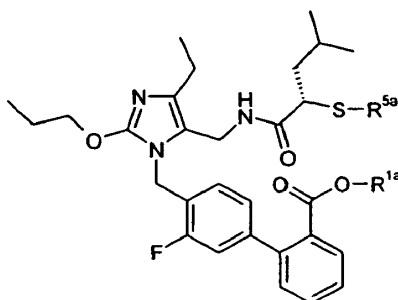
Se añadió HATU (3,1 g, 8,2 mmol) a una solución de ácido (S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (1,7 g, 8,2 mmol) en DMF (60 ml), y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió éster t-butilico del ácido 4'-(5-aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (3,5 g, 7,5 mmol) en forma de una solución en DMF (5 ml) seguido de la adición de DIPEA (2,6 ml, 15,0 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se añadieron 200 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 4 x 100 ml de NaCl acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ durante 10 minutos, se filtró y se evacuó a sequedad al vacío. Después, el material se concentró y el sólido en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, EtOAc al 10-70%) para producir el intermedio acetilsulfanil éster (22a). Tiempo de retención de Anal. HPLC = 4,4 minutos. Condiciones de Gradiente: 10% de disolvente B/90% de disolvente A a 90% de disolvente B/10% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{36}H_{48}FN_3O_5S$, 654,34; observado 654,5.

Se añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml) al intermedio (22a), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el intermedio ácido acetilsulfanilo (22b) en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de Anal. HPLC = 3,9 minutos. Condiciones de Gradiente: 10% de disolvente B/90% de disolvente A a 90% de disolvente B/10% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{32}H_{40}FN_3O_5S$, 598,28; observado 598,5.

Se añadió NaOH 10 N (2,0 ml) a una solución metanólica (50 ml) del intermedio (22b). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno después de lo cual se añadió ácido acético (2,0 ml). La solución se concentró y se purificó por HPLC preparativa (fase inversa): gradiente de 20-65% (durante 60 minutos); caudal 15 ml/min; detección a 280 nm. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron en 50/50 de agua/MeCN para dar el producto final (22c) en forma de una sal TFA sólida de color blanco (1,4 g). Tiempo de retención de Anal. HPLC = 3,9 minutos. Condiciones de Gradiente: 10% de disolvente B/90% de disolvente A a 90% de disolvente B/10% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; observado 556,2. 1H RMN (d_4 -MeOH) 8,57 (1H, t), 7,86 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,22 (2H, t), 7,12 (2H, m), 5,32 (1H, s), 4,42 (2H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,94 (3H, t), 0,86 (3H, m).

EJEMPLO 23

Éster t-butilico del ácido 4'-{5-[(S)-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-etil-2-propoximidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (23a, $R^{1a} = t$ -butilo; $R^{5a} = -C(O)CH_3$); Ácido 4'-{5-[(S)-2-Acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (23b; $R^{1a} = H$; $R^{5a} = -C(O)CH_3$); Ácido 4'-{4-Etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico · $C_2HF_3O_2$ (23c; $R^{1a} = H$; $R^{5a} = H$)



Se añadió HATU (4,3 g, 11,3 mmol) a una solución de ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (2,2 g, 11,3 mmol) en DMF (80 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió éster t-butilico del ácido 4'-(5-Aminometil-2-propoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (4,8 g, 10,3 mmol) en forma de una solución de DMF (5 ml) seguido de DIPEA (3,6 ml, 20,5 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se añadieron 200 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 4 x 100 ml de NaCl acuoso saturado, se secó sobre

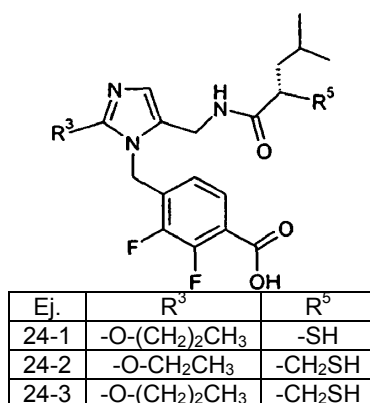
MgSO₄ durante 10 minutos, se filtró y se evacuó a sequedad. La mezcla se concentró y el sólido en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, EtOAc al 10-70%) para producir el intermedio acetilsulfanil éster (23a). Tiempo de retención de Anal. HPLC = 3,4 minutos. Condiciones de Gradiente: 25% de disolvente B/75% de disolvente A a 95% de disolvente B/5% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₅H₄₆FN₃O₅S, 640,32; observado 640,0.

Se añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml) al intermedio (23a), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el intermedio ácido acetilsulfanilo (23b) en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de Anal. HPLC = 2,9 minutos. Condiciones de Gradiente: 25% de disolvente B/75% de disolvente A a 95% de disolvente B/5% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₁H₃₈FN₃O₅S, 584,26; observado 584,0.

Se añadió NaOH 10 N (2,0 ml) a una solución metanólica (50 ml) del intermedio (23b). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno después de lo cual se añadió ácido acético (2,0 ml). La solución se concentró y se purificó por HPLC preparativa (fase inversa): gradiente de 20-65% (durante 60 minutos); caudal 15 ml/min; detección a 280 nm. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron en 50/50 de agua/MeCN para dar el producto final (23c) en forma de una sal TFA sólida de color blanco (1,0 g). Tiempo de retención de Anal. HPLC = 3,9 minutos. Condiciones de Gradiente: 10% de disolvente B/90% de disolvente A a 90% de disolvente B/10% de disolvente A durante 6 minutos. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₆FN₃O₄S, 542,25; observado 542,6. ¹H RMN (d₄-MeOH) 8,53 (1H, t), 7,86 (1H, d), 7,56 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,20 (2H, t), 7,12 (2H, m), 5,29 (1H, s), 4,42 (2H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,94 (3H, t), 0,86 (3H, m).

EJEMPLO 24

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 24-1 a 24-3, que tienen la siguiente fórmula:



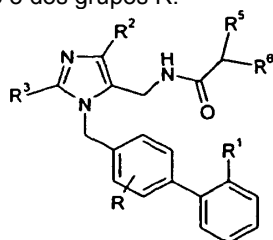
(24-1) ácido 2,3-difluoro-4-{5-[[[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₁H₂₇F₂N₃O₄S, 456,17; observado 456,2.

(24-2) ácido 4-{2-etoxi-5-[[[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil]-imidazol-1-ilmetil]-2,3-difluorobenzoico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₁H₂₇F₂N₃O₄S, 456,17; observado 456,2.

(24-3) ácido 2,3-difluoro-4-{5-[[[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil]-2-propoxiimidazol-1-ilmetil]benzoico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₂H₂₉F₂N₃O₄S, 470,18; observado 470,4.

EJEMPLO 25

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 25-1 a 25-70 que tienen la siguiente fórmula en la que están presentes opcionalmente uno o dos grupos R.



Ej.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
25-1	-	-COOH	H	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-2	-	-COOH	H	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-3	-	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-4	-	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-5	-	-COOH	-CH ₂ CH ₃	O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-6	-	-SO ₂ -NH-C(O)CH ₃	H	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-7	-	-SO ₂ -NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-8	-	-SO ₂ -NHC(O)-CH ₂ CH ₃	H	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-9	2'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-10	2'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-11	2'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-12	2'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-13	2'-Cl	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-14	3'-Cl	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-15	-	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CHO ₂ -SC(O)CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-16	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)-CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-17	2'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-18	2'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-19	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SC(O)-CH ₃	-CHO ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-20	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-21	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-22	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)-CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-23	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ S-C(O)CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-24	-	-COOH	ciclo-propilo	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-25	-	-COOH	ciclo-propilo	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-26	-	-COOH	ciclo-propilo	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-27	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -ciclo-propilo
25-28	3'-F	-COOH	ciclo-propilo	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-29	3'-F	-NH ₂ SO ₂ CF ₃	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-30	-	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-31	3'-F	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-32	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
25-33	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-34	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
25-35	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)-fenilo	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-36	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)-CH ₂ -morfolina	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-37	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)-((CH ₂) ₂ -morfolina	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-38	-	-COOH	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-39	-	-COOH	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-40	-	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ CH ₃
25-41	-	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
25-42	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂

Ej.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
25-43	3'-F	-COOH	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-44	3'-F	-COOH	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-45	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -ciclo-propilo
25-46	-	-COOH	ciclo-propilo	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CHO ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-47	3'-F	-COOH	-O-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-48	3'-F	-COOH	-O-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-49	3'-F	-COOH	-O-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH	-SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
25-50	2'-F	-COOH	-Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-51	3'-F	-COOH	ciclo-propilo	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-52	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -N(OH)-CHO	-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-53	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -N(OH)-CHO	bencilo
25-54	3'-F	-COOH	-Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-55	3'-F	-COOH	-Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-56	3'-F	-COOH	-CH ₂ OH	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-57	3'-F	-COOH	-CH ₂ OH	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-58	-	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-59	3'-F	-COOH	-C(CH ₃) ₂ -OH	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-60	3'-F	-COOH	-C(CH ₃) ₂ -OH	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-61	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-(CH ₂) ₂ -fenilo
25-62	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₃
25-63	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	fenilo
25-64	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	2-clorofenilo
25-65	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -ciclohexilo
25-66	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	ciclopropilo
25-67	3'-F'	-COOH	Cl	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)CH ₃	-(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂) ₂
25-68	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-C(O)-NH(OH)	bencilo
25-69	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-C(O)-NH(OH)	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-70	3'-F'	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -ciclobutilo

- (25-1) ácido 4'-{S-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{35}N_3O_4S$, 510,24; observado 510,5.
- (25-2) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_4S$, 496,22; observado 496,3.
- 5 (25-3) ácido 4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{39}N_3O_4S$, 538,27; observado 538,5.
- (25-4) ácido 4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{37}N_3O_4S$, 524,25; observado 524,6.
- 10 (25-5) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{35}N_3O_4S$, 510,24; observado 510,5.
- (25-6) [3-(2'-acetilsulfamoil-bifenil-4-ilmetil)-2-propoxi-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido (S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{38}N_4O_5S_2$, 587,23; observado 587,5.
- (25-7) [3-(2'-acetilsulfamoil-bifenil-4-ilmetil)-5-etil-2-propoxi-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido (S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{42}N_4O_5S_2$, 615,26; observado 615,4.
- 15 (25-8) (S)-N-((1-(2'-(N-(etilcarbamoil)sulfamoil)bifenil-4-il)metil)-2-propoxi-1H-imidazol-S-il)metil)-2-(mercaptometil)-4-metilpentanamida. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{41}N_5O_5S_2$, 616,26; observado 616,4.
- (25-9) ácido 4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; observado 542,6.
- 20 (25-10) ácido 4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; observado 556,2.
- (25-11) ácido 4'-{4-etil-5-[(R)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; observado 542,6.
- (25-12) ácido 4'-{4-etil-5-[(R)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{38}FN_3O_4S$, 556,26; observado 556,2.
- 25 (25-13) ácido 2'-cloro-4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{36}ClN_3O_4S$, 558,21; observado 558,2.
- (25-14) ácido 3'-cloro-4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{36}ClN_3O_4S$, 558,21; observado 558,4.
- (25-15) ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{39}N_3O_5S$, 566,26; observado 566,6.
- 30 (25-16) ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{36}FN_3O_5S$, 570,24; observado 570,4.
- (25-17) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{36}FN_3O_4S$, 542,24; observado 542,6.
- 35 (25-18) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; observado 528,4.
- (25-19) ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-etil-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{38}FN_3O_5S$, 584,25; observado 584,0.
- (25-20) ácido 4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; observado 528,4.
- 40 (25-21) ácido 4'-{4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{32}FN_3O_4S$, 514,21; observado 514,6.
- (25-22) ácido 4'-{5-[(2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{36}FN_3O_5S$, 570,24; observado 570,4.
- 45 (25-23) ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{38}FN_3O_5S$, 584,25; observado 584,5.
- (25-24) ácido 4'-{4-ciclopropil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{37}N_3O_4S$, 536,25; observado 536,4.
- (25-25) ácido 4'-{4-ciclopropil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{39}N_3O_4S$, 550,27; observado 550,4.
- 50 (25-26) ácido 4'-{4-ciclopropil-2-etoxi-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoil-amino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{37}N_3O_4S$, 536,25; observado 536,4.
- (25-27) ácido 4'-{5-[(S)-3-ciclopropil-2-mercapto-propionilamino]metil}-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{32}FN_3O_4S$, 526,21; observado 526,4.
- 55 (25-28) ácido 4'-{4-ciclopropil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{30}H_{36}FN_3O_4S$, 554,24; observado 554,2.
- (25-29) [2-etoxi-5-etil-3-(3-fluoro-2'-trifluorometanosulfonilamino-bifenil-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido (S)-2-mercapto-4-metilpentanoico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{34}F_4N_4O_4S_2$, 631,20; observado 631,4.
- (25-30) [3-(2'-acetilsulfamoil-bifenil-4-ilmetil)-2-etoxi-5-etil-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido (S)-2-mercapto-4-metilpentanoico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{38}N_4O_5S_2$, 587,23; observado 587,2.
- 60 (25-31) [3-(2'-acetilsulfamoil-3-fluorobifenil-4-ilmetil)-5-etil-2-metoxi-3H-imidazol-4-ilmetil]amida del ácido (S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{29}H_{37}FN_4O_5S_2$, 605,22; observado 605,4.
- (25-32) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{27}H_{32}FN_3O_4S$, 514,21; observado 514,4.
- 65 (25-33) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{28}H_{34}FN_3O_4S$, 528,23; observado 529,0.

- (2S-34) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4,4-dimetilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₆FN₃O₄S, 542,24; observado 542,4.
- (25-35) ácido 4'-{5-[(S)-2-benzoilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₅H₃₈FN₃O₅S, 632,25; observado 632,4.
- 5 (25-36) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-4-metil-2-(2-morfolin-4-il-acetilsulfanil)-pentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₄H₄₃FN₄O₆S, 655,29; observado 655,6.
- (25-37) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-4-metil-2-(3-morfolin-4-il-propionilsulfanil)-pentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₅H₄₅FN₄O₆S, 669,30; observado 669,5.
- (25-38) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₇H₃₃N₃O₄S, 496,22; observado 496,6.
- 10 (25-39) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-imidazol-1-ilmetil}-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₅N₃O₄S, 510,24; observado 510,6.
- (25-40) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercaptobutirilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₃₀FT₃O₄S, 500,19; observado 500,4.
- 15 (25-41) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2S,3S)-2-mercapto-3-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₄FN₃O₄S, 528,23; observado 528,4.
- (25-42) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-4-metil-2-propionilsulfanilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₁H₃₈FN₃O₅S, 584,25; observado 584,2.
- (25-43) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₇H₃₂FN₃O₄S, 514,21; observado 514,6.
- 20 (25-44) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₀FN₃O₄S, 528,23; observado 528,2.
- (25-45) ácido 4'-{5-[(S)-3-ciclopentil-2-mercaptopropionilamino]metil}-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₆FN₃O₄S, 554,24; observado 554,4.
- 25 (25-46) ácido 4'-{4-ciclopropil-2-etoxi-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₅N₃O₄S, 522,24; observado 522,4.
- (25-47) ácido 4'-{2-butil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₆FN₃O₄S, 542,24; observado 542,2.
- (25-48) ácido 4'-{2-butil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-4-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₈FN₃O₄S, 556,26; observado 556,2.
- 30 (25-49) ácido 4'-{2-butil-5-[(2S,3S)-2-mercapto-3-metilpentanoilamino]metil}-4-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₆FN₃O₄S, 542,24; observado 542,2.
- (25-50) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-2'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₅ClFN₃O₃S, 560,21; observado 560,2.
- 35 (25-51) ácido 4'-{4-ciclopropil-2-etoxi-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₄FN₃O₄S, 540,23; observado 540,4.
- (25-52) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-[(formilhidroxiamino)metil]-4-metilpentanoil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₇FN₄O₆, 569,27; observado 569,6.
- (25-53) ácido 4'-{5-[(2-bencil-3-(formilhidroxiamino)propionilamino]metil}-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₃H₃₅FN₄O₆, 603,25; observado 603,4.
- 40 (25-54) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₃ClFN₃O₃S, 546,19; observado 546,6.
- (25-55) ácido 4'-{2-butil-4-cloro-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₅ClFN₃O₃S, 560,21; observado 560,2.
- 45 (25-56) ácido 4'-{2-etoxi-4-hidroximetil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₇H₃₂FN₃O₅S, 530,20; observado 530,4.
- (25-57) ácido 4'-{2-etoxi-4-hidroximetil-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoil-amino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₄FN₃O₅S, 544,22; observado 544,4.
- (25-58) {2-etoxi-5-etil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (S)-2-mercapto-4-metil-pentanoico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₅N₇O₂S, 534,26; observado 534,4.
- 50 (25-59) ácido 3'-fluoro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-[(S)-2-mercapto-4-metil-pentanoilamino]metil}-2-propilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₈FN₃O₄S, 556,26; observado 556,4.
- (25-60) ácido 3'-fluoro-4'-{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₁H₄₀FN₃O₄S, 570,27; observado 570,4.
- 55 (25-61) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-mercapto-4-fenilbutirilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₂H₃₄FN₃O₄S, 576,23; observado 576,4.
- (25-62) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2S,3R)-2-mercapto-3-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₄FN₃O₄S, 528,23; observado 528,4.
- (25-63) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-mercapto-2-fenilacetilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₀FN₃O₄S, 548,19; observado 548,4.
- 60 (25-64) ácido 4'-{5-[(2-(2-cloro-fenil)-2-mercaptoacetilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₂₉ClFN₃O₄S, 582,16; observado 582,2.
- (25-65) ácido 4'-{5-[(S)-3-ciclohexil-2-mercaptopropionilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₁H₃₈FN₃O₄S, 568,26; observado 568,4.
- 65 (25-66) ácido 4'-{5-[(S)-2-ciclopentil-2-mercaptoacetilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₄FN₃O₄S, 540,23; observado 540,4.

(25-67) ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-4-cloro-2-etoximidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₁ClFN₃O₅S, 576,17; observado 576,4.

(25-68) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-hidroxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₂H₃₃FN₄O₆, 589,24; observado 589,4.

5 (25-69) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₅FN₄O₆, 555,25; observado 555,2.

(25-70) ácido 4'-{5-[(S)-3-ciclobutil-2-mercaptopropionilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₄FN₃O₄S, 540,23; observado 540,5.

10 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también pueden prepararse fácilmente los compuestos 25-71- a 25-95.

Ej.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
25-71	3'-F	-COOH	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-72	3'-F	-COOH	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-73	2',5'-diF	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-74	2',5'-diF	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-75	3'-F	-COOH	-CH ₂ F	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-76	3'-F	-COOH	-CH ₂ F	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-77	-	-COOH	-CF ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-78	-	-COOH	Br	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-79	-	tetrazol-5-ilo	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-80	3'-F	tetrazol-5-ilo	Cl	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-81	3'-F	tetrazol-5-ilo	ciclo-propilo	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-82	3'-F	-COOH	Cl	-OCH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-83	3'-F	-COOH	Cl	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-84	3'-F	-COOH	Cl	-OCH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-85	3'-F	-COOH	Cl	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-86	3'-F	-C(O)OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SC(O)CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-87	3'-F	-C(O)OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-88	3'-F	-C(O)-NH ₂ SO ₂ CF ₃	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
25-89	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	bencilo
25-90	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-CH ₂ -CF ₃
25-91	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	-(CH ₂) ₂ -CF ₃
25-92	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	2-fluorofenilo
25-93	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	4-clorobencilo
25-94	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	2-fluorobencilo
25-95	3'-F	-COOH	-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-SH	3-fluorobencilo

(25-71) ácido 4'-{4-cloro-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)-metil]-2-propil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-72) ácido 4'-{4-cloro-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)-metil]-2-propylimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-73) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-2',5'-difluorobifenil-2-carboxílico.

20 (25-74) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-2',5'-difluorobifenil-2-carboxílico.

(25-75) ácido 4'-{2-etoxi-4-fluorometil-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

25 (25-76) ácido 4'-{2-etoxi-4-fluorometil-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-77) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-4-trifluoro-metilimidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico.

(25-78) ácido 4'-{4-bromo-2-etoxi-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico.

30 (25-79) S-[(S)-1-((2-etoxi-5-etil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}carbamoil)-3-metilbutil]éster del ácido tioacético.

(25-80) {5-cloro-2-etoxi-3-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (S)-2-mercaptopentanoico.

(25-81) {5-ciclopropil-2-etoxi-3-[3-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}amida del ácido (S)-2-mercaptopentanoico.

35 (25-82) ácido 4'-{4-cloro-5-[(S)-2-mercaptopentanoilamino)metil]-2-metoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-83) ácido 4'-{4-cloro-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxi-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-84) ácido 4'-{4-cloro-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-metoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-85) ácido 4'-{4-cloro-5-[(S)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-propoxiimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-86) éster metílico del ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etil-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-87) éster metílico del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-88) [2-etoxi-5-etil-3-(3-fluoro-2'-trifluorometanosulfonilaminocarbonilbifenil-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-amida del ácido (S)-2-mercapto-4-metil-pentanoico.

(25-89) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(R)-2-mercapto-3-fenilpropionilamino]metil}-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-90) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(4,4,4-trifluoro-2-mercaptobutirilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-91) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(5,5,5-trifluoro-2-mercaptopentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

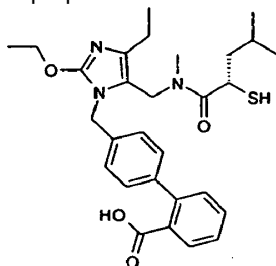
(25-92) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[2-(2-fluorofenil)-2-mercaptoacetilamino]metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-93) ácido 4'-{5-[[3-(4-clorofenil)-2-mercaptopropionilamino]metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-94) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[3-(2-fluorofenil)-2-mercaptopropionilamino]-metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

(25-95) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[3-(3-fluorofenil)-2-mercaptopropionilamino]-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

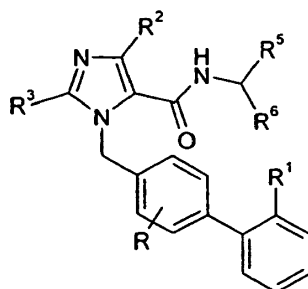
Seguendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también pueden prepararse fácilmente los compuestos 25-96:



(25-96) ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[[3-(3-fluorofenil)-2-mercaptopropionilamino]-metil]imidazol-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico.

EJEMPLO 26

Seguendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 26-1 a 26-10, que tienen la siguiente fórmula:



Ej.	R	R¹	R²	R³	R⁵	R⁶
26-1	3-fluoro	-SO₂-NHC(O)-CH₃	H	-O-CH₂CH₃	-CH₂SH	bencilo
26-2	3'-fluoro	-COOH	H	-O-CH₂CH₃	-CH₂SH	3,5-difluoro-bencilo
26-3	3'-fluoro	-COOH	H	-O-CH₂CH₃	-CH₂SH	2-fluorobencilo
26-4	3'-fluoro	-COOH	H	-O-CH₂CH₃	-CH₂SH	3-fluorobencilo
26-5	3'-fluoro	-COOH	H	-O-CH₂CH₃	-CH₂SH	2-cloro-bencilo

Ej.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
26-6	3'-fluoro	-COOH	H	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	3-cloro-bencilo
26-7	3'-fluoro	-COOH	H	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	4-fluorobencilo
26-8	3'-fluoro	-COOH	H	-O-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
26-9	3'-fluoro	-COOH	-C(CH ₃) ₂ -OH	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	bencilo
26-10	3'-fluoro	-COOH	-C(CH ₃) ₂ -OH	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ SH	2-metil-bencilo

(26-1) ((*R*)-1-bencil-2-mercaptoetil)-amida del ácido 3-(2'-acetilsulfamoil-3-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-etoxi-3H-imidazol-4-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₁FN₄O₅S₂, 611,17; observado 611,4.

(26-2) ácido 4'-{5-[(*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-mercapto-etilcarbamoil]-2-etoxi-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₂₆F₃N₃O₄S, 570,16; observado 570,6.

(26-3) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(*R*)-1-(2-fluorobencil)-2-mercapto-etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₂₇F₂N₃O₄S, 552,17; observado 552,8.

(26-4) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(*R*)-1-(3-fluorobencil)-2-mercapto-etilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₂₇F₂N₃O₄S, 552,17; observado 552,8.

(26-5) ácido 4'-{5-[(*R*)-1-(2-clorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-2-etoxi-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₂₇ClFN₃O₄S, 568,14; observado 568,3.

(26-6) ácido 4'-{5-[(*R*)-1-(3-clorobencil)-2-mercaptoetilcarbamoil]-2-etoxi-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₂₇ClFN₃O₄S, 568,14; observado 568,2.

(26-7) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(*R*)-2-(4-fluorofenil)-1-mercaptometilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₂₇F₂N₃O₄S, 552,17; observado 552,8.

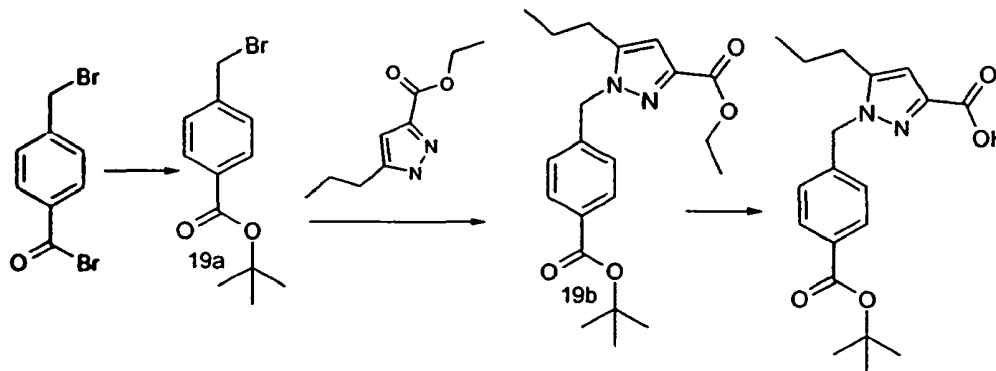
(26-8) ácido 4'-{2-etoxi-5-[(*R*)-1-mercaptometil-2-o-toliletilcarbamoil]-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₀FN₃O₄S, 548,19; observado 548,6.

(26-9) ácido 4'-{5-[(*R*)-1-bencil-2-mercapto-etilcarbamoil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₃H₃₆FN₃O₄S, 590,24; observado 590,4.

(26-10) ácido 3'-fluoro-4'-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-[(*R*)-1-mercaptometil-3-metilbutilcarbamoil]-2-propilimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₃₀H₃₈FN₃O₄S, 556,26; observado 556,4.

PREPARACIÓN 19

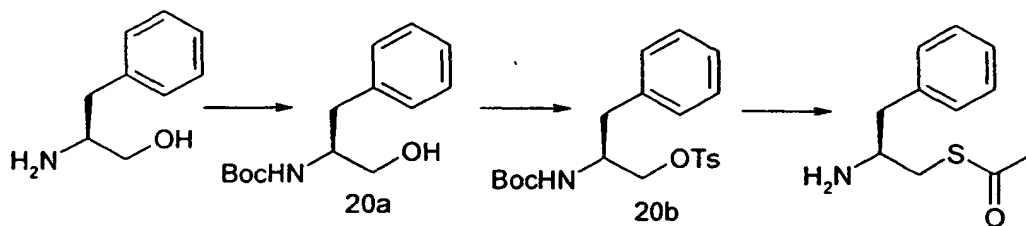
Ácido 1-(4-*t*-butoxicarbonilbencil)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico



Éster *t*-butílico del ácido 4-bromometilbenzoico (19a): Se añadió bromuro de 4-bromometilbenzoilo (13,9 g, 50 mmol, 1,0 equiv.) a 50 ml de DCM seguido de *t*-butanol (9,6 ml, 100 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 350 ml de EtOAc y se lavó con 400 ml de bicarbonato sat. y 200 ml NaCl acuoso saturado. El producto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el intermedio (19a) en forma de un semisólido (7,3 g).

Éster etílico del ácido 1-(4-*t*-butoxicarbonil-bencil)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (19b): Al intermedio recuperado (19a) (1,4 g, 5 mmol, 1,0 equiv.) disuelto en 15 ml de DMF se le añadieron éster etílico del ácido 5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (910 mg, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato potásico (0,8 g, 5,5 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se añadió a 50 ml de una solución ac. al 10% de LiCl y se extrajo con 50 ml de EtOAc. El producto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el intermedio (19b) y su regioisómero en una relación 1:1. Los regioisómeros recuperados se disolvieron en 25 ml de MeOH. A este se le añadieron 10 ml de NaOH 1 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó con ácido acético y se concentró a presión reducida. El aceite recuperado se purificó por HPLC preparativa, produciendo el regioisómero deseado del compuesto del título en forma de una sal TFA sólida de color blanco después de liofilización (230 mg). ¹H RMN (DMSO) 0,89 (t, 3H), 1,52 (s, 9H), 5,71 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 13,28 (s a, 1H).

PREPARACIÓN 20

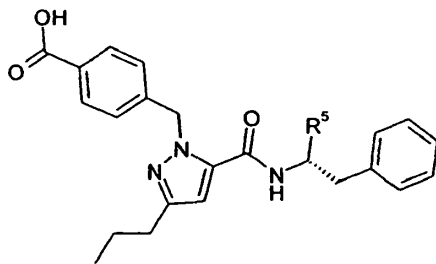
S-((S)-2-amino-3-fenilpropil) Éster del ácido tioacético

Éster t-butilico del ácido ((S)-1-Bencil-2-hidroxietil)carbámico (20a): Se disolvió (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (5 g, 33 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de MeOH. A éste se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (7,6 g, 35 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc y se lavó con H₃PO₄ 1 M y NaCl acuoso saturado. Después del secado sobre MgSO₄, el producto orgánico se filtró y se concentró a presión reducida para producir el intermedio en bruto (20a) (8,5 g).

(S)-2-*t*-Butoxicarbonilamino-3-fenilpropil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (20b): El intermedio recuperado (20a) (8,5 g, 33 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 70 ml de piridina que contenía hidróxido potásico (2,1 g, 37 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de tosilo (7,1 g, 37 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se refrigeró durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo recuperado se disolvió en 300 ml de EtOAc, se lavó con 2 x 200 ml de H₃PO₄ 1 M, bicarbonato saturado y NaCl acuoso saturado. El producto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el intermedio (20b) (10,3 g) en forma de un aceite de color pardo pálido.

El Intermedio (20b) (10,3 g, 25 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a una solución de ácido tioacético (2,2 ml, 30 mmol, 1,2 equiv.) y KOH (1,7 g, 30 mmol, 1,2 equiv.) en 80 ml de DMF enfriada a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se agitó durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El material se lavó dos veces con bicarbonato sat. y NaCl acuoso saturado y después se secó sobre MgSO₄. El producto orgánico se filtró y se concentró a presión reducida para producir un aceite (7,1 g). Después, este aceite se disolvió en 30 ml de 1:1 de TFA:DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para producir el compuesto del título en a rendimiento cuantitativo.

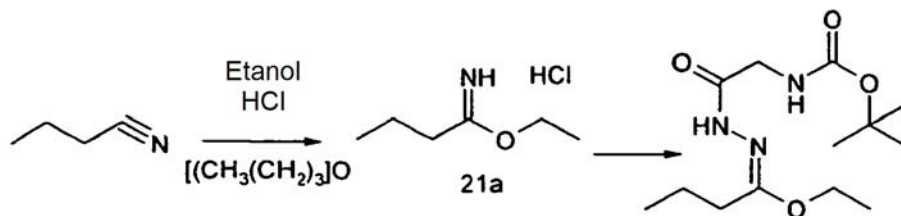
EJEMPLO 27

Ácido 4-[5-((S)-1-bencil-2-mercaptoetilcarbamoil)-3-propilpirazol-1-ilmetil]benzoico (compuesto 27-1; R⁵ = -CH₂SH)

Se disolvió ácido 1-(4-*t*-butoxicarbonilbencil)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (460 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) en 1,0 ml de DMF. A éste se le añadió HATU y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió S-((S)-2-amino-3-fenilpropil) éster del ácido tioacético (320 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) seguido de DIPEA (520 µl, 0,3 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en 3 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró de nuevo a presión reducida y se disolvió en 2,0 ml de MeOH. La mezcla se purgó con nitrógeno, se añadieron 1,0 ml de NaOH 3 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó con 0,5 ml de ácido acético y se concentró a presión reducida. El aceite recuperado se purificó por HPLC inversa para producir el compuesto 27-1 en forma de un sólido de color blanco (1,3 mg). MS *m/z*: [M+H⁺] calc. para C₂₄H₂₇N₃O₃S, 438,2; observado 438.

El compuesto (27-2) se preparó de una manera similar: ácido 4-[5-((S)-1-hidroxycarbamoil-2-feniletilcarbamoil)-3-propilpirazol-1-ilmetil]benzoico (R⁵ = -C(O)N(OH)H). MS *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₄H₂₆N₄O₅, 451,19; observado 451.

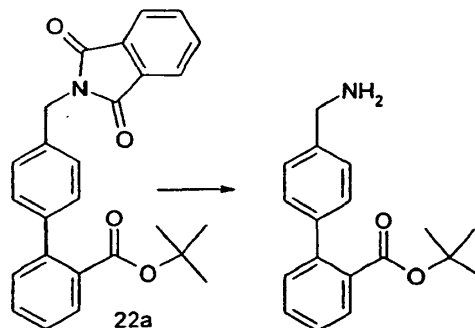
PREPARACIÓN 21

Éster t-Butílico del Ácido [1-Etoxi-but-(E)-ilideno-hidrazinocarbonilmetil]carbámico

Butirimidato de etilo·HCl (21a): Se mezcló 1-cianopropano (20 g, 290 mmol) con éter butílico (250 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió etanol (18,6 ml, 320 mmol) y el gas HCl se burbujeó a través de la mezcla durante 45 minutos. Después, la mezcla se cerró herméticamente y se almacenó a 5 °C durante una noche. Se extrajo una alícuota de 100 ml de la mezcla y se concentró para dar un aceite que se disolvió en MeCN y se concentró hasta que se inició la cristalización. Se añadió EtOAc y la mezcla se mantuvo a -20 °C durante una noche. La mezcla solidificada resultante se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con éter dietílico en una atmósfera de nitrógeno para dar 7,8 g del compuesto (21a) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO): 11,5 ppm (s a, 2H), 4,45 ppm (c, 2H), 2,6 ppm (t, 2H), 1,65 ppm (m, 2H), 1,3 ppm (t, 3H), 0,9 ppm (t, 3H).

El compuesto (21a) (3,0 g, 19,9 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota éster t-butílico del ácido hidrazinocarbonilmetilcarbámico en etanol (10 ml) durante 20 minutos. Después, la mezcla se tapó y se almacenó a 4 °C durante 4 días. El precipitado se retiró por filtración y el disolvente se concentró para obtener el compuesto del título (4,0 g).

PREPARACIÓN 22

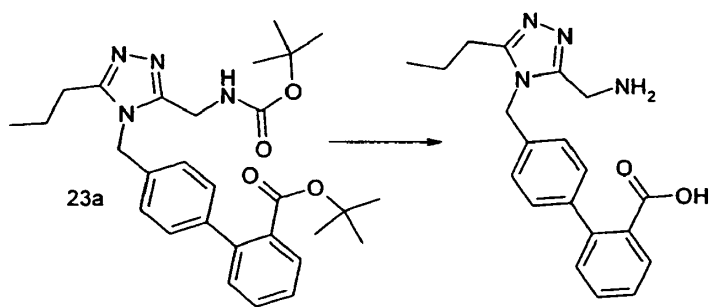
Éster t-butílico del ácido 4'-Aminometilbifenil-2-carboxílico

Éster t-butílico del ácido 4'-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (22a): Se combinaron éster t-butílico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (4,0 g, 11,5 mmol) y ftalimida potásica y se disolvieron en DMF (30 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C durante dos días. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió con agua (30 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de litio. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener intermedio (22a) (4,8 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₂₃NO₄, 414,5; observado 414,3.

El Intermedio (22a) (4,8 g, 11,5 mmol) y la hidrazina (5,0 ml, 100 mmol) se disolvieron en etanol (50 ml) y calentaron a 80 °C durante 5 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración y el disolvente se concentró para obtener el compuesto del título (3,4 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₁₈H₂₁NO₂, 284,4; observado 284,3.

PREPARACIÓN 23

Ácido 4'-(3-Aminometil-5-propil[1.2.4]triazol-4-ilmetil)bifenil-2-carboxílico

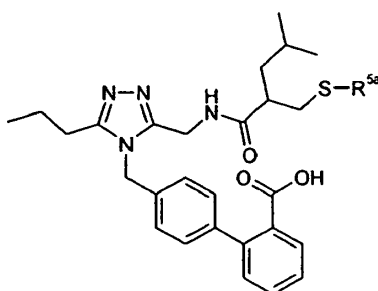


Éster t-butilico del ácido 4'-[3-(*t*-butoxicarbonilaminometil)-5-propil-[1.2.4]triazol-4-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (23a): Se combinaron éster t-butilico del ácido 4'-aminometilbifenil-2-carboxílico (1,5 g, 5,2 mmol) y 4'-aminometilbifenil-2-carboxílico [1-etoxi-but-(*E*)-ilideno-hidrazinocarbonilmetil] carbámico (1,0 g, 3,5 mmol) y se disolvieron en etanol (50 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas y después a 70 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20%:DCM) para obtener intermedio (23a) (400 g). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₈N₄O₄, 507,6; observado 507,3.

El Intermedio (23a) (400 mg, 790 μmol) se disolvió en una mezcla de TFA (1 ml) y DCM (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-50% en agua con TFA al 0,05%) para obtener el compuesto del título (120 mg). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₀H₂₂N₄O₂, 351,4; observado 351,2.

EJEMPLO 28

Ácido 4'-[3-[(2-Acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1.2.4]triazol-4-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (28a: R^{5a} = -C(O)CH₃) y Ácido 4'-[3-[(2-Mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1.2.4]triazol-4-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (28b; R^{5a} = H)

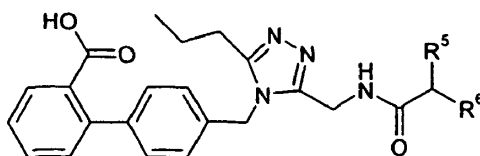


Se combinaron ácido 2-acetilsulfanilmetil-4-metilpentanoico (66,0 mg, 0,314 mmol) y HATU (119 mg, 314 μmol) y se disolvieron en DMF (2 ml) y se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió DIPEA (50 μl, 290 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió ácido 4'-(3-aminometil-5-propil-1,2,4-triazol-4-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (100 mg, 290 μmol) en DMF (1 ml) seguido de la adición de un segundo equivalente de DIPEA (50 μl, 290 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (5 ml) para interrumpir la reacción, y después la mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de litio. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener intermedio (28a) (50 mg) que se llevó directamente a la siguiente reacción. MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₉H₃₆N₄O₄S, 537,7; observado 537,3.

El Intermedio (28a) (50 mg, 930 μmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y bicarbonato sódico 1 N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con ácido acético y la mezcla resultante se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 30-70% en agua con TFA al 0,05%) para obtener el compuesto del título (9 mg). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₇H₃₄N₄O₃S, 494,7; observado 494,4.

EJEMPLO 29

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 29-1 a 29-4, que tienen la siguiente fórmula:



(29-1) ácido 4'-{3-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1.2.4] triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico ($R^5 = -C(O)N(OH)H$; $R^6 = -CH_2CH(CH_3)_2$). MS m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{27}H_{33}N_5O_5$, 508,25; observado 508,4.

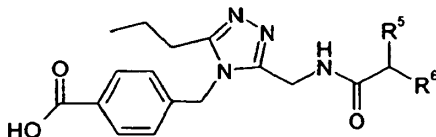
(29-2) ácido 4'-[3-[(2-hidroxicarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]-5-propil[1.2.4] triazol-4-ilmetil]bifenil-2-carboxílico ($R^5 = -C(O)N(OH)H$; $R^6 =$ bencilo). MS m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{30}H_{31}N_5O_5$, 542,23; observado 542,2.

(29-3) ácido 4'-{3-[2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]-5-propil[1.2.4] triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (R⁵ = -CH₂SH; R⁶ = bencilo). MS *m/z*: [M + H]⁺ calc. para C₃₀H₃₂N₄O₃S, 529,22; observado 529.

(29-4) ácido 4'-{3-[(*R*)-2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino]metil}-5-propil [1.2.4]triazol-4-ilmetil}bifenil-2-carboxílico ($R^5 = -CH_2SH$; $R^6 = -CH_2CH(CH_3)_2$). MS *m/z*: [$M + H^+$] calc. para $C_{27}H_{34}N_4O_3S$, 495,24; observado 495,2.

EJEMPLO 30

Seguindo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 30-1 a 30-4, que tienen la siguiente fórmula:



(30-1) ácido 4-{3-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1.2.4] triazol-4-ilmetil}benzoico ($R^5 = -CH_2SH$; $R^6 = -CH_2CH(CH_3)_2$). MS *m/z*: $[M + H]^+$ calc. para $C_{21}H_{30}N_4O_3S$, 419,20; observado 419,2.

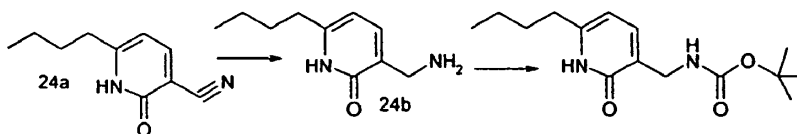
(30-2) ácido 4-{3-[(2-mercaptometil-3-fenilpropionilamino)metil]-4-propil[1.2.4] triazol-4-ilmetil}benzoico ($R^5 = -CH_2SH$; $R^6 = \text{bencilo}$). MS m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_3S$, 453,19; observado 453,2.

(30-3) ácido 4-{3-[(2-hidroxycarbamoil-4-metilpentanoilamino)metil]-5-propil[1.2.4] triazol-4-ilmetil}benzoico ($R^5 = -C(O)N(OH)H$; $R^6 = -CH_2CH(CH_3)_2$). MS m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{21}H_{29}N_5O_5$, 432,22; observado 432,2.

(30-4) ácido 4-{3-[(2-hidroxycarbamoil-3-fenilpropionilamino)metil]-5-propil[1.2.4] triazol-4-ilmetil}benzoico ($R^5 = -C(O)N(OH)H$; $R^6 =$ bencilo). MS m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{24}H_{27}N_5O_3$, 466,20; observado 466,2.

PREPARACIÓN 24

Éster t-butílico del ácido (6-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilmetil)carbámico



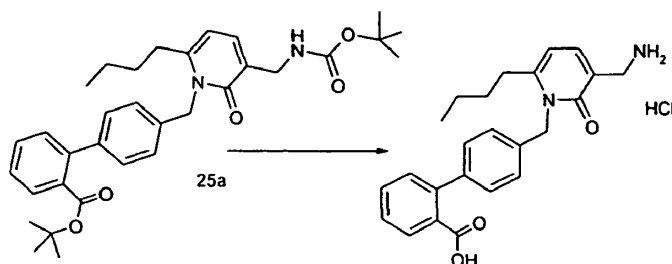
6-Butil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (24a): Una solución de diisopropilamina (20,5 ml, 2 equiv.) en THF (200 ml) se enfrió a -5 °C. Se añadió n-butil litio (53,5 ml, 2,9 M en hexanos, 2 equiv.) durante 10 minutos. La solución se dejó aclarar a 0 °C, se agitó durante 0,5 horas y después se enfrió de nuevo a -30 °C. Se añadió en porciones 3-ciano-6-metil-2(1H)piridinona (10 g, 75 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después, la solución se enfrió a -50 °C y se añadió 1-bromopropano (6,8 ml, 1 equiv.). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. El THF se evaporó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para producir el intermedio (24a) en forma de un sólido de color naranja (10,8 g, 61 mmol), que se usó sin purificación adicional. MS m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₀H₁₂N₂O, 177,2; observado 177,0. ¹H RMN (DMSO) 7,87 (1H, d), 6,05 (1H, d), 2,38 (2H, t), 1,41 (2H, m), 1,15 (2H, m), 0,93 (1H, d), 0,73 (3H, t).

3-Aminometil-6-butil-1H-piridin-2-ona (24b): El intermedio (24a) (180 mg, 1 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml). Se añadió amoniaco acuoso (1 ml) seguido de Níquel Raney húmedo (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para producir el intermedio (24b) (157 mg, 870 μ mol, que se usó sin purificación adicional. MS m/z: $[M+H]^+$ calc. para $C_{10}H_{17}N_2O$, 181.3; observado 181.3.

El Intermedio (24b) (157 mg, 0,87 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió trietilamina (121 μ l, 1 equiv.) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (189 mg, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc:hexano) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 710 μ mol). MS m/z : $[M+H]^+$ calc. para $C_{15}H_{25}N_2O_3$, 281,4; observado 281,3.

PREPARACIÓN 25

Ácido 4'-(3-Aminometil-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico·HCl

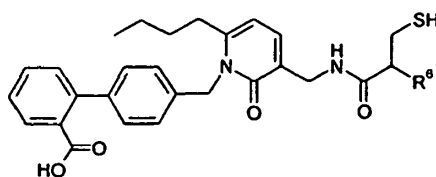


Éster t-butilico del ácido 4'-[3-(*t*-Butoxicarbonilaminometil)-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (25a): Se disolvió éster t-butilico del ácido (6-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilmetil)carbámico (200 mg, 0,71 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió a -5 °C. Se añadió *n*-butil litio (285 μ l, solución 2,5 M en hexanos, 1 equiv.), y la mezcla se agitó a -5 °C durante 5 minutos. Se añadió éster t-butilico del ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (247 mg, 1 equiv.) y la solución se calentó a reflujo y se agitó durante 72 horas. La solución se dejó enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3:1 de hexanos:EtOAc) para producir el intermedio (25a) en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 330 μ mol). MS m/z : $[M+H]^+$ calc. para $C_{33}H_{43}N_2O_5$, 547,7; observado 547,3.

El Intermedio (25a) (180 mg, 0,33 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en MeCN y agua y se añadió HCl (1 M, 0,5 ml). La solución se liofilizó para producir el compuesto del título (133 mg, 310 μ mol) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. MS m/z : $[M+H]^+$ calc. para $C_{24}H_{27}N_2O_3$, 391,5; observado 391,3.

EJEMPLO 31

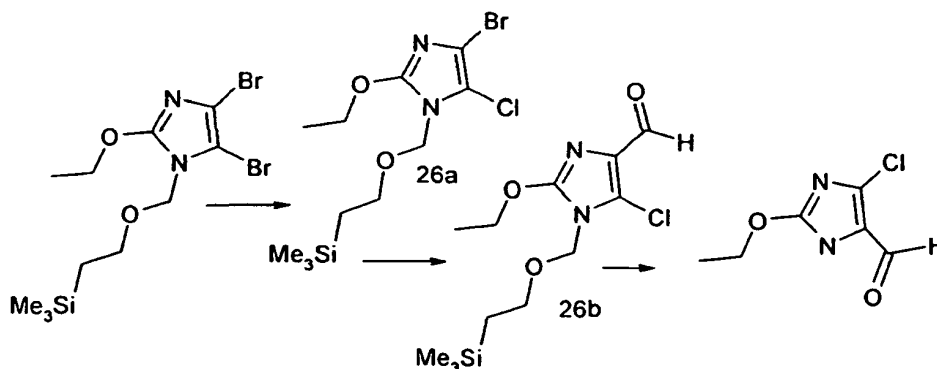
Ácido 4'-{6-Butil-3-[(2-mercaptometil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico (compuesto 31-1; $R^6 = -CH_2CH(CH_3)_2$)



Se disolvieron ácido 2-acetilsulfanilmetil-4-metil-pentanoico (24 mg, 1,1 equiv.) y HATU (44 mg, 1,1 equiv.) en DMF (2 ml). Se añadió DIPEA (740 μ l, 4 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió HCl del ácido 4'-(3-aminometil-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)bifenil-2-carboxílico (45 mg, 0,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió con agua (8 ml) y HCl concentrado (3 gotas), y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y NaOH 1 M (3 ml). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, y después la reacción se interrumpió con ácido acético (2 ml). El MeOH se evaporó, y el componente acuoso se extrajo con EtOAc (10 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (7,5 mg, 140 μ mol). MS m/z : $[M+H]^+$ calc. para $C_{31}H_{39}N_2O_4S$, 535,7; observado 535,2.

El compuesto (31-2) se preparó de una manera similar: ácido 4'-{3-[(2-bencil-3-mercaptopropionilamino)metil]-6-butil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil}bifenil-2-carboxílico ($R^6 =$ bencilo). MS m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{34}H_{36}N_2O_4S$, 569,24; observado 570,2.

PREPARACIÓN 26

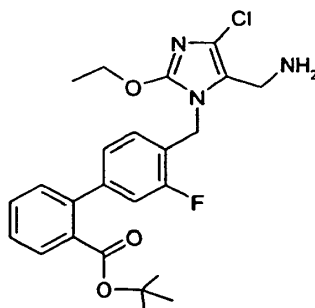
4-cloro-2-etoxiimidazol-5-carboxaldehído

4-Bromo-5-cloro-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol (26a): Se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 3,3 ml) a una solución de 4,5-dibromo-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol (3,0 g, 7,5 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,2 ml, 8,3 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. Después de 3 minutos, se añadió una solución de hexafluoroetano (2,3 g, 9,7 mmol) en THF (8 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl ac. saturado (3 ml) y la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:hexano) proporcionó el intermedio (26a) (2,3 g).

5-Cloro-2-etoxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (26b): Se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 1,2 ml) a una solución del intermedio (26a) (1,0 g, 2,8 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,5 ml, 3,1 mmol) en THF (8 ml) a -78 °C. Se añadió DMF (0,3 ml, 3,4 mmol) después de 3 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NH₄OH ac. saturado (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y PO₃H₄ 0,5 M (10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:hexano) proporcionó el intermedio (26b) (600 mg).

Una solución del intermedio (26b) (500 mg, 2,0 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El concentrado se extrajo con DCM, (2 x 8 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (298 mg).

PREPARACIÓN 27

Éster t-Butílico del Ácido 4'-(5-Aminometil-4-cloro-2-etoxiimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Éster terc-butílico del ácido 4'-(4-cloro-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (27a): Una solución de 4-cloro-2-etoxiimidazol-5-carboxaldehído (295,0 mg, 1,7 mmol), éster t-butílico del ácido 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (617 mg, 1,7 mmol) y carbonato potásico (467 mg, 3,4 mmol) en DMF (6 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc) proporcionó el intermedio (27a) (598 mg).

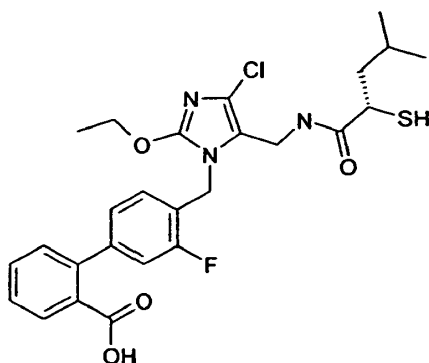
Éster t-butílico del ácido 4'-[4-cloro-2-etoxi-5-(hidroxilaminometil)imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (27b): Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (185 mg) a una solución del intermedio (27) (610,0 mg, 1,3 mmol) en piridina

(8 ml) y agua (3 ml). Después de 1 hora, se añadió agua (20 ml) y el precipitado resultante se filtró. El sólido se secó al vacío para proporcionar el intermedio en bruto (27b) (468 mg).

Se añadió cloruro de titanio (III) (448 mg, 2,90 mmol) a una solución del intermedio (27b) (459,0 mg, 1,0 mmol), NaBH₃CN (274 mg, 4,4 mmol) y acetato amónico (164 mg, 2,1 mmol) en MeOH (8 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se añadió a una solución de amoníaco ac. sat. (15 ml) y MeOH (15 ml). La solución se filtró, y se concentró al vacío. El concentrado se extrajo con DCM (2 x 80 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice [DCM:MeOH (triethylamina al 5%)] proporcionó el compuesto del título (85 mg).

EJEMPLO 32

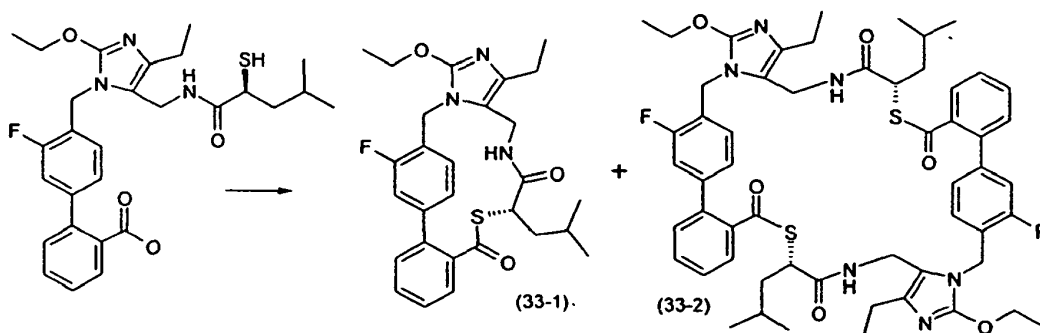
Ácido 4'-[4-Cloro-2-etoxi-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico·C₂HF₃O₂



Se añadió EDC (30 µl, 0,2 mmol) a una solución de éster t-butilico del ácido 4'-[5-aminometil-4-cloro-2-etoxiimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (80,0 mg, 0,2 mmol), ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (33,1 mg, 0,2 mmol), 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol (23,7 mg, 0,2 mmol) y 4-metilmorfolina (19,1 µl, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y HCl ac. 0,5 M (10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. Una solución del aceite en DCM (2 ml) y TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite. Una solución del aceite en MeOH (2 ml) y NaOH ac. 1 M (3 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla se neutralizó con HCl ac. 6 M y se concentró al vacío. El análisis por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título (9,7 mg). MS m/z: [M+H⁺] calc. para C₂₆H₂₉ClFN₃O₄S, 534,16; observado: 534,0.

EJEMPLO 33

Ciclación de ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico para formar profármacos cíclicos (33-1) y (33-2)



A una solución de ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoil-amino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico·C₂HF₃O₂ (138 mg, 215 µmol) en cloruro de metileno (20 ml, 0,3 mol) se le añadieron DMAP (27,6 mg, 0,226 mmol) y EDC (43,3 mg, 0,226 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación de los disolventes volátiles, el residuo se purificó por HPLC preparativa, para producir los tioésteres cíclicos en forma del monómero (33-1) y el dímero (33-2) de forma pura (>95%).

(33-1) ESMS [M+H⁺] calc. para C₂₈H₃₂FN₃O₃S, 510,22; observado 510,6. Tiempo de retención de Anal. HPLC = 3,86 min; condiciones de gradiente = MeCN al 25-95%/H₂O durante 5 min. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm)

7,60 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 6,89-6,92 (d, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,30-4,35 (d a, 1H), 4,20 (d a, 1H), 4,05 (t, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 4H), 1,43 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

(33-2) ESMS $[M+H]^+$ calc. para $C_{56}H_{64}F_2N_6O_6S_2$, 1019,44; observado 1019,8. Tiempo de retención de Anal. HPLC = 4,19 min; condiciones de gradiente MeCN al 25-95%/H₂O durante 5 min.

ENSAYO 1

Ensayos de unión con radioligandos de AT₁ y AT₂

- 10 Se utilizaron estos ensayos *in vitro* para evaluar la capacidad de los compuestos de ensayo para unirse a los receptores AT₁ y AT₂.

Preparación de membrana a partir de células que expresan receptores AT₁ o AT₂ humanos

- 15 Se cultivaron líneas celulares derivadas de ovario de hámster chino (CHO-K1) que expresaban establemente los receptores AT₁ o AT₂ clonados humanos, respectivamente, en medio de HAM-F12 suplementado con un 10% de suero fetal bovino, 10 µg/ml de penicilina/estreptomicina, y 500 µg de geneticina en una incubadora humidificada con un 5% de CO₂ a 37 °C. Las células que expresaban el receptor AT₂ se sembraron en presencia adicional de 100 nM de PD 123.319 (antagonista AT₂). Cuando los cultivos alcanzaron el 80-95% de confluencia, las células se lavaron a fondo en PBS y se elevaron con 5 mM de EDTA. Las células se aglomeraron por centrifugación y se congelaron rápidamente en hielo seco de MeOH y se almacenaron a -80 °C hasta su uso posterior.

- 25 Para la preparación de las membranas, los aglomerados celulares se resuspendieron en tampón de lisis (25 mM Tris/HCl pH 7,5 a 4 °C, 1 mM de EDTA, y un comprimido de Coctel Completo de Comprimidos Inhibidor de Proteasas con 2 mM de EDTA por cada 50 ml de tampón (Roche n° de cat. 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)) y se homogeneizaron utilizando un homogeneizador de cristal Dounce de ajuste estrecho (10 golpes) sobre hielo. El homogenado se centrifugó a 1000 x g, se recolectó el sobrenadante y se centrifugó a 20.000 x g. El aglomerado final se resuspendió en un tampón de membrana (75 mM de Tris/HCl pH 7,5, 12,5 mM de MgCl₂, 0,3 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 250 mM de sacarosa a 4 °C) y se homogeneizó por extrusión por medio de una aguja de 20 G de calibre. La concentración de proteína de la suspensión de membrana se determinó por el método descrito en Bradford (1976) Anal Biochem. 72:248-54. Las membranas se congelaron rápidamente en hielo seco MeOH y se almacenaron a -80 °C hasta su uso posterior.

- 35 *Ensayo de unión de ligandos para determinar afinidades del compuesto para los receptores de angiotensina AT₁ y AT₂ humanos*

- Los ensayos de unión se llevaron a cabo en placas con filtro Acrowell de 96 pocillos (Pall Inc., n° cat. 5020) con un volumen de ensayo total de 100 µl con 0,2 µg de proteína de membrana para membranas que contiene el receptor AT₁ humano, o 2µg de proteína de membrana para membranas que contenían el receptor AT₂ humano en tampón de ensayo (50 mM Tris/HCl pH 7,5 a 20 °C, 5 mM de MgCl₂, 25 µM de EDTA, 0,025% de BSA). Se realizaron los estudios de saturación de la unión para la determinación de los valores de la K_d del ligando utilizando angiotensina II marcada con Europio terminal N ([Eu] AngII, H-(Eu-N1)-Ahx-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH; PerkinElmer, Boston, MA) a 8 concentraciones diferentes que varían de 0,1 nM a 30 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK_i de los compuestos de ensayo se hicieron con [Eu] AngII 2 nM y 11 concentraciones diferentes de fármaco variando de 1 pM a 10 µM. Los fármacos se disolvieron a una concentración de 1 mM en DMSO y de aquí se diluyeron en serie en tampón de ensayo. Se determinó la unión no específica en presencia de 10 µM de angiotensina II sin marcar. Los ensayos se incubaron durante 120 minutos en oscuridad, a temperatura ambiente o a 37 °C, y se terminaron las reacciones de unión por filtración rápida a través de las placas filtro Acrowell seguido por tres lavados con 200 µl de tampón de lavado enfriado en hielo (50 mM de Tris/ HCl pH 7,5 a 4 °C, 5 mM de MgCl₂) utilizando un colector de filtración Waters. Las placas se taparon en seco y se incubaron con 50 µl de Solución Potenciadora DELFIA (Perkin Elmer n° cat. 4001-0010) a temperatura ambiente durante 5 minutos en un agitador. La unión en el filtro [Eu] AngII se cuantificó inmediatamente en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer) utilizando Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TRF). Los datos de unión se analizaron por análisis de regresión no lineal con el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 3 parámetros para competición de un sitio. El BOTTOM (mínimo de la curva) se fijó al valor de unión no específica, que se determinó en presencia de 10 µM de angiotensina II. Los valores K_i para los fármacos se calcularon a partir de los valores de CI₅₀ y el valor K_d de [Eu] AngII de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff descrita en Cheng et al. (1973) Biochem Pharmacol. 22(23):3099-108. Las selectividades de los compuestos de ensayo para el receptor AT₁ sobre el receptor AT₂ se calcularon como la relación de AT₂K_i/AT₁K_i. Las afinidades de los compuestos de ensayo se expresaron como logaritmos decimales negativos de los valores K_i (pK_i).

- En este ensayo, un valor alto de pK_i indica que el compuesto de ensayo tiene una afinidad de unión alta por el receptor que se ensaya. Se encontró que los compuestos ejemplares de la invención que se ensayaron en este ensayo, tenían típicamente una pK_i del receptor AT₁ mayor o igual de 5,0. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del Ejemplo 1 tenía un valor de pK_i mayor o igual de aproximadamente 7,0.

ENSAYO 2Ensayos *in vitro* para la cuantificación de las Potencias Inhibidoras (CI₅₀) en la NEP humana y de rata, y ECA humana

Las actividades inhibitoras de los compuestos para la NEP humana y de rata y la ECA humana se determinó utilizando ensayos *in vitro* como se describe posteriormente.

Extracción de la actividad de NEP en riñones de rata

La NEP de rata se preparó a partir de los riñones de ratas Sprague Dawley adultas. Se lavaron los riñones enteros en PBS frío y se pusieron en tampón de lisis enfriado con hielo (1% Triton X-114, 140 mM de NaCl, 50 mM Tris pH 7,5; Bordier (1981) J. Biol. Chem. 256: 1604-1607) en una relación de 5 ml de tampón por cada gramo de riñón. Las muestras se homogeneizaron utilizando un picador manual Polytron en hielo. Se centrifugaron los homogenizados a 1000 x g en una cubeta de rotor oscilante en hielo durante 30 minutos. Las muestras (15-20 ml) se dispusieron en capas entonces en 25 ml de una plantilla enfriada en hielo de tampón (6% p/v de sacarosa, 50 mM de Tris pH 7,5, 150 mM de NaCl, 0,06%, Triton X-114), se calentó a 37 °C durante 3-5 minutos y se centrifugó a 1000 x g en una cubeta con rotor oscilante a temperatura ambiente durante 3 minutos. Las dos capas superiores se aspiraron, se dejaron en un precipitado oleoso viscoso que contenía la fracción enriquecida de membrana. Se añadió glicerol a una concentración del 50% y se almacenaron las muestras a -20 °C. Las concentraciones de proteína se cuantificaron utilizando un sistema de detección BCA con BSA como referencia.

Ensayos de inhibición enzimática

Se obtuvieron comercialmente la NEP recombinante humana y la ECA recombinante humana (R&D Systems, Minneapolis, MN, números de catálogo 1182-ZN y 929-ZN, respectivamente). Se utilizó el sustrato peptídico fluorogénico Mca-BK2 (Mca- Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Ala-Phe-Lys (Dnp)-OH; para los ensayos de NEP y ECA humanas, y se utilizó Mca-RRL (Mca-DArg-Arg-Leu-(Dnp)-OH; Medeiros et al. (1997) Braz. J. Med. Biol. Res. 30:1157-1162) para el ensayo con NEP de rata (ambos de Anaspec, San Jose, CA).

Los ensayos se llevaron a cabo en placas opacas blancas de 384 pocillos a temperatura ambiente utilizando los péptidos fluorogénicos respectivos a una concentración de 10 µM en tampón de ensayo (50 mM de Tris/HCl a 25 °C, 100 mM de NaCl, 0,01% de Tween-20, 1 µM de Zn, 0,025% BSA). La NEP humana y ECA humana se utilizaron a concentraciones que daban como resultado proteólisis cuantitativa de 5 µM de Mca-BK2 en 20 minutos a temperatura ambiente. La preparación de la enzima NEP de rata se utilizó a una concentración que tenía una proteólisis cuantitativa de 3 µM de Mca-RRL en 20 minutos a temperatura ambiente.

Los ensayos se iniciaron añadiendo 25 µl de enzima a 12,5 µl de compuesto de ensayo a 12 concentraciones (10 µM a 20 pM). Se permitió a los inhibidores que se equilibraran con la enzima durante 10 minutos antes de añadir los 12,5 µl de sustratos fluorogénicos para iniciar la reacción. La reacción se terminó con la adición de 10 µl de ácido acético glacial al 3,6% tras 20 minutos de incubación. Las placas se leyeron en un fluorómetro con las longitudes de onda de excitación y de emisión fijadas en 320 nm y 405 nm, respectivamente.

Los datos brutos (unidades de fluorescencia relativa) se normalizaron a % de actividad a partir del promedio de altas lecturas (sin inhibición, 100% de actividad enzimática) y promedio de lecturas altas (inhibición completa, concentración de inhibidor más alta, 0% de actividad enzimática) utilizando tres inhibidores de referencia NEP y ECA, respectivamente. La regresión no lineal de los datos normalizados se llevó a cabo utilizando un modelo de competición por un sitio (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los datos se comunicaron como valores de pCI₅₀.

Se encontró que los compuestos ejemplares de la invención que se ensayaban en este ensayo, tenían típicamente una pCI₅₀ para la enzima NEP mayor o igual de aproximadamente 5,0. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor de pCI₅₀ mayor o igual de aproximadamente 7,0.

ENSAYO 3Ensayo farmacodinámico (PD) para ECA, AT₁, y actividad de NEP en ratas anestesiadas

Se anestesiaron ratas Sprague Dawley, machos, normotensas con 120 mg/kg (i.p.) de inactina. Una vez anestesiadas, se canularon la vena yugular, arteria carótida (tubo 50 PE) y la vejiga (catéter urinario de silicona URI-1) y se llevó a cabo una traqueotomía (Aguja Teflón, tamaño 14 gauge) para facilitar la respiración espontánea. Se les dejó a los animales un periodo de estabilización de 60 minutos y se mantuvieron infundidos continuamente todo el periodo con 5 ml/kg/h de solución salina (al 0,9%), para mantenerlos hidratados y asegurar una producción urinaria. La temperatura corporal se mantuvo durante todo el experimento utilizando una manta eléctrica. Al final de los 60 minutos del periodo de estabilización, los animales se dosificaron por vía intravenosa (i.v.) con dos dosis de angiotensina (AngI, 1,0 µg/kg, para la actividad inhibitora de ECA; AngII, 0,1 µg/kg, para actividad antagonista del

receptor AT₁) separadas 15 minutos. A los 15 minutos tras la segunda dosis de angiotensina (AngI o AngII), los animales se trataron con el vehículo o el compuesto de ensayo. Cinco minutos más tarde, los animales se trataron adicionalmente con una inyección i.v. en embolada del péptido natriurético atrial (ANP; 30 µg/kg). La recolección de orina (en tubos Eppendorf pre-pesados) comenzó inmediatamente tras el tratamiento con ANP y continuó durante 60 minutos. A los 30 y 60 minutos de la recolección de orina, los animales se re-desafiaron con angiotensina (AngI o AngII). Se hicieron las mediciones de la presión sanguínea utilizando el sistema Notocord (Kalamazoo, MI). Las muestras de orina se congelaron a -20 °C hasta que se utilizaran para el ensayo de cGMP. Las concentraciones de cGMP se determinaron por un inmunoensayo enzimático utilizando un kit comercial (Assay Designs, Ann Arbor, Michigan, Cat. No. 901-013). Se determinó el volumen urinario gravimétricamente. La excreción urinaria de cGMP se calculó por el producto de la excreción urinaria y la concentración de cGMP urinaria. La inhibición de ECA o el antagonismo de AT₁ se evaluó cuantificando el % de inhibición de la respuesta vasopresora a la AngI o AngII, respectivamente. La inhibición de la NEP se evaluó cuantificando la potenciación de la elevación inducida por ANP de la excreción de cGMP.

15 ENSAYO 4

Evaluación *in vivo* de efectos antihipertensivos en el modelo SHR consciente de hipertensión

Se permitió que ratas hipertensas espontáneamente (SHR, de 14-20 semanas de edad) un mínimo de 48 horas de aclimatación al llegar al sitio de ensayo. Siete días antes del ensayo, los animales o se colocaban en una dieta restringida baja en sal con un contenido de sodio en la comida del 0,1% para SHR con disminución de sodio (SD-SHR) o se colocaban en una dieta normal de repleción de sodio de SHR (SR-SHR). Dos días antes del ensayo, los animales se implementaron quirúrgicamente con catéteres en la arteria carótida y la vena yugular (tubo de polietileno PE50) conectadas por medio del tubo de polietileno PE10 a un tubo seleccionado de silicona (tamaño 0,020 ID x 0,037 OD x 0,008 de pared) para la medición de la presión sanguínea y el suministro del compuesto de ensayo, respectivamente. Se permitió que los animales se recuperaran con los cuidados post-operatorios adecuados.

El día del experimento los animales se colocaron en sus jaulas y se conectaron los catéteres por medio de una llave giratoria a un transductor de presión calibrado. Tras una hora de aclimatación, se tomó una medición de línea base durante un periodo de al menos cinco minutos. Los animales se dosificaron por vía i.v. con el vehículo o el compuesto de ensayo en dosis acumulativas ascendentes cada 60 minutos seguidos por 0,3 de solución salina para limpiar el catéter tras cada dosis. Los datos se registraron continuamente durante toda la duración del estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se guardaron como señales digitales electrónicas. En algunos estudios, los efectos de una única dosis intravenosa u oral (sonda) se controlan durante al menos 6 horas tras la dosificación. Los parámetros que se miden son la presión sanguínea (presión arterial sistólica, diastólica y media) y la frecuencia cardíaca.

35 ENSAYO 5

Evaluación *in vivo* de los efectos antihipertensivos en modelo de rata consciente sal-DOCA de hipertensión

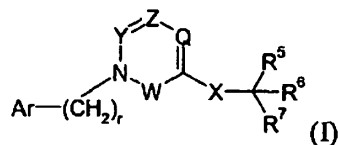
Se permitió que las ratas CD (machos, adultos, de 200-300 gramos, Charles River Laboratory, USA) se aclimataran un mínimo de 48 horas al llegar al sitio de ensayo antes de que se colocaran en una dieta alta en sal.

Una semana después del inicio de la dieta alta en sal, se implantó subcutáneamente un gránulo sal-DOCA (100 mg, tiempo de liberación 21 días, Innovative Research of America, Sarasota, FL) y se llevó a cabo una nefrectomía unilateral. El día 16 o 17 tras la implantación del gránulo sal-DOCA, se implantaron quirúrgicamente catéteres en la arteria carótida y la vena yugular con un tubo de polietileno PE50, que se conectó a su vez por medio de un tubo de polietileno PE50 a un tubo de silicona (tamaño 0,020 ID x 0,037 OD x 0,008 de pared) para la medición de la presión sanguínea y el suministro del compuesto de ensayo, respectivamente. Se permitió que los animales se recuperaran con cuidados post-operatorios adecuados.

El día del experimento, cada animal se deja en su jaula y se conectan por medio de una llave giratoria a un transductor de presión calibrado. Tras una hora de aclimatación, se tomó una medición de línea base durante un periodo de al menos cinco minutos. Los animales se dosificaron entonces i.v. con un vehículo o un compuesto de ensayo con dosis acumulativas escaladas cada 60 minutos seguido por 0,4 ml de solución salina para aclarar el catéter tras cada dosis. En algunos estudios, se ensayan los efectos de una sola dosis intravenosa u oral (sonda) y se controla durante al menos 6 horas tras la dosificación. Los datos se registran continuamente durante la duración del estudio utilizando el software Notocord (Kalamazoo, MI) y se guardaron como señales digitales electrónicas. Los parámetros que se midieron eran la presión sanguínea (presión arterial sistólica, diastólica y media) y la frecuencia cardíaca. Para la dosificación acumulativa y única, el porcentaje de cambio de la presión arterial media (MAP, mm Hg) o la frecuencia cardíaca (HR, bpm) se determinó como se describió para el Ensayo 4.

REIVINDICACIONES

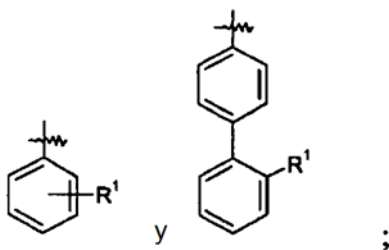
1. Un compuesto de fórmula I:



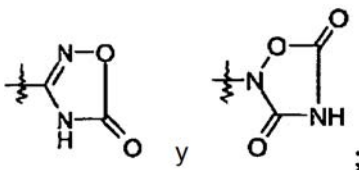
5 en la que:

r es 1;

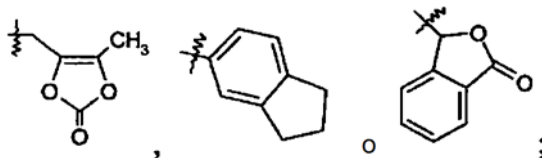
Ar se selecciona entre:



10 R^1 se selecciona entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)NH}-\text{SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{CH(R}^{1e})-\text{COOH}$, tetrazol-5-ilo,



R^{1a} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{OC(O)R}^{1aa}$, -alquilenomorfolina C_{0-6} ,



15 R^{1aa} es -O-alquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{NR}^{1ab}\text{R}^{1ac}$ o $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$; R^{1ab} y R^{1ac} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-6} y bencilo, o se toman juntos como $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$; R^{1b} es R^{1c} o $-\text{NHC(O)R}^{1c}$; R^{1c} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo $\text{C}_{0-6}-\text{O}-\text{R}^{1ca}$, -alquilenilo $\text{C}_{1-5}-\text{NR}^{1cb}\text{R}^{1cc}$, -alquilenoarilo C_{0-4} o -alquilenoheteroarilo C_{0-4} ; R^{1ca} es H, -alquilo C_{1-6} o -alquilenilo $\text{C}_{1-6}-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$; R^{1cb} y R^{1cc} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} , o se toman juntos como $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}[\text{C(O)CH}_3]-(\text{CH}_2)_2-$; R^{1d} es H, R^{1e} , $-\text{C(O)R}^{1c}$, o $-\text{C(O)NHR}^{1c}$; R^{1e} es -alquilo C_{1-4} o arilo;

20 Y es $-\text{C(R}^3)-$, Z es -N-, Q es $-\text{C(R}^2)-$ y W es un enlace; Y es $-\text{C(R}^3)-$, Z es -N-, Q es -N- y W es un enlace; o Y es $-\text{C(R}^3)-$, Z es -CH-, Q es $-\text{C(R}^2)-$ y W es $-\text{C(O)-}$;

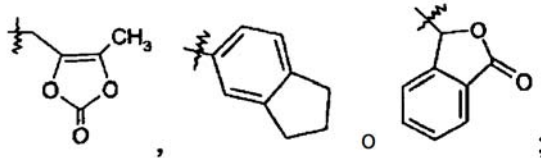
25 R^2 se selecciona entre H, halo, $-\text{NO}_2$, -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{2-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^{2a}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-5}-\text{OR}^{2b}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-5}-\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$, -alquilenoarilo C_{0-3} y -alquilenilo C_{0-3} -heteroarilo; donde R^{2a} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{OR}^{2b}$ y $-\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$; R^{2b} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilenoarilo C_{0-1} ; y R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-4} y -alquilenoarilo C_{0-1} ;

30 R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-10} , -alquilenilo C_{2-10} , -alquilenilo C_{3-10} , -alquilenilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo $\text{C}_{0-5}-\text{NR}^{3a}$ -alquilenilo $\text{C}_{0-5}-\text{R}^{3b}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-5}-\text{O}-\text{alquilenilo } \text{C}_{0-5}-\text{R}^{3b}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-5}-\text{S}-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-5}-\text{R}^{3b}$ y -alquilenoarilo C_{0-3} ; donde R^{3a} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} y -alquilenoarilo C_{0-3} ; y R^{3b} se selecciona entre H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenilo C_{2-4} , -alquilenilo C_{2-4} y arilo;

35 X es -alquilenilo $\text{C}_{1-12}-$, donde al menos un resto $-\text{CH}_2-$ en el alquilenilo se reemplaza por un resto $-\text{NR}^{4b}-\text{C(O)-}$ o $-\text{C(O)-NR}^{4a}-$, donde R^{4a} se selecciona entre H, $-\text{OH}$ y -alquilo C_{1-4} ;

40 R^5 se selecciona entre -alquilenilo $\text{C}_{0-3}-\text{SR}^{5a}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-3}-\text{C(O)NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-3}-\text{NR}^{5b}-\text{C(O)R}^{5d}$, $-\text{NH}-\text{alquilenilo } \text{C}_{0-1}-\text{P(O)(OR}^{5e})_2$, -alquilenilo $\text{C}_{0-3}-\text{P(O)OR}^{5e}\text{R}^{5f}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-2}-\text{CHR}^{5g}-\text{COOH}$, -alquilenilo $\text{C}_{0-3}-\text{C(O)NR}^{5h}-\text{CHR}^{5i}-\text{COOH}$ y -alquilenilo $\text{C}_{0-3}-\text{S}-\text{SR}^{5j}$; R^{5a} es H o $-\text{C(O)-R}^{5aa}$; R^{5aa} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenilo C_{0-6} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenoarilo C_{0-6} , -alquilenoheteroarilo C_{0-6} , -alquilenomorfolina C_{0-6} , -alquilenopiperazina $\text{C}_{0-6}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}[\text{N(R}^{5ab})_2]-\text{aa}$, donde aa es una cadena lateral aminoácida, -2-pirrolidina, -alquilenilo $\text{C}_{0-6}-\text{OR}^{5ab}$, $-\text{O}-\text{alquilenoarilo } \text{C}_{0-6}$, -alquilenilo $\text{C}_{1-2}-\text{OC(O)-alquilo } \text{C}_{1-6}$, -alquilenilo $\text{C}_{1-2}-\text{OC(O)-alquilenoarilo } \text{C}_{0-6}$ o $-\text{O}-\text{alquilenilo } \text{C}_{1-2}-$

OC(O)O-alquilo C₁₋₆; R^{5ab} es H o -alquilo C₁₋₆; R^{5b} es H, -OH, -OC(O)R^{5ba}, -CH₂COOH, -O-bencilo, -piridilo o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5ba} es H, -alquilo C₁₋₆, arilo, -OCH₂-arilo, -CH₂O-arilo o -NR^{5bb}R^{5bc}; R^{5bb} y R^{5bc} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄; R^{5c} es H, -alquilo C₁₋₆, o -C(O)-R^{5ca}; R^{5ca} es H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo; R^{5d} es H, -alquilo C₁₋₄, -alquilenoarilo C₀₋₃, -NR^{5da}R^{5db}, -CH₂SH o -O-alquilo C₁₋₆; R^{5da} y R^{5db} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄; R^{5e} es H, -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₁₋₃, -alquilenoheteroarilo C₁₋₃, -cicloalquilo C₃₋₇, -CH(CH₃)-O-C(O)R^{5ea},



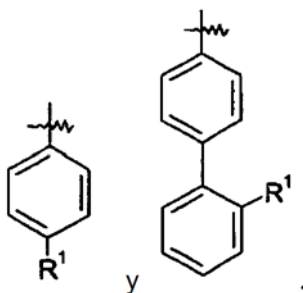
R^{5ea} es -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇, -NR^{5eb}R^{5ec} o -CH(NH₂)CH₂COOCH₃; R^{5eb} y R^{5ec} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C₁₋₄ y -alquilenoarilo C₁₋₃, o se toman juntos como -(CH₂)₃₋₆-; R^{5f} es H, alquilo C₁₋₄-alquilenoarilo C₀₋₃, -alquilenos C₁₋₃-NR^{5fa}R^{5fb} o -alquilenos C₁₋₃(aril)-alquilenos C₀₋₃-NR^{5fa}R^{5fb}; R^{5fa} y R^{5fb} se seleccionan independientemente entre H y -alquilo C₁₋₄; R^{5g} es H, -alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₁₋₃ o -CH₂-O-(CH₂)-O-CH₃; R^{5h} es H o -alquilo C₁₋₄; R⁵ⁱ es H, -alquilo C₁₋₄ o -alquilenoarilo C₀₋₃; y R^{5j} es -alquilo C₁₋₆, arilo o -CH₂CH(NH₂)COOH; R⁶ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, -CH₂O(CH₂)₂-O-CH₃, -alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquilenoarilo C₀₋₃, -alquilenoheteroarilo C₀₋₃ y -alquilenos C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇; y R⁷ es H o se toma junto con R⁶ para formar -cicloalquilo C₃₋₈;

en la que:

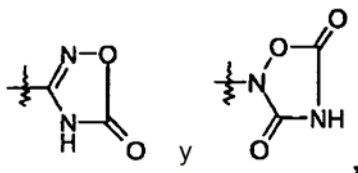
cada grupo -CH₂- en -(CH₂)_n- está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁₋₄ y flúor; cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R¹⁻³ y R⁵⁻⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₂₋₄, -alquilenos C₂₋₄, -CN, halo, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₄, -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en la que cada alquilo, alquilenos y alquilenos está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; cada átomo de carbono en X está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{4b} y un resto -CH₂- en X puede reemplazarse por un grupo seleccionado entre -cicloalquilenos C₄₋₈-, -CR^{4d}=CH- y -CH=CR^{4d}-; en la que R^{4b} se selecciona entre -alquilenos C₀₋₅-COOR^{4c}, -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₀₋₁-CONH₂, -alquilenos C₁₋₂-OH, -alquilenos C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, 1H-indol-3-ilo, bencilo e hidroxibencilo, donde R^{4c} es H o -alquilo C₁₋₄; y R^{4d} se selecciona entre -CH₂-2-tiofeno y fenilo; cada alquilo y cada arilo en R¹⁻³, R^{4a-4d} y R⁵⁻⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de flúor;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar se selecciona entre:

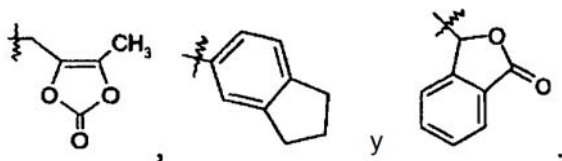


3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre -COOH, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R^{1e})-COOH, tetrazol-5-ilo,



preferiblemente -COOH, -SO₂NHR^{1d} y tetrazol-5-ilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, donde R^{1a} se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil } C_{1-4})\text{OC}(\text{O})R^{1aa}$, -alquilenomorfolina C_{0-6} ,



5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y representa $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Z es -N-, Q es $-\text{C}(\text{R}^2)-$ y W es un enlace.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y representa $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Z es -N-, Q es -N- y W es un enlace.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y representa $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Z es -CH-, Q es $-\text{C}(\text{R}^2)-$ y W es $-\text{C}(\text{O})-$.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y representa -N-, Z es $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Q es $-\text{C}(\text{R}^2)-$ y W es un enlace.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 se selecciona entre H, halo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilenomorfolina C_{0-6} .

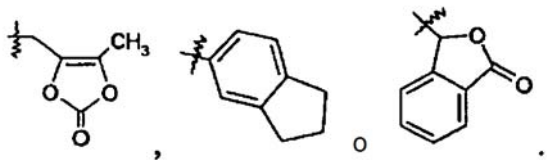
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-10} y -alquilenomorfolina C_{0-6} , donde R^{3b} es -alquilo C_{1-6} .

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^3 se selecciona entre -alquilo C_{2-5} y -O-alquilo C_{1-5} .

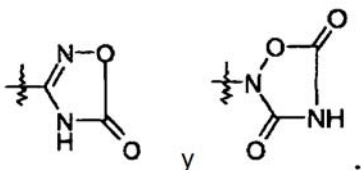
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -alquilenomorfolina C_{1-11} , de 1 a 4 restos $-\text{CH}_2-$ en el alquilenomorfolina se reemplazan por un resto $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$, y R^{4a} se selecciona entre H y -OH; o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}=\text{C}(-\text{CH}_2-\text{2-tiofeno})-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{bencil})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{bencil})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_6-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$; y $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_6-\text{NHC}(\text{O})-\text{ciclohexileno}-\text{NHC}(\text{O})-$, preferiblemente $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ y $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 se selecciona entre -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{SR}^{5a}$, -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{NR}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5d}$, -NH-alquilenomorfolina $C_{0-1}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5e})_2$, -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{5e}\text{R}^{5f}$, -alquilenomorfolina $C_{0-2}-\text{CHR}^{5g}-\text{COOH}$ y -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5h}-\text{CHR}^{5i}-\text{COOH}$; R^{5a} es H, R^{5b} es -OH, R^{5c} es H, R^{5d} es H, R^{5e} es H.

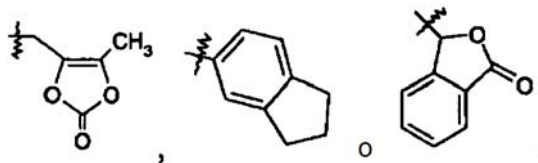
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 se selecciona entre -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{SR}^{5a}$, -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{NR}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5d}$, -NH-alquilenomorfolina $C_{0-1}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5e})_2$, -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{5e}\text{R}^{5f}$ y -alquilenomorfolina $C_{0-3}-\text{S}-\text{SR}^{5j}$, donde R^{5a} es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$, R^{5b} es H, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5ba}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, -O-bencilo, -piridilo o $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$, R^{5c} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5ea}$,



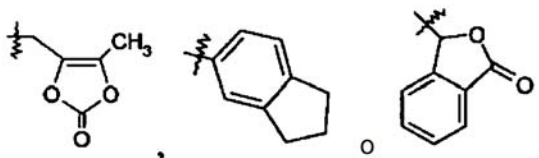
15. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^1 se selecciona entre $-\text{COOH}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, -CN, $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{1e})-\text{COOH}$, tetrazol-5-ilo,



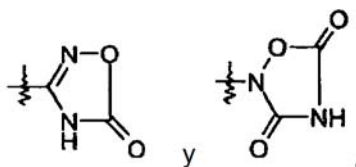
16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, donde R^{1a} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil } C_{1-4})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, -alquilenomorfolina C_{0-6} ,



5 17. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, y R^{1a} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil } C_{1-4})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, -alquilenomorfolina C_{0-6} ,



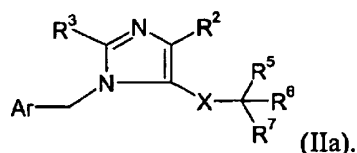
10 18. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^1 se selecciona entre $-\text{COOH}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{1c}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{1e})-\text{COOH}$, tetrazol-5-ilo,



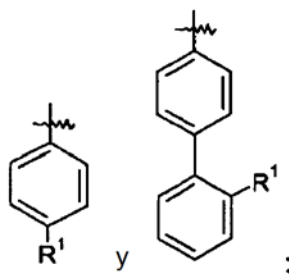
15 19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{0-3} , -alquilenoheteroarilo C_{0-3} y -alquileno C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} .

20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar ciclopentilo.

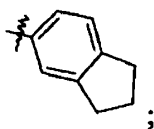
21. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la fórmula IIa:



22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que Ar se selecciona entre:



25 R^1 se selecciona entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{1e})-\text{COOH}$ y tetrazol-5-ilo; donde R^{1a} es H, -alquilo C_{1-6} , -alquilenoarilo C_{1-3} , -alquilenoheteroarilo C_{1-3} , -cicloalquilo C_{3-7} , $-\text{CH}(\text{alquil } C_{1-4})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, o



R^{1aa} es -O-alquilo C_{1-6} o -O-cicloalquilo C_{3-7} ; R^{1b} es R^{1c} ; R^{1c} es -alquilo C_{1-6} o -alquilenoarilo C_{0-4} ; R^{1d} es H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1c}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$; R^{1e} es -alquilo C_{1-4} ;"

R^2 se selecciona entre H, halo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilenos $C_{0-5}-OR^{2b}$; donde R^{2b} se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-10} y -alquilenos $C_{0-5}-O$ -alquilenos C_{0-5} -alquilo C_{1-6} ;

X es -alquilenos C_{1-11} -, donde 1 a 4 restos $-CH_2-$ en el alquilenos se reemplazan por un resto $-NR^{4a}-C(O)-$ o $-C(O)-NR^{4a}$ -, donde R^{4a} se selecciona entre H y $-OH$;

R^5 se selecciona entre -alquilenos $C_{0-3}-SR^{5a}$, -alquilenos $C_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5c}$, -NH-alquilenos $C_{0-1}-P(O)(OR^{5e})_2$, -alquilenos $C_{0-2}-CHR^{5g}-COOH$ y -alquilenos $C_{0-3}-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$; R^{5a} es H o $-C(O)-R^{5aa}$; R^{5aa} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenos C_{0-6} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquilenos C_{0-6} o -alquilenomorfolina C_{0-6} ; R^{5b} es H, $-OH$, $-OC(O)R^{5ba}$, $-CH_2COOH$ o $-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5ba} es $-OCH_2$ -arilo o $-CH_2O$ -arilo; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente -alquilo C_{1-4} ; R^{5c} es H; R^{5e} es H; R^{5g} es $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$; R^{5h} es H; y R^{5i} es -alquilenos C_{0-3} ;

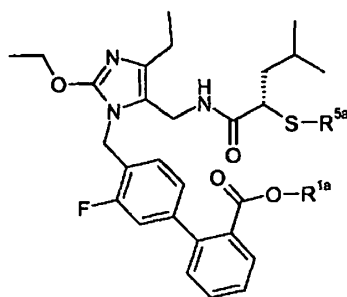
R^6 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -alquilenos C_{0-3} , -alquilenoheteroarilo C_{0-3} y -alquilenos C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} ;

R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar ciclopentilo.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que R^1 se selecciona entre $-COOH$, $-CO(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-6}) y $-SO_2NH[-C(O)$ (alquilo C_{1-6})]; R^2 se selecciona entre H, halo, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -alquilenos $C_{0-5}-OH$; R^3 es -alquilenos $C_{0-5}-O$ -alquilenos C_{0-5} -alquilo C_{1-6} ; X es -alquilenos C_{1-11} -, donde de 1 a 4 restos $-CH_2-$ en el alquilenos se reemplazan por $-NHC(O)-$ o $-C(O)NH-$; R^5 es -alquilenos $C_{0-3}-SR^{5a}$ o -alquilenos $C_{0-3}-C(O)NH(OH)$; R^{5a} es H o $-C(O)-R^{5aa}$; R^{5aa} es -alquilo C_{1-6} , -alquilenos C_{0-6} o -alquilenomorfolina C_{0-6} ; R^6 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -alquilenos C_{0-3} y -alquilenos C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} ; y R^7 es H.

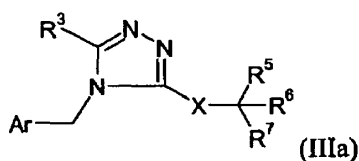
24. El compuesto de la reivindicación 23, en el que un anillo en Ar está sustituido con 1 o 2 átomos de flúor.

25. El compuesto de la reivindicación 21, que tiene la fórmula:

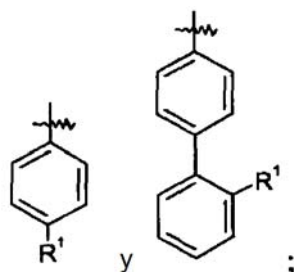


en la que R^{1a} es H y R^{5a} es H.

26. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula IIIa:

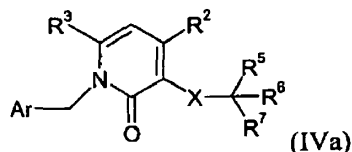


en la que Ar se selecciona entre:

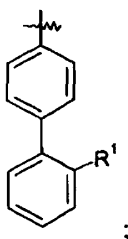


R^1 es $-COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o -alquilo C_{1-6} ; R^3 es -alquilo C_{1-10} ; X es $-CH_2-NHC(O)-$; R^5 se selecciona entre -alquilenos $C_{0-3}-SR^{5a}$ y -alquilenos $C_{0-3}-C(O)N(OH)H$; R^{5a} es H o $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ; R^6 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} y -alquilenos C_{0-3} ; y R^7 es H.

27. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la fórmula IVa:

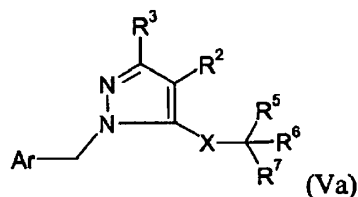


en la que Ar es:

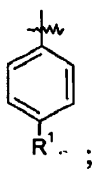


R¹ es -COOR¹ᵃ, donde R¹ᵃ es H o -alquilo C₁-₆; R² es H; R³ es -alquilo C₁-₁₀; X es -CH₂-NHC(O)-; R⁵ se selecciona entre -alquilenos C₀-₃-SR⁵ᵃ y -alquilenos C₀-₃-C(O)N(OH)H; R⁵ᵃ es H o -C(O)alquilo C₁-₆; R⁶ se selecciona entre -alquilo C₁-₆ y -alquilenos C₀-₃; y R⁷ es H.

28. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la fórmula Va:



en la que Ar es:



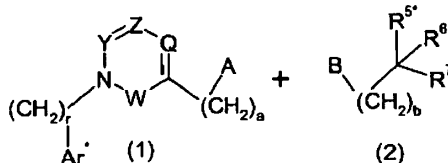
R¹ es -COOR¹ᵃ, donde R¹ᵃ es H o -alquilo C₁-₆; R² es H; R³ es -alquilo C₁-₁₀; X es -C(O)NH-; R⁵ se selecciona entre -alquilenos C₀-₃-SR⁵ᵃ y -alquilenos C₀-₃-C(O)N(OH)H; R⁵ᵃ es H o -C(O)alquilo C₁-₆; R⁶ es -alquilenos C₀-₃; y R⁷ es H.

29. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

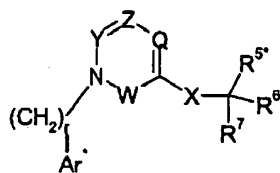
30. La composición farmacéutica de la Reivindicación 29 que comprende además un segundo agente terapéutico que se selecciona de entre el grupo que consiste en diuréticos, bloqueantes del receptor β₁ adrenérgico, bloqueantes del canal del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT₁, inhibidores de la neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes anti-lípidos, agentes antidiabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, antagonistas del receptor vasopresina, y combinaciones de los mismos.

31. Un proceso para preparar el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que comprende:

(a) acoplar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2:



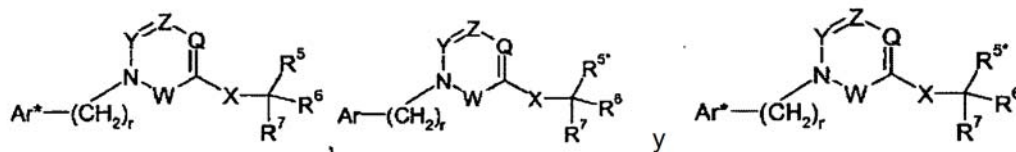
para producir un compuesto que tiene la fórmula:



donde: A es -NH₂ y B es -COOH o A es -COOH y B es -NH₂; la suma de a y b está en el intervalo de 0 a 11; Ar* representa Ar-R^{1*}, donde R^{1*} es R¹ o una forma protegida de R¹; y R^{5*} representa R⁵ o una forma protegida de R⁵; los átomos de carbono en los grupos -(CH₂)_a y -(CH₂)_b pueden estar sustituidos con uno o más grupos R^{4b}; y un grupo -CH₂- en el grupo -(CH₂)_a o el grupo -(CH₂)_b pueden reemplazarse por -cicloalquileo C₄₋₈-, -CR^{4d}=CH-, o -CH=CR^{4d}-; y

(b) cuando R^{1*} es una forma protegida de R¹ y/o R^{5*} es una forma protegida de R⁵, desproteger el producto de la etapa (a) para producir un compuesto de fórmula I.

32. Un intermedio útil en la síntesis del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, seleccionado entre el grupo que comprende:



en el que: Ar* es Ar-R^{1*}; R^{1*} se selecciona entre -C(O)O-P², -SO₂O-P⁵, -SO₂NH-P⁶, -P(O)(O-P⁷)₂, -OCH(CH₃)-C(O)O-P², -OCH(aril)-C(O)O-P² y tetrazol-5-il-P⁴; R^{5*} se selecciona entre -alquileo C₀₋₃-S-P³, -alquileo C₀₋₃-C(O)NH(O-P⁵), -alquileo C₀₋₃-N(O-P⁵)-C(O)R^{5d}, -alquileo C₀₋₁-NHC(O)CH₂S-P³, -NH-alquileo C₀₋₁-P(O)(O-P⁷)₂, -alquileo C₀₋₃-P(O)(O-P⁷)-R^{5e}, -alquileo C₀₋₂-CHR^{5f}-C(O)O-P² y -alquileo C₀₋₃-C(O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(O)O-P²; P² es un grupo protector carboxi seleccionado entre metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P³ es un grupo protector tiol seleccionado entre éteres y ésteres; P⁴ es un grupo protector tetrazol seleccionado entre tritilo y difenilmetilo; P⁵ es un grupo protector hidroxilo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, grupos sililo, ésteres y arilmetilo; P⁶ es un grupo protector sulfonamida seleccionado entre grupos *t*-butilo y acilo; y P⁷ es un grupo protector fosfato seleccionado entre alquilo C₁₋₄, arilo y arilo sustituido; y en el que r, Q, W, X, Y, Z, R⁵, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, R⁶ y R⁷ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-28; y sales de los mismos.

33. El uso de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión o el fallo cardíaco.

34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para su uso en terapia.